

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Саратовский государственный аграрный
университет имени Н.И. Вавилова»

На правах рукописи



Шутова Татьяна Игоревна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТА «МИРТАЗАПИН»
И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ НЕПРОДУКТИВНЫХ ЖИВОТНЫХ
(СОБАК, КОШЕК)**

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель –
доктор биологических наук,
доцент Пудовкин Николай
Александрович

Саратов 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
1 Обзор литературы	10
1.1 Морфо-физиологические особенности строения нервной системы у различных видов животных.....	10
1.2 Заболевания, связанные с нарушением деятельности нервной системы.....	20
1.3 Фармакологические группы препаратов, влияющих на деятельность нервной системы.....	30
1.4 Фармако-токсикологическая характеристика препарата «Миртазапин» и его применение в ветеринарной медицине.....	38
2 Материалы и методы исследований	45
3 Собственные исследования	53
3.1 Клиническая фармакология препарата «Миртазапин» для мелких непродуктивных животных (собак, кошек).....	53
3.1.1 Фармакокинетическая характеристика препарата «Миртазапин»...	53
3.1.2 Фармакодинамика препарата «Миртазапин» для мелких непродуктивных животных (собак, кошек).....	57
3.1.2.1 Действие препарата «Миртазапин» на систему крови кошек.....	57
3.1.2.2 Действие препарата «Миртазапин» на гематологические показатели собак пожилого возраста при полиорганной патологии.....	62
3.1.2.3 Фармакологическое влияние препарата «Миртазапин» на биохимические показатели крови кошек.....	65
3.1.2.4 Фармакологическое влияние препарата «Миртазапин» на некоторые биохимические показатели крови собак пожилого возраста при полиорганной патологии.....	67
3.2 Разработка показаний к применению препарата «Миртазапин» для мелких непродуктивных животных (собак, кошек).....	70
3.2.1 Лечение идиопатического цистита кошек препаратом «Миртазапин».....	70
3.2.2 Применение препарата «Миртазапин» при хроническом болевом синдроме с поражением опорно-двигательного аппарата у собак.....	74
3.2.3 Применение препарата «Миртазапин» при хроническом болевом синдроме с поражением опорно-двигательного аппарата у кошек.....	81
3.2.4 Применение препарата «Миртазапин» при оксидативном стрессе у пожилых собак при полиорганной патологии.....	84
3.3 Анализ фармакологической эффективности препарата «Миртазапин» и препарата на основе водного раствора фуллерена C ₆₀ при оксидативном стрессе у животных.....	92

3.4 Экономическая эффективность применения препарата «Миртазапин».....	94
4 Заключение	97
5 Практические предложения	107
6 Перспективы дальнейшей разработки темы	108
Список сокращений.....	109
Список литературы.....	110
Приложения.....	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследований. В настоящее время в клинической практике ветеринарного врача достаточно часто стали использоваться различные антидепрессивные препараты. Как правило, их применяют для коррекции поведенческих проблем, но особый интерес представляют антидепрессанты, применяемые при лечении животных с сопутствующими соматическими патологиями [99].

Основной эффект от применения данных препаратов – стимуляция аппетита, улучшение общего состояния больного животного. Однако при этом чрезвычайно важно правильно оценивать риски развития побочных эффектов лекарственных препаратов.

За последние годы создано много препаратов для лечения депрессивных расстройств. Трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), более современные селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), обратимые ингибиторы МАО и прочие. К третьему поколению антидепрессантов относятся препараты, воздействующие как на серотониновую, так и на норадренергическую нейротрансмиттерные системы, например, «Миртазапин» [17, 22, 58].

«Миртазапин» («Ремерон») – достаточно новый препарат, изобретенный в Голландии в 1994 г. В настоящее время он широко используется в качестве высокоэффективного средства для лечения депрессий во многих странах мира [60].

«Миртазапин» был разработан для лечения умеренной и тяжелой депрессии. Он является тетрациклическим антидепрессантом, так как в его формуле содержится четыре химических кольца, а не три. «Миртазапин» относится к новому классу психотропных препаратов – норадренергическим и специфическим серотонинергическим антидепрессантам с оригинальным профилем фармакологической активности [6, 7, 182]. «Миртазапин» действует путем повышения норэпинефрина и серотонина в мозге, хотя до

сих пор точно не выяснено, как это происходит. Считается, что эффект препарата достигается за счет блокады центральных пресинаптических α_2 -рецепторов, которые повышают норадренергическую нейротрансмиссию, а также усиления нейротрансмиссии в серотонинергических синапсах только через серотониновые 5-HT₁-рецепторы, так как другие серотониновые 5-HT₂- и 5-HT₃-рецепторы блокируются. Норадреналин является усиливающим нейромедиатором, а серотонин как нейромедиатор обеспечивает расслабление и комфорт, повышение в мозге этих веществ может помочь при депрессии [25].

«Миртазапин» обладает анксиолитическим эффектом, улучшает качество сна, способствует предотвращению развития побочных эффектов, характерных для СИОЗС [58, 159]. Механизм действия препарата уникален. Его достаточно часто применяют не по прямому назначению для облегчения прочих болезненных состояний, таких как бессонница, генерализованное тревожное расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство. В терапевтических дозах препарат «Миртазапин» практически не имеет антихолинергического эффекта, не оказывает влияния на сердечно-сосудистую систему и, как правило, хорошо переносится больными [38].

Однако, несмотря на многочисленные положительные качества, применение препарата «Миртазапин» в ветеринарной практике пока малоизвестно, так как до конца не выяснен точный механизм его действия.

Степень разработанности темы. Анализ источников литературы показал, что для животных «Миртазапин» чаще используется в качестве средства, стимулирующего аппетит и обладающего противорвотными свойствами. В исследованиях было доказано, что применение препарата «Миртазапин» кошкам с хронической болезнью почек приводит к достоверному снижению рвоты, повышению аппетита и увеличению массы тела [55, 161]. Однако более высокие дозы могут вызывать проявление побочных эффектов – гипервозбудимость, вокализацию, тремор [124]. Следовательно, для эффективного применения препарата «Миртазапин» с

минимизацией побочных эффектов рекомендуются меньшие, но частые дозировки. У здоровых кошек период полувыведения препарата достаточно короткий, что позволяет вводить его ежедневно. Клиренс «Миртазапина» снижается при почечной и печеночной недостаточности, поэтому при хронической болезни почек у кошек рекомендуется применение препарата через день [162, 163].

Цель и задачи исследований. Цель – изучить фармакологические свойства препарата «Миртазапин» и обосновать его применение для лечения непродуктивных животных (собак и кошек). Для достижения заданной цели нами были поставлены следующие задачи.

1. Изучить фармакокинетические параметры препарата «Миртазапин» у собак и кошек.
2. Установить фармакодинамику препарата «Миртазапин» в организме мелких непродуктивных животных (собак, кошек).
3. Определить показания к применению препарата «Миртазапин» в комплексной терапии заболеваний мочевыводящих путей.
4. Разработать схему применения препарата «Миртазапин» в комплексной терапии хронического болевого синдрома у собак и кошек.
5. Разработать показания к применению препарата «Миртазапин» и препарата на основе водного раствора фуллерена C_{60} для профилактики и лечения свободнорадикальной патологии животных (далее – препарат на основе водного раствора фуллерена C_{60}) для лечения патологий про- и антиоксидантной системы собак.

Научная новизна. Изучена фармакокинетика препарата «Миртазапин» для собак и кошек. Дополнены сведения по его фармакодинамике в организме этих животных. Впервые разработана схема применения препарата «Миртазапин» для лечения собак пожилого возраста с полиорганной патологией, кошек с идиопатическим циститом и плотоядных с поражением опорно-двигательного аппарата. Впервые разработана схема лечения препаратом «Миртазапин» и препаратом на основе водного раствора

фуллерена C_{60} нарушений состояний про- и антиоксидантной системы собак пожилого возраста с полиорганный патологией.

По результатам исследований подана заявка на патент РФ на изобретение (№ 2020111636 от 23.03.2020 г.).

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы состоит в том, что изучены некоторые особенности действия препарата «Миртазапин» на организм собак и кошек, определено его влияние на работу некоторых функциональных систем организма собак пожилого возраста при полиорганный патологии.

Практическая значимость работы состоит в том, что результаты исследования обосновывают возможность применения «Миртазапина» и возможность совместного введения «Миртазапина» и препарата на основе водного раствора фуллерена C_{60} для лечения и профилактики заболеваний собак и кошек.

Результаты исследований внедрены в производство в ветеринарных клиниках ООО «Ветеринарная диагностика», «Планета-ZOO» (г. Пенза) и «Матильда» (г. Кинель Самарской области).

Полученные данные введены в учебный процесс в ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова».

Методология и методы исследований. Методологическим подходом к решению поставленных задач явилось системное изучение объектов исследования, анализ и обобщение полученных результатов. Объект исследований – препарат «Миртазапин». Исследования осуществляли на собаках и кошках различных возрастных групп.

В работе были использованы биохимические, морфологические, физико-химические методы; проведены статистические исследования.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Фармакокинетическая характеристика препарата «Миртазапин» для собак и кошек.

2. Фармакодинамика препарата «Миртазапин» в организме мелких непродуктивных животных (собак, кошек).

3. Эффективность препарата «Миртазапин» при лечении заболеваний мочевыводящих путей у кошек.

4. Фармакологическое действие препарата «Миртазапин» при хроническом болевом синдроме у собак и кошек.

5. Фармакологическая эффективность воздействия «Миртазапина», препарата на основе водного раствора фуллерена C_{60} и их совместного введения на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы организма собак пожилого возраста с полиорганной патологией.

Апробация результатов исследования. Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на Всероссийской научно-практической конференции «Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации в АПК» (г. Казань, 2018); Конференции профессорско-преподавательского состава и аспирантов по итогам научно-исследовательской, учебно-методической и воспитательной работы за 2018 год (г. Саратов, 2019); Восьмой Международной межвузовской конференции по клинической ветеринарии (г. Москва, 2018); V Международной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Эколого-биологические проблемы использования природных ресурсов в сельском хозяйстве» (г. Екатеринбург, 2019); Национальной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы ветеринарной медицины и биологии» (г. Оренбург, 2020); Международной научно-практической конференции «Современная ветеринарная наука: теория и практика» (г. Ижевск, 2020).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 1 – в журнале, входящем в базу Web of Science, 4 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 138 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, собственных исследований и заключения. Список литературы включает в себя 200 источников, из них 113 – иностранных. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 17 рисунками.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Морфо-физиологические особенности строения нервной системы у различных видов животных

Нервная система и мозг выполняют двойную функцию: поддержание жизненных функций организма и управление поведением этого организма в данной среде. Одноклеточные организмы проявляют те же самые функции, демонстрируют и удивительно сложные формы поведения, хотя по определению они не обладают нервной системой[100].

Бактерии воспринимают питательные вещества (например, сахар) или токсины (например, тяжелые металлы) в своей среде через большое количество хеморецепторов, а также через механорецепторы. Эта разнообразная информация интегрируется и через цепочку сложных химических реакций приводит организм в движение [49, 100].

Одноклеточные эукариоты, такие как парамеции или эвглены, несмотря на свою одноклеточную организацию, демонстрируют гораздо более сложный уровень поведения, чем бактерии или археи. Они обладают ресничками, покрывающими все тело, способными совершать координированные движения. Также они могут собирать информацию о своем местоположении через напряженно-зависимые, гиперполяризующие калиевые и деполяризующие кальциевые ионные каналы. Кальциевые и калиевые каналы используются, в частности, для передвижения вперед и назад. Многие простейшие реагируют на химические, тактильные, температурные и зрительные раздражители [121].

Одноклеточные эукариоты обладают светочувствительными органеллами для фототаксиса. Они имеют «независимые эффекторы» или миоциты, которые обладают сенсомоторными функциями и непосредственно реагируют на раздражители, но не являются электрически возбудимыми. Губки могут регулировать поток воды через отверстия внутри их тела путем изменения диаметров этих отверстий (остий). Внутренняя поверхность остия

покрыта хоаноцитами, и их движение может привести к тому, что вода будет проходить через остий скоординированным образом [127].

Эволюционное происхождение первых нервных клеток у многоклеточных организмов до сих пор остается предметом споров. Одно из предположений состоит в том, что сенсорные и нервные клетки возникли из нервно-мышечных клеток [121]. Другие авторы постулируют независимое происхождение сенсорных, нервных и мышечных клеток от эпителиальных клеток [138].

Концепция паранейрона предполагает эволюцию нервных клеток из секреторных клеток.

У кишечнополостных имеются как простейшие типы нервной системы (нервные сети), так и относительно сложные формы, такая как радиально-симметричная нервная система, но отсутствует центральная нервная система [138].

Свободно плавающие медузообразные формы обладают сложными круговыми нервными системами внутри обода зонтика. Внутреннее субумбреллярное нервное кольцо содержит большие биполярные плавательные моторные нейроны для синхронного сокращения зонтика, а наружное экзумбреллярное нервное кольцо состоит из маленьких многополярных сенсорных клеток, которые контактируют со светочувствительными клетками во рту и щупальцах. Оба нервных кольца являются взаимосвязанными. Органами чувств являются глазки (пигментные пятна, чашечные глазки или даже «глаза» с двояковыпуклыми линзами),статоцисты (органы равновесия) и ропалии, т. е. сложные клубковидные органы равновесия, часто в сочетании с фото- и хеморецепторами, которые инициируют ритмическое сокращение медуз. Нервная система книдариев характеризуется преобладанием электрических синапсов, хотя химические синапсы также присутствуют. Химическая передача в основном осуществляется рядом нейропептидов, хотя имеются свидетельства о

наличии холингергических, серотонинергических, дофаминергических и глутаматергических способов передачи у различных видов книдариев [171].

Животные с двусторонней симметрией (*Bilateria*) составляют три основные группы типов: *Acoelomorpha*, *Protostomia* и *Deuterostomia*.

Acoelomorpha включает в себя очень маленьких двусторонних животных, напоминающих мухоморов и ранее отнесенных к типу *Platyhelminthes*. Они обладают диффузной субэпидермальной нервной сетью, напоминающей нервную сеть человека.

У гидры нервная система представляет собой простейшую форму двусторонней нервной системы. Диффузный субэпидермальный нерв сети также встречается и в других организмах, подобных мухоморам, но неизвестно, развился ли этот тип независимо, например, через вторичное упрощение более сложных типов, или представляет собой предковую форму всех билатеральных нервных систем [154].

Protostomia – все представители имеют простую или очень простую нервную систему, состоящую из двух или более нервных тяжей, проходящих от супразофагеального ганглия через удлиненное тело.

Турбеллярии могут обладать очень простой нервной системой, напоминающей субэпидермальные. Диффузную нервную сеть обнаружили у бескишечных турбеллярий. При других формах имеется супразофагеальный ганглий, дающий начало дорсальным и вентральным продольным тяжам, соединенным спаечными трактами. Продольные тяжи могут состоять либо полностью из фибрилл, либо из фибрилл, образующих регулярно расположенные ганглии. Наиболее сложные нервные системы встречаются у хищных планарий [18, 19, 77].

Плоские черви обладают множеством органов чувств, таких как тактильные или хеморецепторы на голове и по всему телу,статоцисты и обратные или эверсные пигментные ямки глаз, содержащие несколько сотен фоторецепторов [19].

Благодаря своему эндопаразитарному образу жизни, трематоды и цестоды имеют упрощенную нервную систему, состоящую из простого мозга и различного числа продольных волоконных трактов.

Кольчатые черви обладают парной центральной нервной системой лестничного типа. В своем простейшем состоянии эта структура состоит из церебрального или супраэзофагеального нервного кольца или ганглия, дающего начало парным вентральным нервам с парой ганглиев на тело. Каждый сегмент соединен поперечными соединителями (анастомозами). У кольчатых червей мозговой ганглий по-разному усложнялся. У хищных полихет мозг напоминает мозг насекомого и состоит из прото-, деуто- и тритоцеребрума [189].

У олигохет и гирудинов происходит упрощение этой основной организации. В вентральном нервном канатике большинства олигохет и некоторых полихет имеются гигантские волокна с очень высокой скоростью проводимости (три у олигохет), отделенные от более тонких волокон. Кольчатые черви обладают большим разнообразием тактильных и хемосенсорных органов, щупалец и имеют один реснитчатый «затылочный орган», возможно, участвующий в обнаружении света. Другие светочувствительные органы варьируют от очень простых пигментных пятен и глазных впадин до сложных глаз и хрусталиковых глаз с механизмом аккомодации у некоторых хищных полихет и развились независимо от аналогичных типов глаз у других групп животных [143].

Нервные системы моллюсков варьируют от относительно простых (или упрощенных) форм до наиболее сложных среди беспозвоночных, у головоногих моллюсков. Основная схема представляет собой тетраневральную нервную систему, состоящую из церебрального ганглия, который дает начало двум дорсальным плевровисцеральным и двум вентральным pedalным нервным тяжам. Нервные клетки не концентрируются в ганглиях, а рассеиваются по всему спинному мозгу.

Нервная система брюхоногих моллюсков состоит из четырех нервных путей. Отсюда и термин – тетраневральная нервная система, с максимум шестью парами ганглиев и, главным образом, одним непарным висцеральным ганглием. Нервные связки в основном соединены спайками. Парные мозговые ганглии, соединенные спайкой, расположены вокруг пищевода и обрабатывают информацию, идущую к глазам и от глаз, кстатоцистам, головным щупальцам, коже и мышцам губы, головы. Одна пара щечных ганглиев со спайкой расположена ниже пищевода и иннервирует глотку, слюнные железы, нервное сплетение пищевода и желудка. Одна пара плевральных ганглиев без спайки соединена шнурами с мозговыми, щечными и париетально-висцеральными ганглиями. Педальные узлы иннервируют мышцы и кожу ног. Мозговые, плевральные и педальные ганглии вместе образуют мозг. Супра- и субкишечные ганглии иннервируют жабры (орган обоняния) и части мантии и кожи. Одна пара париетальных ганглиев (не присутствующих у всех брюхоногих моллюсков) иннервирует боковые стенки тела. Основной непарный висцеральный ганглий снабжает каудальную область кишечника, анус и соседние области кожи и стенки тела, половые органы, почки, печень и сердце. Он завершает «висцеральную петлю», то есть цепь ганглиев и шнуров от плеврального до висцерального ганглия. Слияние ганглиев, главным образом «висцеральной петли», наблюдается у многих брюхоногих моллюсков, например у дышащих воздухом сухопутных улиток [157].

Брюхоногие моллюски имеют хеморецептивные и механорецептивные органы чувств, распределенные по всему телу. Сложные органы чувств состоят изстатоцист, глаз, начиная от широко открытых ямочных глаз к линзовидным глазам и хемочувствительным осфрадиям в мантии около жабр.

Двустворчатые моллюски имеют вторично упрощенную нервную систему только с тремя парами ганглиев с акцентом на висцеральный ганглий, который часто сливается с теменными ганглиями. У большинства

видов самый ростральный ганглий представляет собой слияние церебрального, плеврального и щечного ганглиев. Некоторые двустворчатые моллюски имеют глаза на краю мантии, часто со сложной анатомией.

Головоногие моллюски обладают высокоразвитой нервной системой, характеризующейся слиянием ганглиев и последующим развитием в доли, образующими сложный мозг вокруг пищевода. Существуют доли, соответствующие мозговому, щечному, губному, плевральному и висцеральным ганглиям других моллюсков, в то время как инновационными структурами являются центральные, зрительные, обонятельные и ножковые ганглии, а также периферические ветвистые и звездчатые ганглии [137, 138]. Глаза способны к аккомодации хрусталика и сокращению зрачка и имеют поразительное сходство с глазом позвоночных, хотя они являются продуктом конвергентной эволюции [180].

Нематоды (круглые черви; около 28 000 видов) – самые многочисленные многоклеточные животные на земле. Вероятно, из-за своего преимущественно паразитического образа жизни они имеют очень простую нервную систему, состоящую из нервного кольца вокруг пищевода и ряда ганглиев, связанных с этим кольцом. От кольца отходят от четырех до двенадцати вентральных тяжей, которые нерегулярно соединены половинчатыми спайками. Местные ганглии и нервы находятся в хвостовой кишке и анальной области. Некоторые нервы простираются от пищеводного нервного кольца до органов чувств в области головы, таких как чувствительные сосочки и щетинки. Другие органы чувств – это хеморецептивные органы [32].

Членистоногие имеют вентральный, сегментированный, парный тип нервной системы. У всех членистоногих первые ганглии слились в комплекс мозга. В нижней челюсти есть три основных отдела мозга, то есть прото-, деуто- и тритоцеребрум. Протоцеребрум связан с парными оптическими долями, дейтоцеребрум – с первой, а тритоцеребрум – со второй парой антенн. Имеется субэзофагеальный ганглий, образовавшийся в результате

слияния трех первых вентральных ганглиев. Они иннервируют область рта и нижние челюсти, у ракообразных – первую и вторую челюсти, у насекомых – верхнюю челюсть, нижние челюсти [189]. Нервная система хелицеров характеризуется отсутствием дейтоцеребрума и антенн; тритоцеребрум иннервирует хелицеры.

Мозг (супразофагеальный ганглий) паукообразных состоит из протоцеребра и тритоцеребра. В передней срединной части протоцеребрума обнаруживаются *Corpus pedunculata*, которые в отличие от насекомых являются исключительно зрительными нейтрофилами, связанными со вторичными глазами. Центральное тело находится в заднедорсальной части и, вероятно, является интегративным центром для получения зрительной информации от главных глаз [136].

Паукообразные отличаются большим разнообразием органов чувств. Существуют чувствительные к вибрации щелевидные лириформные органы, участвующие в обнаружении вибрации и в проприоцепции, а также волосяные сенсиллы, называемые трихоботриями, на ногах, боковых и дорсальных частях тела, которые участвуют в обнаружении воздушной вибрации и воздушных потоков. Виды различаются по количеству главных и второстепенных глаз. Главные глаза считаются гомологичными глазным яблокам, а второстепенные – сложным глазам насекомых [189].

Ракообразные имеют типичный парный лестничный нервный шнур в качестве предковой формы. Головной мозг (супразофагеальный ганглий) соединен двумя связями с вентральными нервными связками. Протоцеребрум состоит из двух боковых оптических долей и срединного протоцеребрума, содержащего передние и задние оптические нейропилы, протоцеребральный мостик и центральное тело. Нейропилы зрительных долей сильно изменчивы.

У десятиногих ракообразных есть дополнительные зрительные нейропилы в пределах оптических долей, терминальный мозг и так называемые гемизэллипсоидные тела. Дейтоцеребрум содержит медиальные и

латеральные нейропилы, получающие вестибулярную и механосенсорную информацию от первых антенн, обонятельные и околоушные доли, а также боковые клубочки. Тритоцеребрум получает информацию от вторых антенн, и посылает к ним двигательные нервы. Существуют сильные различия в степени слияния ганглиев вентрального мозга.

Субэзофагеальный ганглий, контролирующий придатки рта, обнаружен у многих малакостраканов, а слияние ганглиев максимально у крабов [189].

Ракообразные имеют большое количество органов чувств: проприоцептивные механорецепторы ног, хордотональные органы. Поверхность, включающая в себя дистальные конечности и антенны, покрыта механо- и хеморецепторами, обладающими сенсиллами или сетями. Встречаются непарный глаз (науплия), лобные простые глаза и сложные глаза, последние расположены либо непосредственно на голове, либо на глазах, приподнятых на подвижных стеблях.

Нервная система насекомых состоит из головного мозга (супрэзофагеального ганглия) и вентральных нервных тяжей [138].

Мозг, образованный слиянием первых трех ганглиев, состоит из большого протоцеребра, меньшего дейтоцеребра и очень маленького тритоцеребра. Волокнистые тракты соединяют мозг с субэзофагеальным ганглием, образованным слиянием первых трех вентральных ганглиев спинного мозга. Протоцеребрум состоит из двух полушарий, которые являются непрерывными с боковыми оптическими долями и принимают информацию от сложных глаз. Терминальные поля нервов из глазницы находятся в заднем срединном протоцеребре. Центральный комплекс (ЦК) получает обонятельную информацию от антенн через антенные доли, расположенные в дейтоцеребральном отделе и антенно-мозговом тракте. У перепончатокрылых ЦК также получает визуальные проекции от оптических долей. Оптический бугорок также находится в срединном протоцеребре, который получает визуальный вход от оптических долей. Эти структуры соединены с вентральными связками через нисходящие тракты.

Зрительная система насекомых состоит из сетчатки сложного глаза и трех оптических нейропилов, пластинки, продолговатого мозга. В дополнение к сложным глазам насекомые имеют дорсальные глаза (оцеллы), которые представляют собой простые хрусталиковые глаза, и, как полагают, выполняют рулевые функции во время ходьбы и полета. Антенны несут механочувствительные, обонятельные, гигрорецептивные и термочувствительные рецепторы [152].

Полухордовые – червеобразные (сидячие) морские животные с примитивной или вторично упрощенной нервной системой, состоящей из спинного и вентрального нервных окончаний. Одни авторы считают их гомологичными спинному мозгу хордовых, а другие – результатом независимой эволюции [49].

Нервная система позвоночных животных делится на две части: центральную нервную систему (ЦНС) и периферическую нервную систему (ПНС)[70].

ЦНС является самой большой частью и включает в себя головной и спинной мозг. В постнатальном периоде развития головного мозга наблюдается наибольшая нейрональная пластичность, именно в этом возрасте животное учится определять «нормальность» окружающей среды, социальной обстановки. По истечении этого периода все новые события будут, скорее всего, вызывать страх [172]. Если особь в этот период не подвергалась действию стимулов, с которыми ей придется столкнуться в дальнейшем, то у нее могут возникнуть отклонения в поведении при встрече с ними. Проведенные в лаборатории Бар-Харбор эксперименты подтвердили, что для щенков 3-недельный возраст является самым ранним началом социализации [174, 175, 176].

ЦНС окружена и защищена мозговыми оболочками, трехслойной системой мембран, включая жесткий кожистый внешний слой, называемый твердой мозговой оболочкой. Мозг также защищен черепом, а спинной мозг – позвоночными костями. Кровеносные сосуды, входящие в ЦНС, окружены

клетками, которые образуют плотный химический барьер, называемый гематоэнцефалическим барьером, предотвращающим попадание многих типов химических веществ в ЦНС, присутствующих в организме [166].

Периферическая нервная система – это собирательный термин для структур нервной системы, которые не находятся в ЦНС. Считается, что подавляющее большинство пучков аксонов, называемых нервами, принадлежит ПНС, даже если клеточные тела нейронов, которым они принадлежат, находятся в головном или спинном мозге. ПНС делится на соматическую и висцеральную части. Соматическая часть состоит из нервов, которые иннервируют кожу, суставы и мышцы. Тела соматических сенсорных нейронов лежат в ганглии задних корешков спинного мозга. Висцеральная часть (вегетативная нервная система) содержит нейроны, которые иннервируют внутренние органы, кровеносные сосуды и железы. Сама вегетативная нервная система состоит из двух частей: симпатической нервной системы и парасимпатической нервной системы [196].

Нервную систему позвоночных также можно разделить на области, называемые серым веществом и белым веществом. Серое вещество (является серым только в консервированной ткани и лучше описывается как розовое или светло-коричневое в живой ткани) содержит большую долю клеточных тел нейронов. Белое вещество состоит в основном из аксонов, покрытых миелином, и принимает свой цвет от миелина. Белое вещество включает в себя все нервы тела и большую часть внутренних частей головного и спинного мозга. Серое вещество находится в скоплениях нейронов головного и спинного мозга, а также в корковых слоях, выстилающих их поверхности. Существует анатомическое соглашение, согласно которому кластер нейронов в головном мозге называется «ядром», тогда как кластер нейронов на периферии называется «ганглием» [52].

1.2 Заболевания, связанные с нарушением деятельности нервной системы

Изменение способности животного ощущать окружающую среду может быть вызвано заболеваниями центральной или периферической нервной системы. Первичные признаки расстройств нервной системы включают в себя изменения поведения, судороги, тремор, боль, онемение, нарушение координации, а также слабость или паралич одной или нескольких ног. Последствия травмы для сенсорных и моторных функций зависят от ее локализации и тяжести [109].

Травма спинного мозга может вызвать потерю чувствительности и паралич ниже уровня травмы. Легкие травмы спинного мозга могут привести к неуклюжим движениям и легкой слабости конечностей. Умеренные травмы спинного мозга могут вызвать большую слабость конечностей. При тяжелых травмах спинного мозга может произойти полная потеря движения (паралич) и чувствительности. Однако не все травмы спинного мозга вызывают паралич. Например, травма спинного мозга в нижней части спины может привести не к параличу конечности, а к потере контроля над мочевым пузырем [132, 133].

Травмы головного мозга приводят к разным последствиям, в зависимости от того, какая часть мозга поражена. Травмы ствола головного мозга могут вызвать потерю равновесия, слабость конечностей, гиперактивные рефлексы, ступор или кому. Травмы мозжечка могут привести к нарушению координации движения головы и ног, тремору и потере равновесия. Повреждения головного мозга могут вызвать полную или частичную слепоту, потерю обоняния, судороги, кому, ступор, нарушения при ходьбе или кружение, а также неспособность распознавать хозяина [144].

При некоторых травмах нервной системы повреждения не проявляются до 24–48 ч. Долгосрочное повреждение обычно вызывается

отеком или внутренним кровотечением сосудов головного мозга. Инсульт, вызванный закупоркой артерий или высоким кровяным давлением, у домашних животных встречается редко[11].

Сердечно-сосудистые патологии – достаточно частые заболевания, которые снижают трудоспособность и продуктивность животных. Нередко отмечается корреляция между развитием сердечно-сосудистых заболеваний и психическими расстройствами. Этот факт подтверждают многочисленные исследования. По различным данным, распространенность депрессивных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями составляет от 18 до 60 % [11, 39].

Расстройства нервной системы, кроме последствий травм, могут включать в себя врожденные дефекты, наследственные расстройства, инфекции и воспаления, отравления, нарушения обмена веществ, дефицит питательных веществ, дегенеративные заболевания, рак или неизвестные причины.

Большинство врожденных дефектов, часто называемых врожденными нарушениями, хорошо заметны при рождении или вскоре после него. Некоторые генетические заболевания вызывают медленную и необратимую дегенерацию нейронов в течение первого года жизни. При других наследственных заболеваниях, таких как эпилепсия, животное может не проявлять никаких признаков в течение 2–3 лет [170].

Инфекции нервной системы вызываются конкретными вирусами или микроорганизмами. Другие воспаления (например, определенные типы менингита) могут быть вызваны сверхактивной иммунной системой организма. Они известны как аутоиммунные заболевания. Различные химические вещества могут вызывать токсическую реакцию в нервной системе. К ним относятся определенные пестициды и гербициды, крысиные яды, антифриз, шоколад и седативные средства. Высокие дозы некоторых лекарств также могут быть токсичными для нервной системы. Ботулизм,

столбняк, укусы клещей, а также яд кораллов и тигровых змей могут влиять на нервную систему и вызывать паралич [200].

Некоторые метаболические нарушения влияют на функцию нервной системы, включая низкий уровень сахара в крови, гипоксию, заболевания печени и почечную недостаточность. Нарушения щитовидной железы и надпочечников, дисбаланс электролитов также могут вызывать неврологические симптомы. Недостаток тиамина (витамина В₁) в рационе ведет к потере моторики, ступору, судорогам и коме у собак. Недостаточное количество В₆ может вызвать судороги [181].

Опухоли нервной системы классифицируются по типу пораженных клеток, поведению опухоли, характеру роста и любым вторичным изменениям, наблюдаемым в опухоли и вокруг нее. Они могут расти из клеток внутри нервной системы или связанных с ней, могут образовываться в окружающих тканях или распространяться на нервную систему от другой опухоли в организме [66].

Опухоли головного мозга иногда обнаруживаются у молодых животных, но чаще всего у взрослых и пожилых. У собак головной мозг наиболее подвержен возникновению первичных опухолей нервной системы, чем спинной мозг [114].

Самый высокий уровень опухолей мозга среди домашних животных регистрируют чаще всего у взрослых собак нескольких брахицефальных пород: боксеры, английские бульдоги, бостон-терьеры. Золотистый ретривер может иметь опухоли головного мозга с большей вероятностью [66].

Для подтверждения наличия опухоли головного мозга используются различные тесты. Для диагностики опухолей нервной системы используются обычный рентген, миелография, сцинтиграфия, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. Также может быть полезен анализ цереброспинальной жидкости [139].

Перспективы для животных с опухолями нервной системы обычно оцениваются как плохие и зависят от местоположения, степени повреждения тканей, хирургического доступа и скорости роста опухоли.

Боль, как и стресс, могут способствовать снижению когнитивных функций [20, 42, 135]. Из-за сложности оценки боли и множества аспектов и вариантов поведения животных при этом [146] в настоящее время считается, что нейронный процесс, посредством которого потенциально опасные стимулы для тканей кодируются и обрабатываются (ноцицепция), представляет собой многомерный опыт, включающий соматосенсорные, когнитивные и эмоциональные компоненты [155, 165]. В последнее время наиболее широко принято определение, опубликованное Международной ассоциацией по изучению боли. Она определяет это состояние как «неприятное сенсорное или эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей» [9, 16]. В этом смысле боль – это субъективное и невыразимое понятие, которое существует до тех пор, пока люди во время оценки демонстрируют, что что-то «болит» [16].

Патофизиологические механизмы ноцицепции аналогичны у млекопитающих, которые могут страдать как чувствительные существа. Наблюдения показывают, что и животные, и люди развивают одинаковый нейронный процесс распознавания, проведения и модуляции боли [156].

Ноцицепция, как и все сенсорные и сигнальные системы, содержит механизмы, необходимые для того, чтобы ощущение боли воспринималось на каком-то периферийном уровне (кожа, внутренние органы, скелетные мышцы), а затем передавалось в центральную нервную систему. В ЦНС происходит обработка и сознательная интеграция на спинальном и супраспинальном уровнях [164]. Во время этого процесса периферические реакции на повреждение тканей включают локальное высвобождение таких веществ, как гистамин, простагландины, ионы водорода и калий [131].

Самый частый признак боли у животных – изменение поведения [193]. Поведенческие признаки боли – как потеря нормального поведения, так и

развитие новых и ненормальных форм поведения. Наиболее распространенные виды поведения, классифицируемые как «ненормальное поведение», – это снижение активности или передвижения, аппетита, нежелание взаимодействовать с другими домашними животными или членами семьи, апатия. Кроме того, агрессия, реакции страха, вокализация, изменение выражения морды, изменение габитуса, беспокойство и скрытность [145]. Боль также связана с повторяющимся поведением [165].

С клинической точки зрения боль следует включать в дифференциальный диагноз агрессивного поведения, реакций страха и фобии, нарушений сна, вокализации и повторяющегося поведения [123].

Известно, что боль может привести к агрессивному поведению, которое часто описывается как защитная реакция, направленная на избежание физического контакта, который может вызвать дальнейшие травмы [169]. Более того, животное может учиться на болезненном опыте. Если оно испытало боль в определенном контексте, то оно может избегать того же или подобного контакта в будущем, демонстрируя пассивное поведение (например, страх и фобии) или более реактивное (например, агрессивное поведение, связанное со страхом), даже если еще не испытало боли [153, 178].

Реакции, вызванные болью, приводят ко многим физиологическим и поведенческим изменениям [195]. В частности, это снижение активности серотонина в головном мозге [158]. Боль может также снизить физическую активность, а это способствует еще большему снижению активности серотонина в центральной нервной системе. Наконец, снижение активности серотонина в ЦНС связано с агрессивным поведением [134, 140].

Возможно, эти два разных механизма могут привести к разному типу агрессивного поведения, вызванного болью. Исследование [118], основанное на 12 клинических случаях, показало, что существуют два разных типа агрессии, связанной с болью, в зависимости от того, была ли собака агрессивной до появления боли. Согласно этому, собаки, которые были

агрессивны до появления боли, могут быть более агрессивными при возникновении этого фактора. В противном случае животные, которые не проявляли агрессии до появления боли, могут быть более импульсивными, и агрессия может произойти в контексте манипуляции. Боль также может вызвать страх. Во-первых, она действует как безусловный раздражитель, который вызывает реакцию страха [67]. Поэтому, когда животное испытывает боль, оно будет пытаться создать ассоциации между стимулом, вызывающим боль, и другими нейтральными стимулами [96]. Эти нейтральные стимулы могут помочь предсказать аналогичную ситуацию в будущем. Когда условный контекст снова присутствует, животное может проявлять страх даже при отсутствии начального безусловного стимула [119].

Существует второй механизм, который демонстрируется на людях и животных. Общеизвестно, что люди и животные, испытывающие боль, особенно хроническую, чаще страдают тревогой [103]. Из-за этого состояния у людей более высокая вероятность проявить пессимистическое когнитивное искажение, из-за которого изначально нейтральные стимулы становятся потенциальными (нереальными) источниками боли, что может привести к еще большей тревоге и страху [184]. Аналогичный процесс может происходить и у животных. Рассматривали клинический случай двух собак, страдающих от нетрадиционных стимулов. Животные не реагировали на обычное лечение страха. Через несколько месяцев у них также обнаружили боль. Впоследствии собак лечили одновременно от страха и боли, и проблема была решена [126, 179].

Известно, что животные, страдающие от боли, могут страдать от беспокойства, которое приводит к пессимистическому когнитивному искажению, вызывающему реакцию страха у собак [91].

Признано, что состояния боли и сна взаимосвязаны. Однако остается много вопросов относительно причины этого. Структуры мозга, связанные с генерацией и поддержанием сна, также участвуют в модуляции боли,

обеспечивая нейробиологический субстрат для реципрокных отношений [90]. Ранние экспериментальные данные, проанализированные многими авторами, показали, что существует реципрокная связь, где боль приводит к нарушению сна, а нарушение сна усиливает боль. Похоже, что острая боль может привести к плохому сну в ночное время у пациента – человека, у которого ранее не было жалоб на сон, с эффектами, которые обычно обратимы [95]. В случае хронической боли эта связь является спорной. В литературе существует тенденция, указывающая на то, что временное влияние лишения сна на боль может быть сильнее, чем влияние боли на сон [12, 168]. Другими словами, симптомы бессонницы значительно увеличивают риск развития хронических болевых расстройств в будущем у людей, ранее не болевших, тогда как существующая боль не является сильным предиктором новых инцидентов нарушения сна. Кроме того, хороший сон увеличивает вероятность того, что хроническая боль со временем уменьшится [12, 13]. Исследования на собаках и кошках по этому вопросу отсутствуют.

Как уже упоминалось ранее, боль действует как безусловный раздражитель, который вызывает реакцию страха. Заболевания мочевыводящих путей у кошек в большинстве случаев приводят к боли [68, 106]. Следовательно, если кошка испытывает боль при мочеиспускании, это может вызвать связь между болью и туалетным лотком. Другими словами, боль – частая причина изменения поведения при посещении туалета. Аналогичная ситуация может быть связана и с процессом дефекации [40, 186]. Кошки с остеоартритом, особенно задних конечностей, также часто демонстрируют отклонения «туалетного поведения». Эти кошки стараются не сгибаться при мочеиспускании, маленькие лотки не всегда удобны для них. Обезболивающие средства и большие лотки для туалета могут помочь решить эту проблему [191].

Нет конкретных исследований реальной роли боли при компульсивных расстройствах у животных. Однако в этом случае могут быть задействованы

два механизма. Во-первых, известно, что стресс играет важную роль в развитии компульсивного поведения как у животных, так и у людей. Боль вызывает стрессовую реакцию у животных, и сама по себе может выступать в качестве спускового механизма компульсивного поведения, как источник стресса [74]. Во-вторых, боль может привести к облизыванию болезненной области тела. Такое облизывание может быть усилено само по себе, поскольку оно уменьшает ощущение боли. Владельцы же часто обращают внимание на животное, когда оно демонстрирует подобное поведение (оперантное обусловливание) [54]. Примером может быть поведение, направленное на облизывание каудальной области живота у кошек с болью в мочевом пузыре.

Во всем мире большое внимание уделяется проблеме снятия стресса в ветеринарной медицине [4]. Многие животные испытывают стресс, находясь в незнакомой обстановке, не могут контролировать себя, поэтому могут испытывать боль [45]. Если этот стресс будет продолжительным, он может оказать неблагоприятное воздействие на иммунитет, общее состояние здоровья и поведение животного [43, 59].

Страх и беспокойство – это не одно и то же, однако эти явления имеют много схожих физиологических реакций. Животное, которое часто испытывает страх и тревогу и не может убежать от раздражителей, будет страдать от стресса и его последствий. Страх – нормальное поведение. Это эмоциональная реакция, которая возникает, когда животное понимает, что ситуация опасна, и помогает ему выбраться из нее. Тревога – это ожидание будущей опасности, которая может быть неизвестной, воображаемой или реальной. Считается, что хроническая тревога является причиной ненормального поведения и может представлять серьезную проблему для здоровья животного [63].

Стресс определяется как «... любая химическая, физическая или эмоциональная сила, которая угрожает гомеостазу организма», когда физиологическая реакция (вегетативное возбуждение и стимуляция оси

гипоталамус-гипофиз-надпочечники и сопутствующее высвобождение гормонов стресса) может, в конечном итоге, привести к предрасположенности к болезням, вызванным подавлением иммунной системы [61].

Продолжительное воздействие высокого уровня кортизола, в результате длительного воздействия стресс-факторов, ведет к обширным негативным последствиям в организме [2]. Быстрое непродолжительное повышение уровня гормонов важно для борьбы организма с повреждающими факторами [173]. Тем не менее, в условиях хронического длительного действия, глюкокортикоидные гормоны снижают интенсивность энергетического обмена, что может являться одной из причин развития механизмов дисфункции психологических процессов. Это, в свою очередь, значительно увеличивает риск развития стресса – индуцированной большой депрессии и посттравматического стресс синдрома. У многих депрессивных больных содержание кортизола в крови повышено. Длительное введение грызунам кортикостерона или продолжительные стрессорные воздействия вызывали у них развитие депрессивно-подобного состояния [117].

Фобии – это «... постоянный и чрезмерный страх определенных вещей или ситуаций, которые обычно не соответствуют реальной угрозе, которую они представляют». Реакция животного на раздражители может варьироваться от легких признаков тревоги до крайней паники. Если раздражитель очень неприятен, однократного воздействия может быть достаточно, чтобы вызвать в будущем пугающую реакцию (известную как «однократное (пробное) обучение») [177].

В целом факторы, усиливающие страх и вызывающие агрессию у собак, применимы и к кошкам. Собаки и кошки могут испытывать сильный стресс при разлуке со своими хозяевами или при содержании в клетке [167]. Страх и беспокойство вызывают у животных такие физиологические изменения, как учащение пульса и выброс кортизола. Кроме того, животные,

находящиеся в стрессовом состоянии, могут не есть или не пить должным образом, что может замедлить выздоровление [185].

Поведение животного в стрессовой ситуации зависит от его генетической предрасположенности, предыдущего опыта и окружающей среды, в которой оно находится [193].

Напуганные животные могут пытаться убежать или становятся агрессивными. Признаки испуганной собаки могут включать в себя съеживание, откидывание вниз головы и/или хвоста и напряженное дрожащее тело. Собака может отвести взгляд и показать характерный «китовый глаз» (открытые белки глаз). Уши могут быть прижаты к голове [199].

Более тонкие признаки страха и беспокойства – осмотр местности на предмет опасности (повышенная бдительность), зевание, тяжелое дыхание, облизывание губ, отказ от угощений, слюноотделение (при отсутствии еды), сонливость (когда не устает) или отвлечение внимания, фырканье и возможны мочеиспускание и дефекация [98].

Испуганные кошки, подобно собакам, напряжены. Признаки стресса у них также включают в себя сонливость и чрезмерную бдительность, хотя кошки склонны двигать в разных направлениях ушами, а не головой. Взмолнованные кошки подергивают хвостом и могут защищаться, если напуганы. Напуганные животные могут прижаться к стене, если таковая имеется, двигать ушами вниз / назад, могут шипеть и агрессивно реагировать, если не могут убежать. Некоторые кошки, когда встревожены, кажутся крупнее и принимают характерную позу: стоят на цыпочках, с прямым хвостом (вниз или вверх) и изогнутой спиной. Сопутствующая пилоэрекция (непроизвольная эрекция или встряхивание волос) у напуганных кошек является физиологической реакцией на стимуляцию симпатической нервной системы, а увеличение размеров – вторичным следствием этого рефлекса [105].

Наиболее частые жалобы на поведение собак вызваны, прежде всего, агрессией. Основной диагноз представлен агрессией доминирования, также часты жалобы на агрессию, обусловленную страхом, и территориальную агрессию. Встречаются проблемы с чрезмерным лаем, попрошайничеством, нечистоплотностью в доме, побегами (бродяжничеством), боязнью громких звуков, непослушанием, гиперактивностью и прочее [167].

Назначение антидепрессантов при боли и стрессе широко практикуется в качестве дополнения к основной терапии. Причем их эффективность определяется не только действием на эмоциональное и психическое состояние больного, но и прямым обезболивающим свойством [76].

Были проведены клинические испытания и отбор антидепрессантов для применения в ветеринарной медицине. Условиям отбора удовлетворял препарат «Миртазапин».

Таким образом, заболевания центральной нервной системы достаточно широко распространены у животных и человека. Для их лечения используют анксиолитические препараты, которые обладают различными побочными эффектами и могут принимать участие в купировании боли и влиять практически на все системы организма животных.

1.3 Фармакологические группы препаратов, влияющих на деятельность нервной системы

Психотропные препараты могут быть полезны для уменьшения признаков, связанных с фобией, при панических или хронических тревожных состояниях, а также для улучшения обучаемости, особенно в ситуации, когда животное слишком напугано или импульсивно [3].

Установлено, что антидепрессанты наряду с предполагаемым основным действием дополнительно обладают обезболивающим эффектом [138].

Возможные обезболивающие эффекты антидепрессантов, особенно антидепрессанты первого поколения (трициклические антидепрессанты –

ТЦА), исследовали многократно. Они были предложены для симптоматического лечения нескольких патологических состояний, таких как невропатическая боль, фибромиалгия, головные боли, а также для профилактики мигрени [122].

Лекарственные вещества помогают уменьшить беспокойство или возбуждение, которые могут способствовать возникновению многих проблем. При некоторых патологических расстройствах (например, обсессивно-компульсивных), сказывающихся на поведении, необходимы лекарственные препараты [51]. Однако лекарственные вещества не изменяют отношения животного к раздражителю, который вызывает беспокойство, поэтому необходимо одновременное изменение поведения и управление окружающей средой.

При таких проблемах с поведением, как тревога (включая страхи и фобии), обсессивно-компульсивное расстройство, некоторые виды агрессии, ненормальное сексуальное поведение и других лекарственных вещества оказались полезными.

Лекарственные вещества, обычно используемые для лечения поведенческих состояний у собак и кошек, обычно представляют собой антидепрессанты и анксиолитики, которые делятся на классы.

1. Нейротрансмиттеры. Важные нейротрансмиттеры включают в себя глутамат, гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), ацетилхолин (ACh), дофамин (DA), норэпинефрин (NE) и серотонин (5-НТ).

Глутамат – это возбуждающая аминокислота, содержащаяся в центральной нервной системе. Система барбитураты и прогестерон подавляет возбуждающие реакции глутамата. У человека глутамат присутствует в больших количествах при некоторых агрессивных, импульсивных и шизофренических расстройствах.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) – ингибирующая аминокислота, широко распространенная в центральных отделах нервной системы. Она синтезируется из глутамата. Агонистами ГАМК являются

бензодиазепины и барбитураты. Нарушение регуляции ГАМК связано с состояниями страха и фобиями [120].

Ацетилхолин – это возбуждающая аминокислота и самый распространенный нейромедиатор в организме. Он синтезируется из ацетил-СОА и холина и инактивирован ацетилхолинэстеразой. Подклассы холинергических синапсов включают в себя мускариновые и никотиновые синапсы. Мускариновые синапсы находятся в гладких мышцах, сердечной мышце, периферических вегетативных ганглиях ЦНС [79].

2. Бензодиазепины. Препараты показаны для лечения острых страхов, фобий, тревожных состояний и расстройств. Их использую в качестве противосудорожных средств или в качестве дополнения к основной терапии трициклическими антидепрессантами или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Начало действия быстрое.

Бензодиазепины с большей силой подавляют агрессию, чем другие поведенческие препараты. Основные побочные эффекты– подавление обучения, амнезия и парадоксальные реакции [37].

Многократное употребление может вызвать анемию, нейтропению и желтуху. Также отмечено повышение уровня АЛТ, которое наблюдается при желтухе и энцефалопатии. Эти признаки можно зарегистрировать в течение 96 ч после первого введения препарата [142].

Период полувыведения диазепама у собак составляет от 2,5 до 5,5 ч и у кошек – до 20 ч.

3. Модуляторы серотонина. Азапироны являются частичным агонистом серотонина, агонистом дофамина и рецептором дофамина. Применяют для лечения легких расстройств, связанных со страхом и тревогой. У кошек для подавления агрессии и мечения территории. Кроме того, их можно применять в качестве дополнения к назначенным трициклическим антидепрессантам и селективным ингибиторам обратного захвата серотонина.

Начало действия препаратов этой группы отсрочено; первые эффекты обычно наблюдаются через одну-три недели лечения. Побочных эффектов немного, в основном это расстройство желудочно-кишечного тракта.

Наиболее часто применяемым препаратом этой группы является тразодон. Он увеличивает доступность серотонина, блокирует гистаминовые (h1) рецепторы и альфа-1адренорецепторы. Тразодон обладает успокаивающим (анксиолитическим) и сонным (снотворным) действием [88].

4. Альфа-2 агонисты. Их применяют при остром страхе, фобиях и импульсивных поступках, а также для контроля агрессии. Действие препаратов наступает быстро, через 1 ч после приема. Побочные эффекты – сухость во рту, седативный эффект и гипотония. Препараты этой группы чаще всего используют в качестве дополнения к основным лекарствам, таким как СИОЗС и ТЦА [110].

5. Фенотиазины. Действуют как антагонисты дофамина. Фенотиазины применяют в качестве успокоительных средств для животных. Также они обладают противорвотным свойством. Начало действия препаратов – быстрое после приема.

Побочные эффекты включают в себя гипотензию, брадикардию, гипотермию, идиосинкразию, агрессию и экстрапирамидные двигательные признаки. Препараты противопоказаны при сердечных заболеваниях [128].

6. Симпатомиметики. Используются для лечения редких состояний гиперкинеза и нарколепсий. Препараты этой группы оказывают выраженное успокаивающее действие. Побочные эффекты могут включать в себя учащенное сердцебиение, увеличение частоты дыхания, анорексию, гипертермию и тремор [128]. У них быстрое начало действия, обладают стимулирующим эффектом.

7. Наркотические антагонисты / агонисты. Опиаты высвобождаются во время стресса, вызывают обезболивание и активируют дофаминергическую систему, что приводит к стереотипному поведению. Это основание для использования антагонистов и агонистов наркотиков в случаях

стереотипии и принуждения. Наркотические антагонисты используются для лечения акрального лизания, дерматитов и компульсивных расстройств у многих видов животных.

Действие этих препаратов наступает быстро. Наиболее часто наблюдаемые побочные эффекты – диарея и/или запор [138].

Период полувыведения в среднем у собак составляет 45–85 мин. Короткий период полураспада, высокая стоимость делают препараты этой группы непрактичными для использования в ветеринарной медицине [122].

8. Трициклические антидепрессанты. Увеличивают доступность серотонина, норэпинефрина и дофамина. Амитриптилин и доксепин – лучшие из данной группы препаратов, обладают хорошим антигистаминным эффектом.

Эти препараты используются для лечения непроизвольного мочеиспускания у собак, потому что холинолитический эффект увеличивает тонус сфинктера мочевого пузыря [138].

В ветеринарной медицине трициклические лекарственные вещества показаны при хронических страхах, фобиях и тревожных состояниях.

Период полувыведения этих лекарственных средств может составлять 4 ч, что требует частого введения (каждые 12 ч) для наилучшего эффекта.

Препараты этой группы разрешены в Канаде для лечения компульсивных расстройств у кошек. Поскольку кломипрамин селективен в отношении ингибирования обратного захвата серотонина, он является единственным трициклическим антидепрессантом эффективным при лечении компульсивных расстройств. Исследование свидетельствует о его положительном влиянии на снижение частоты компульсивного поведения у собак [29].

Начало действия трициклических антидепрессантов обычно наблюдается через 3–4 недели. В случае компульсивных расстройств действие препарата начинается еще позже [92].

9. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Увеличивают доступность серотонина, блокируя обратный его захват внутри пре- и постсинаптической щели. Они показаны для лечения хронического страха, фобии и беспокойства, эффективны при лечении компульсивных расстройств у многих видов животных [110].

Препараты, модулирующие серотониновую систему, часто используют для лечения агрессивных состояний у животных.

Начало действия лекарственных веществ обычно наблюдается через 3–4 недели. Наиболее частыми побочными явлениями являются седативный эффект и снижение аппетита.

Ингибиторы противопоказаны при судорожных припадках, сахарном диабете или при одновременном применении ИМАО [147].

Серотониновый синдром – потенциально фатальное состояние избытка серотонина в организме, которое может возникать у животных после применения соединений этой группы. Клинические проявления – диарея, беспокойство, крайнее возбуждение, гиперрефлексия и вегетативная нестабильность с возможными быстрыми колебаниями показателей жизненно важных функций, миоклонус, судороги, гипертермия, неконтролируемая дрожь и ригидность и делириум. Летальный исход – 5–10 % случаев [188].

Сообщается, что флуоксетин эффективен при лечении кошек с недержанием мочи. Он также рекомендован для лечения агрессии у собак [149].

Все эти лекарственные вещества оказывают свое действие за счет модуляции нейромедиаторов серотонина, дофамина, норадреналина и/или гамма-аминомасляной кислоты и их родственных метаболитов. Соответственно любое лекарственное средство, добавка или компонент, имеющие общий метаболический или синтетический путь с этими нейромедиаторами или лекарствами, могут влиять на количество доступных лекарственных веществ и их полезность.

Подавляющее большинство лекарственных средств, используемых в ветеринарной медицине, являются «внемаркированными».

10. Холинергические препараты. Имеют ограниченное применение. В медицине их используют чаще всего для задержки мочи или местно для лечения глаукомы. Они являются агонистами мускариновых рецепторов, могут также использоваться для стимуляции слюноотделения при лечении ксеростомии.

Холинергические эффекты могут также быть получены косвенно с помощью препаратов, которые ингибируют фермент ацетилхолинэстеразу. Эти препараты не являются ни агонистами, ни антагонистами, поскольку они не связываются с рецепторами. Вместо этого они увеличивают количество ацетилхолина во всех холинергических синапсах, что фактически приписывается самому нейромедиатору. Это действие приводит к гораздо большему набору эффектов, так как ацетилхолин обладает активностью на всех холинергических рецепторах, включая те, что находятся на скелетных мышцах и в мозге. Ингибиторы холинэстеразы применяют для стимуляции скелетных мышц у больных миастенией. При использовании с этой целью ингибиторы холинэстеразы вызывают множество парасимпатических побочных эффектов, которые могут потребовать применения селективных мускариновых антагонистов.

11. Антихолинергические препараты. Действуют как антагонисты мускариновых рецепторов, тем самым подавляя парасимпатические влияния. Идентичность специфическим подтипам мускариновых рецепторов полностью не подтверждена, но эмпирически они несколько различаются по своей активности при различных мишенях. Следует иметь в виду, что холинергические синапсы широко распространены по всему мозгу, где их влияние в значительной степени возбуждает. Поэтому холинергические антагонисты могут оказывать седативное и противорвотное действие, но могут также ухудшать симптомы деменции.

Общие эффекты психотерапевтических препаратов обычно вызваны блокадой мускариновых рецепторов ацетилхолина, которые имеют диффузные связи по всему мозгу. Эти эффекты на самом деле не очень распространены и обычно проявляются как временные изменения.

Наиболее частыми побочными эффектами являются нарушения функций желудочно-кишечного тракта, изменение аппетита, седативные действия или изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Любые побочные эффекты, как правило, носят временный характер и проявляются в течение первой недели.

Многие бензодиазепины (БЗД) могут проявлять седативный эффект. Однако наиболее часто используемые в настоящее время БЗД обладают меньшим седативным действием.

Серьезные побочные эффекты проявляют ТЦА, СИОЗС, которые могут включать в себя сердечные нарушения. Частота сердечных сокращений у собаки в состоянии покоя составляет 65 ударов в минуту, а с приемом лекарств она изменяется до 150 ударов в минуту. Кошки могут быть более чувствительны к побочным эффектам со стороны сердечно-сосудистой системы, чем собаки. Поэтому перед лечением кошек препаратами, которые могут повлиять на серотонин, необходимо провести оценку ЭКГ во втором отведении на предмет выявления аритмий.

Большинство препаратов, применяемых для коррекции поведения, метаболизируются почечными и печеночными путями. В связи с этим важно знать исходные значения перед приемом лекарств. Дискразии печени и сердечные аритмии не исключают использования лекарства, но знание их наличия может служить руководством для определения дозировки и ожидаемых побочных эффектов.

При приеме могут возникать атипичные реакции, поэтому при любом необъяснимом или внезапном заболевании необходимо лабораторное обследование.

Влияние различных средств на животных описано только для очень немногих препаратов, однако вполне допустимо распространить на животных сведения, известные из гуманитарной медицины, поскольку значительная часть данных, особенно тех, что касаются токсического действия препаратов, была получена на собаках [47].

Дальнейшее развитие поведенческой терапии в ветеринарии, вероятно, будет связано с фармакологией. Новые разработки в области применения ТЦА, специфических и неспецифических анксиолитиков, агонистов и антагонистов наркотических соединений, а также бензодиазепинов отразятся и на ветеринарной медицине. По мере развития поведенческой терапии, в нее будут включаться методы комбинированного лечения.

Таким образом, существует достаточно большое количество препаратов, влияющих на состояние центральной нервной системы, которые имеют разный механизм действия и различную токсичность для человека и животных.

1.4 Фармако-токсикологическая характеристика препарата «Миртазапин» и его применение в ветеринарной медицине

Препарат «Миртазапин» является антидепрессантом, который впервые был применен в Нидерландах в 1987 г. и одобрен в Соединенных Штатах в 1996 г. [57]. Как антидепрессант «Миртазапин» химически не связан с другими классами антидепрессантов. Принадлежит к уникальному тетрациклическому соединению, известному как пиперазиноазепины. Имеет меньшее количество побочных эффектов, чем трициклические антидепрессанты, и лучше переносится. Препарат «Миртазапин», по сравнению с ТЦА и некоторыми ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), может быстрее проявлять антидепрессантную эффективность, в течение 2–4 недель после выбора адекватной дозы [192]. Химическая формула препарата представлена на рисунке 1.

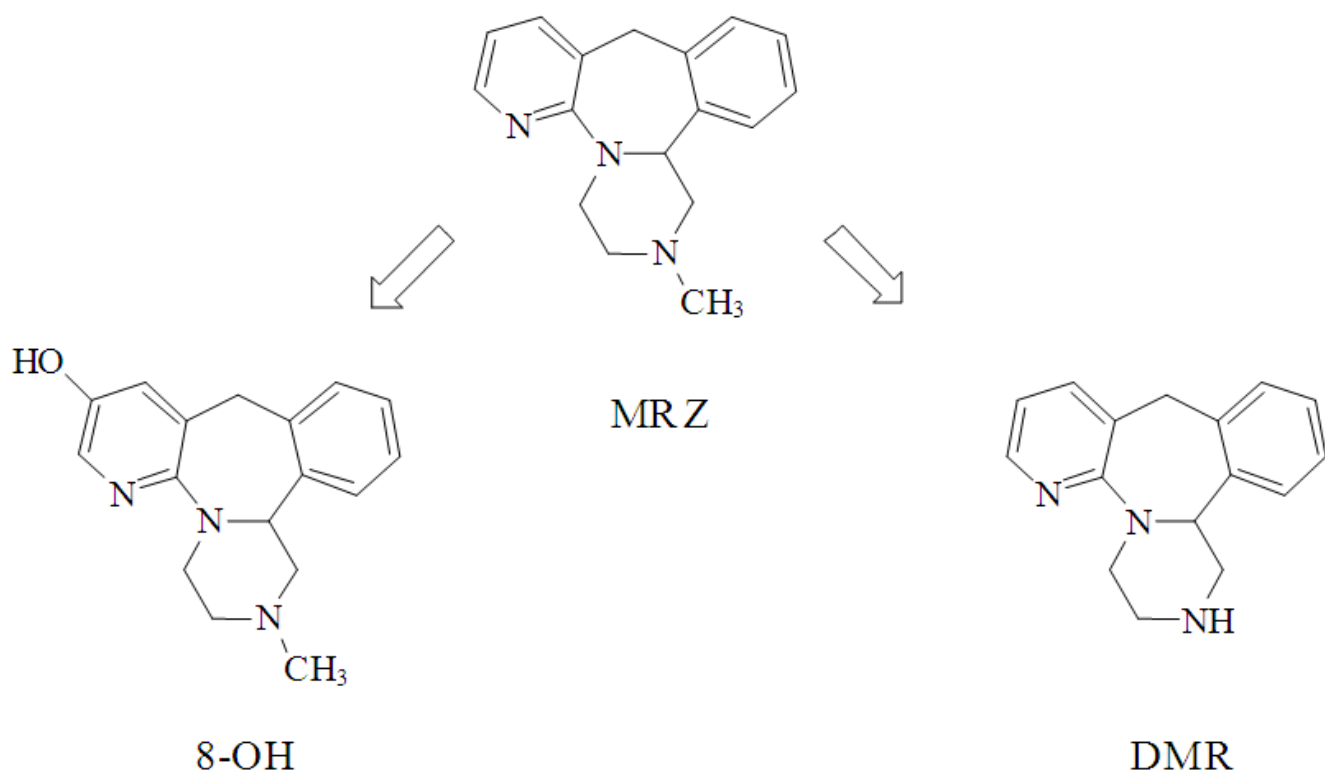


Рисунок 1 – Химическая формула препарата «Миртазапин»

«Миртазапин» обладает как норадренергическими, так и серотонинергическими свойствами. Его основным механизмом действия является блокада пресинаптического α_2 -адренергического рецептора в дополнение к блокировке 5-HT₂ и 5-HT₃ рецепторов. Антагонистами при пресинаптическом α_2 -адренергическом торможении являются рецепторы (ауторецепторы), которые увеличивают высвобождение норэпинефрина. Увеличение норэпинефрина способствует высвобождению 5-НТ через α_1 -адренергические рецепторы на 5-НТ нейроны. Эта реакция дополняется α_2 -адренергическим антагонизмом «Миртазапина» на пресинаптическом α_2 -адренорецепторе 5-НТ-нейронов (гетерорецепторов) и, как следствие, прекращается высвобождение 5-НТ. Мощный антагонизм Миртазапина к 5-НТ₂ и 5-НТ₃ рецепторам лежит в основе его анксиолитических и снотворных свойств, а также низкой частоты активирующих (5-НТ₂) и желудочно-кишечных (5-НТ₃) побочных эффектов в дополнение к его обычно более мягкому действию [162].

Несмотря на то, что «Миртазапин» разрабатывался исключительно как антидепрессивный препарат для людей, он уже достаточно давно используется в ветеринарной практике в качестве стимулятора аппетита. «Миртазапин» стимулирует нейротрансмиттеры в головном мозге, связанные с расслаблением. В то же время препарат воздействует на нейрорецепторы желудка и кишечника и снимает тошноту. В совокупности эти действия обеспечивают стимуляцию аппетита [138].

По уже известным причинам предполагается, что препарат «Миртазапин» будет полезен для ветеринарных пациентов при лечении анорексии и широкого спектра состояний тревоги. Благодаря своему воздействию на норадренергическую и серотониновую системы его можно использовать как противорвотное средство и как анальгетик при хронической боли и боли, связанной с онкологией [113].

Последние исследования, проведенные на грызунах, действительно доказали эффективность «Миртазапина» как обезболивающего средства. Полученные результаты показали, что он имеет существенную антиноцицептивную активность на супраспинальном уровне (тест горячей пластины). Достоверно установлено, что серотонин имеет анальгетическую активность на центральном и периферийном уровнях. Также отмечалось снижение анальгетической активности при возрастании дозы [162].

Подобный эффект «Миртазапина» подтверждается его бифазной (двойной) активностью. Было выявлено, что опиоидные механизмы также вовлечены в супраспинальный и периферический уровни обезболивания. Препарат же, по результатам исследований, не имеет антиноцицептивной активности на центральном спинальном уровне. Антиноцицептивный эффект «Миртазапина» появлялся в течение 30 мин после приема. Это поддерживает теорию, что анальгетический эффект не зависит от антидепрессивного эффекта, который развивается в течение двух недель приема препарата. Несмотря на это, есть повод для беспокойства, имеющий отношение к биопригодности приема внутрь этого лекарства, что было отмечено

примерно у 3 % исследуемых крыс [146]. Препарат «Миртазапин» предпочтительно принимать внутрь, при этом его биопригодность может широко меняться среди разных видов животных. Эти данные следует изучить для каждого вида в отдельности. Учитывая сложность боли и разнообразие вовлеченных в нее механизмов, применение только одного препарата в качестве обезболивающего не может обеспечить достаточного эффекта при некоторых видах боли. Мультиמודальные анальгетические позволяют включать дополнительные механизмы различных классов лекарств, для того чтобы повысить обезболивание и понизить частоту и силу побочных эффектов некоторых препаратов путем снижения их дозы. Практика комбинирования «Миртазапина» с другими анальгетиками обычное дело в гуманной медицине при острой и хронической боли [160, 163].

По некоторым данным, «Миртазапин» при передозировке вызывает тахикардию, легкую гипертензию и сонливость. Однако ни у одного пациента не было приступов, развития делирия; респираторная поддержка не потребовалась. Механизм токсического действия «Миртазапина», возможно, связан со снижением уровня глюкокортикоидов [59].

В другом исследовании после передозировки описаны возбуждение, спутанность сознания, нарушение походки, двусторонняя ригидность. Эти случаи не согласуются с токсичностью серотонина и включают экстрапирамидные движения и неспецифические эффекты, которые не соответствуют критериям токсичности серотонина. «Миртазапин» является антагонистом рецептора 5-HT_{2A} и вряд ли вызывает токсичность серотонина, что, скорее всего, связано с высоким уровнем серотонина в ЦНС, действующим на рецептор 5-HT_{2A}. Есть предположения, что «Миртазапин» вызывает значительное угнетение ЦНС и что оно связано с рабдомиолизом [75].

«Миртазапин» часто применяют кошкам с острыми и хроническими заболеваниями, испытывающими дисрекцию. Механизм действия для стимуляции аппетита не очень хорошо описан и может включать антогонизм

рецептора 5HT-2с, который известен своей активностью в подавлении аппетита, а также антагонизм рецептора H1, который также играет роль в регуляции аппетита. Антагонистическое действие к 5-HT3 рецептору обуславливает противорвотный эффект «Миртазапина», что также способствует улучшению аппетита [160, 163].

В последнее время довольно большое внимание уделяется применению «Миртазапина» в ветеринарной медицине. Препарат был протестирован на многих животных [59]. «Миртазапин» вызывал значительную полифагию у кошек [162]. Было высказано предположение, что он потенциально полезен для собак в лечении анорексии заболеваний, связанных с тревогой [163]. Предполагается, что для лошадей он является анальгетиком, потенциально подходящим для хронической боли, поскольку оказывает влияние как на норадренергический, так и на серотонический нисходящие пути позвоночника. При применении «Миртазапин» крысам он проявлял значительную антиноцицептивную активность, как на супраспинальном, так и на периферическом уровнях [113].

По некоторым данным, фармакокинетика и метаболизм сильно варьируют среди этих видов [162]. Хотя было доказано, что «Миртазапин» оказывает низкое токсическое действие, следует проявлять осторожность при назначении этого препарата животным [75]. При исследовании на животных «Миртазапин» проявил анальгетический эффект благодаря активации антиноцицептивной системы в тесте «горячей пластины» и во вторую фазу формалинового ответа [146].

Препарат «Миртазапин» выпускается в форме таблеток. Недавно в США была введена специальная формула для кошек – трансдермальный гель, который наносится на внутреннюю поверхность уха и впитывается непосредственно через кожу [162].

Результаты исследования, проведенные на молодых здоровых кошках, показали, что выраженный стимулирующий аппетит эффект «Миртазапина» проявился в дозе 1,88 мг на кошку. В слепом контролируемом исследовании

кошки, получавшие «Миртазапин», потребляли значительно больше пищи, чем животные, получавшие плацебо. Не было отмечено значительной разницы в стимуляции аппетита и увеличении количества корма между кошками, получавшими дозы 1,88 и 3,75 мг «Миртазапина» на голову. При этом в группе с более высокими дозами было зарегистрировано больше побочных эффектов. Период полувыведения препарата составлял 15,9 ч при дозе 3,75 мг и 9,2 ч при дозе 1,88 мг на кошку. Фармакокинетика у кошки выглядит нелинейной, и метаболизм может протекать медленнее при более высоких дозах [161].

По некоторым данным, клиренс «Миртазапина» задерживался у кошек с хронической болезнью почек. В результате было рекомендовано снижать кратность приема препарата для таких животных [163].

Фармакокинетика «Миртазапина» у людей показывает, что на метаболизм препарата влияет ряд факторов: возраст, пол, наличие почечной или печеночной недостаточности. Это, вероятно, связано с тем, что лекарство подвергается печеночному метаболизму и выводится через почки [192].

Установлены наиболее часто встречающиеся побочные эффекты после приема «Миртазапина» – вокализация (56 % кошек, средняя полученная доза 2,56 мг на 1 кг), возбуждение (31%, 2,57 мг/кг), рвота (26,2 %, 2,92 мг/кг), ненормальная походка/атаксия (16,7 %, 2,87 мг/кг), беспокойство (14,3 %, 3,55 мг/кг), тремор/дрожь (14,3 %, 2,43 мг/кг), гиперсаливация (13 %, 2,89 мг/кг), тахипноэ (11,9%, 3,28 мг/кг), тахикардия (10,7 %, 3,04 мг/кг) и летаргия (10,7 %, 2,69 мг/кг) [119].

Не следует назначать «Миртазапин» с препаратами, ингибирующими моноаминоксидазу-А (ингибиторы МАО-А), тем самым повышая риск серотонинового синдрома. Хотя ингибиторы МАО-А редко назначают в качестве лекарственного средства для собак. Имеются противопоказания для назначения препарата с некоторыми средствами от клещей и чесотки, содержащих амитразу, которая является ингибитором МАО-А.

Серотониновый синдром также представляет собой риск, когда «Миртазапин» принимается с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС). Серотониновый синдром потенциально может проявиться при использовании «Миртазапина», поэтому следует избегать одновременного приема Миртазапина с некоторыми препаратами. К ним относятся ингибиторы МАО, другие антидепрессанты, трамадол [92].

Отмечалось, что использование «Миртазапина» может увеличить значения печеночных ферментов. Как правило, после отмены препарата эти показатели приходят в норму в течение месяца. Есть данные, что «Миртазапин» способствует снижению уровня клеток крови, развивающихся в костном мозге, поэтому его с большой осторожностью следует применять животным с тромбоцитопенией и лейкопенией. Вероятно, в данном случае требуется проведение более тщательного мониторинга. Также пациенты с заболеваниями печени и почек должны получать уменьшенную дозу препарата «Миртазапин» [25].

Следует отметить, что доза, рекомендованная для стимуляции аппетита, составляет для кошек 1,88 мг (на одно животное, 1 раз в два или три дня), для собак – 0,6 мг/кг (не превышая 30 мг в день, ежедневно).

Таким образом, препарат «Миртазапин» относится к антидепрессантам «тройного действия», восполняющим дефицит серотонина, норадреналина, дофамина. Он используется в клинической медицине [25, 26]. Однако в ветеринарии в нашей стране он пока не получил широкого применения.

Вышеизложенное подтверждает высокую актуальность представленной работы, цель которой – изучить фармакологические свойства препарата «Миртазапин» и обосновать его применение для лечения непродуктивных животных (собак и кошек).

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования по теме диссертации проведены в 2017–2020 гг. в лаборатории кафедры морфологии, патологии животных и биологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова». Научно-производственный опыт выполнен в ветеринарной клинике «Айболит-сервис» (г. Пенза). Объект исследований – препарат «Миртазапин». Исследования осуществляли на собаках и кошках различных пород и возрастных групп.

Схема исследований представлена на рисунке 2.

Препарат «Миртазапин», являясь по своему механизму действия норадренергическим и специфическим серотоническим антидепрессантом, может также рассматриваться в группе СИОЗН.

При изучении полиоксидантной системы животных «Миртазапин» применяли совместно с препаратом на основе водного раствора фуллерена C_{60} .

Препарат на основе водного раствора фуллерена C_{60} , включающий в себя водный раствор фуллерена C_{60} , L-карнозина и янтарной кислоты, при следующем соотношении компонентов, мас. мг: водный раствор фуллерена C_{60} , стабилизированный плуроником F-127, – 1 мл (1 мг по ДВ), L-карнозин – 150 мг и янтарная кислота – 100 мг, вводили в дозе 0,5 мл/кг массы тела животного, подкожно 1 раз в 7 суток.

Исследование фармакокинетики «Миртазапина» проводили на 9 собаках и 9 кошках. Препарат вводили в дозе 1,25 мг/кг однократно, болюсно. Препарат вводили дозированно, с учетом данных индивидуального взвешивания каждого животного. Фармакокинетические параметры рассчитывали при однократном введении препарата применительно к однокамерной модели. Математическую обработку результатов по расчету интегральных независимых фармакокинетических параметров проводили с использованием метода статистических моментов [162].

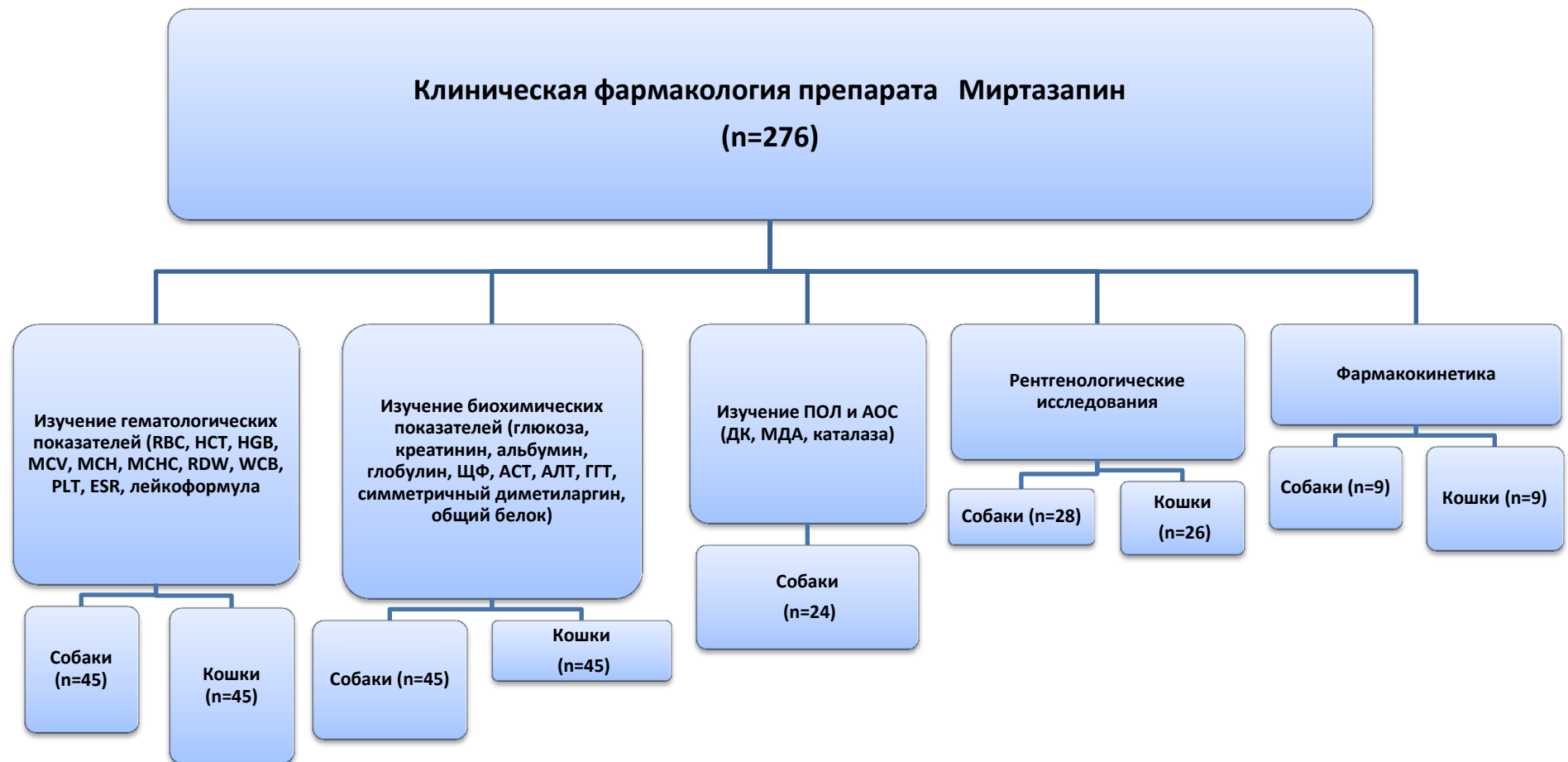


Рисунок 2 – Схема проведения исследований

Исследование фармакологического влияния препарата «Миртазапин» на морфологию крови при однократном введении проводили на 6 клинически здоровых кошках. «Миртазапин» вводили однократно, болюсно кошкам опытной группы в дозе 1,25 мг на 1 кг массы тела. Общий клинический анализ крови осуществляли до введения препарата и через 14 суток после.

Также изучали влияние препарата «Миртазапин» на морфологические и биохимические показатели крови кошек при многократном введении в дозе 3,75 мг на одну голову (в среднем соответствует 1 мг на 1 кг живой массы), один раз в три дня на протяжении месяца. В опыт были включены животные в возрасте от 2 до 5 лет, без сопутствующих соматических патологий. Забор крови для общеклинического анализа проводили до введения «Миртазапина», а также на 14-й и 28-й дни после введения.

Для исследования фармакологического влияния препарата «Миртазапин» на организм собак пожилого возраста при полиорганной патологии были сформированы две группы по 6 голов в возрасте от 10 до 14 лет со схожими патологиями. Собакам перорально, однократно вводили «Миртазапин» в дозе 0,5 мг на 1 кг живой массы. Общий клинический и биохимический анализы крови проводили перед введением препарата и на 14-й день после. Кроме того, осуществляли оценку общего состояния, аппетита, когнитивных функций животных.

Для разработки показаний к применению «Миртазапина» кошкам с идиопатическим циститом в возрасте от 1,5 до 4 лет были созданы две группы (по 6 животных) с характерной клинической картиной. Клиническое обследование животных, принимавших участие в исследовании, включало в себя анализ мочи, общий и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование мочевого пузыря и почек, рентгенографическое исследование мочевого пузыря. Кошкам опытной группы, наряду с основным лечением, был назначен пероральный прием «Миртазапина» в дозе 1,88 мг на одну голову ежедневно, в течение 2 недель. Далее препарат задавался в той же

дозе через день на протяжении 2 месяцев. Весь комплекс обследований повторялся на 14, 30 и 60-е сутки.

Для изучения действия «Миртазапина» на собак с поражением опорно-двигательного аппарата, сопровождающегося развитием хронического болевого синдрома, мы выбрали шесть животных в возрасте 8–12 лет, массой более 40 кг. Патологии опорно-двигательного аппарата были подтверждены рентгенологически. Все собаки находились под наблюдением длительное время, субъективная оценка боли проводилась владельцами путем анкетирования. «Миртазапин» применяли перорально, трехкратно, 1 раз в 3 дня в дозе 0,3 мг на 1 кг живой массы.

Аналогично исследовали кошек с патологией опорно-двигательного аппарата и болевым синдромом. В опыт были включены 12 кошек, разделенных на две группы. Опытной группе, наряду с основным лечением, перорально задавали «Миртазапин» (0,5 мг на 1 кг) 1 раз в 2 дня на протяжении двух недель. Кошкам также проводили рентгенографию; степень болевого синдрома оценивали путем клинического осмотра и ежедневного анкетирования владельцев.

Содержание МДА в сыворотке крови определяли тиобарбитуровым методом. При определении концентрации малонового диальдегида изучаемые образцы нагревали с тиобарбитуровой кислотой, при низком pH, чтобы обеспечить образование комплекса розового цвета. Плотность окраски зависит от степени перекисного окисления липидов [71].

Диеновые конъюгаты (ДК) в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом. В процессе перекисного окисления липидов образуются диеновые конъюгаты (структура: двойная связь – одинарная связь – двойная связь), которые поглощают ультрафиолетовый (УФ) свет в диапазоне длин волн 230–235 нм. Поглощение УФ-света на этой длине волны может быть связано с содержанием диеновых конъюгатов в липидных экстрактах тканей и, таким образом, со степенью перекисного окисления липидов [72].

Антиоксидантную обеспеченность организма оценивали по активности фермента каталазы в сыворотке крови [36]. Принцип метода основан на том, что каталаза катализирует распад H_2O_2 на H_2O и O_2 . Скорость разложения H_2O_2 каталазой измеряется спектрометрически при 230 нм, так как H_2O_2 поглощает свет на этой длине волны. Этанол добавляют для стабилизации гемолизата путем расщепления каталазы и H_2O_2 . После добавления в кюветы 50 мл трисбуфера, 900 мл H_2O_2 и 30 мл H_2O систему инкубируют при 37 °C в течение 10 мин, добавляют гемолизат и в последующие 10 мин измеряют снижение оптической плотности по отношению к заготовке при 412 нм.

Определение гематологических показателей проводили на гематологическом анализаторе IDEXX Laser Cyte (США), биохимических – на анализаторе IDEXX Catalyst (США) (рисунки 3, 4, 5).

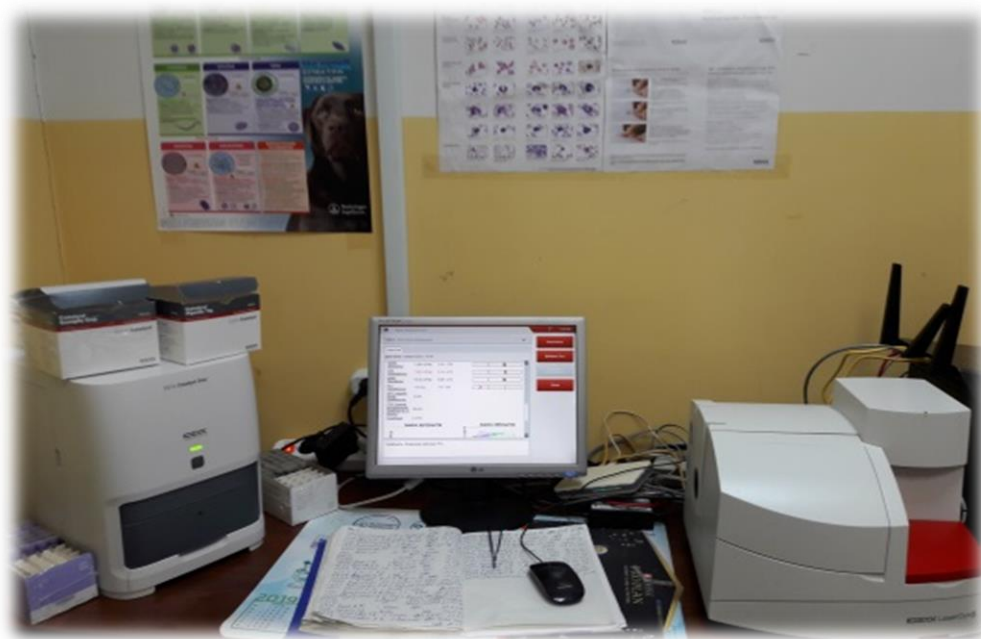


Рисунок 3 – Диагностическая система IDEXX



Рисунок 4 – Биохимический анализатор



Рисунок 5 – Гематологический анализатор

Гематологический анализатор IDEXX Laser Cyte использует для анализов образцов крови технологию референтных лабораторий, он имеет два внутренних лазера. Анализатор направляет лазерный пучок на каждую отдельную клетку крови, определяет время, которое затрачивает клетка на его пересечение. Это так называемое «время прохождения» или «время полета» и предоставляет информацию о размере клетки. Одновременно анализатор при помощи четырех датчиков измеряет количество отраженного клеткой света, что позволяет оценить размер, сложность, гранулярность и поглощение света. Очень важно, что данный анализатор способен точно подсчитать количество ретикулоцитов, а также провести полный

дифференциальный анализ всех пяти видов лейкоцитов, тем самым предоставляя данные для более полной и развернутой диагностики.

Технология Quali Beads служит контролем качества для каждого отдельного теста. Это достигается наличием в каждой пробирке строго определенного количества частиц Quali Beads, подсчет которых производится наравне с красными и белыми кровяными тельцами при каждом анализе.

Пробирка CBC5R является главным реагентом и содержит следующие компоненты: новый метиленовый синий краситель для осаждения и окрашивания остаточной РНК в ретикулоцитах, специальный компонент для преобразования биологической вогнутой формы эритроцитов в сферическую, определенное количество внутренних референсных частиц Quali Beads, буферы и консерванты. Анализатор способен самостоятельно определить сбой заводских настроек качества, если изменение обнаружено, программное диагностическое обеспечение анализатора, совместно с разработанным IDEXX алгоритмом, производит оптическое выравнивание и соответствующую калибровку.

Исследования показывают, что более 70% образцов крови в ветеринарной медицине загрязнены, могут иметь нежелательные примеси, мешающие получению адекватных результатов. Например, липемичные образцы при невыдержанной голодной диете, гемолизные образцы, иктеричные образцы – от пациентов, страдающих поражением печени.

Биохимический анализатор Catalyst One использует в своей работе технологию «сухого слайда», что обеспечивает уникальную точность исследований, минимизирует воздействие нежелательных примесей в образце крови. Данная технология позволяет профильтровать анализируемый образец, задерживая посторонние вещества, способные повлиять на точность результатов.

Биохимический анализ мочи проводили на анализаторе IDEXX Vet Lab UA, плотность мочи определяли рефрактометром, микроскопическое исследование осадка мочи проводили при помощи микроскопа ЛОМО.

Ультразвуковое исследование органов брюшной и тазовой полостей осуществляли на аппарате Mindray DP 6600; рентгенологическое исследование – на рентген-аппарате Porta 120 (Япония) с оцифровкой на DR-панели АКФА (Германия), рисунок 6.



Рисунок 6 – Проведение рентгенологических исследований

Полученный цифровой материал подвергали статистической обработке на персональном компьютере с использованием стандартной программы вариационной статистики Microsoft Excel. Для оценки значимости различий использовали коэффициент Стьюдента, при критическом уровне значимости 0,05.

3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клиническая фармакология препарата «Миртазапин» для мелких непродуктивных животных (собак, кошек)

3.1.1 Фармакокинетическая характеристика препарата «Миртазапин»

Исследование фармакокинетики «Миртазапина» проводили на 9 собаках и 9 кошках. Препарат вводили в дозе 1,25 мг/кг. Его содержание в сыворотке крови определяли методом поляризационного флуоресцентного иммуноанализа.

Фармакокинетические параметры оценивали с использованием профилей концентрации в сыворотке крови и времени для перорального пути введения. Константа скорости элиминации (K_{el}) и период полувыведения ($T_{1/2}$) были рассчитаны с использованием программы фармакокинетики. Площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) в крови или тканях от времени 0 до бесконечного времени определяли с помощью обычного трапециевидного суммирования и экстраполяции. Максимальная концентрация в сыворотке (C_{max}) и время максимальной концентрации в сыворотке (T_{max}) считывались непосредственно из нанесенных на график данных. Для оценки уровней биораспределения растворимых рецепторов в ткани с течением времени были определены совокупные значения распределения в тканях для всех органов с помощью анализа AUC.

Основные фармакокинетические (ФК) параметры препарата «Миртазапин» для собак представлены на рисунке 7 и в таблице 1.

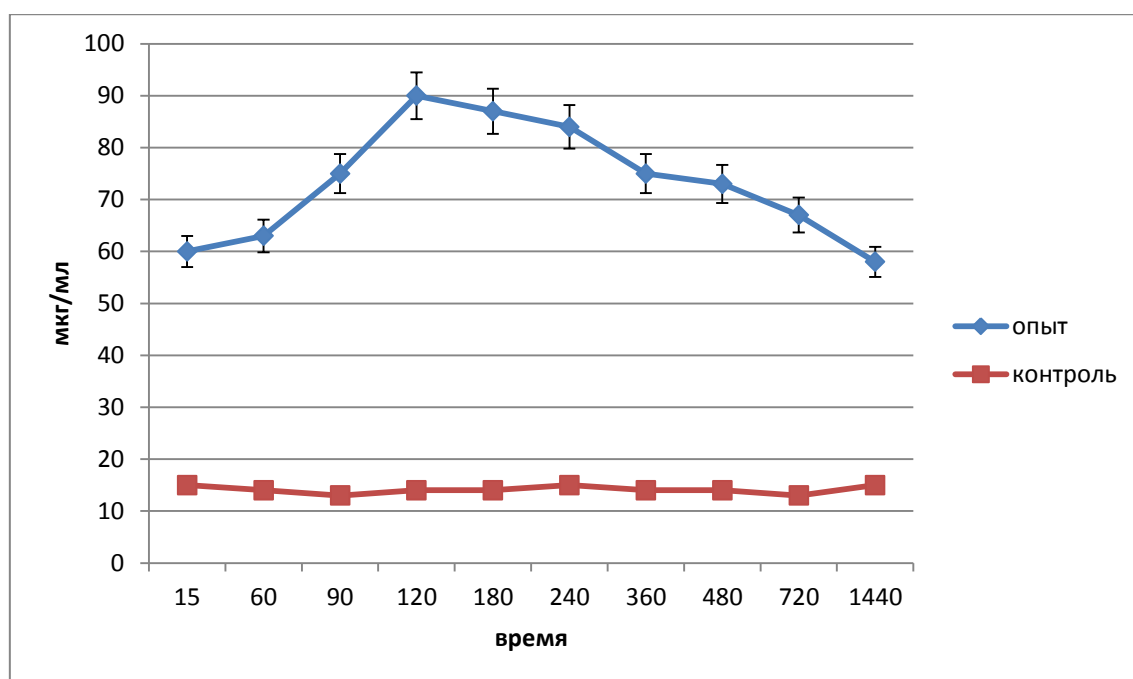


Рисунок 7 – Динамика препарата «Миртазапин» в сыворотке крови собак при однократном введении ($M \pm m$; $n = 9$)

Таблица 1 – Фармакокинетические показатели препарата «Миртазапин» при введении собакам в дозе 1,25 мг/кг ($M \pm m$; $n = 9$)

Название	Величина ФК показателей
Полная площадь под кривой «концентрация – время» (AUC), мкг·ч/мл	59,45±0,07
Среднее время удержания (MRT), ч	35,45±0,15
Клиренс (CL), л/ч	0,019±0,001
Период полуэлиминации (T _{1/2}), ч	34,60±0,33
Периферический объем распределения (V), л	0,94±0,003
Константа скорости элиминации (Kel), 1/ч	0,0020±0,0001
Период полурезорбции (T _{1/2}), ч	19,2±0,54

Установлено, что максимальная концентрация «Миртазапина» в сыворотке крови собак наступает через 120–180 мин после введения препарата, далее происходит постепенное снижение.

Кривая «концентрация – время» характеризует фармакокинетический процесс и является непрерывной. В фармакологии площадь под графиком зависимости концентрации лекарственного средства в плазме от времени после введения дозы называется «площадь под кривой». Этот показатель дает представление о степени воздействия лекарственного средства и скорости его выведения из организма. Путем интегрирования во времени можно получить более точную оценку общего воздействия препарата. Установлено что полная площадь под кривой зависимости «концентрация– время» $C(t)$ равна $59,45 \pm 0,07$ мкг·ч/мл. Этот показатель взаимосвязан с общим клиренсом. Клиренс представляет собой способность удаления лекарства различными органами; определяется как объем крови, из которого все лекарство удаляется за 1 мин или 1 ч. В нашем исследовании общий клиренс составил $0,019 \pm 0,001$ л/ч.

Таким образом, концентрация лекарственного средства в плазме определяются скоростью, с которой лекарство вводится, его клиренсом. Максимальная концентрация соединения в сыворотке крови составила 90,0 мкг/мл и была зафиксирована через 120 мин после введения препарата. Период полуэлиминации препарата «Миртазапин» для собак составил 34,60 ч, период полурезорбции – 19,2 ч.

Основные фармакокинетические параметры препарата «Миртазапин» для кошек представлены на рисунке 8 и в таблице 2.

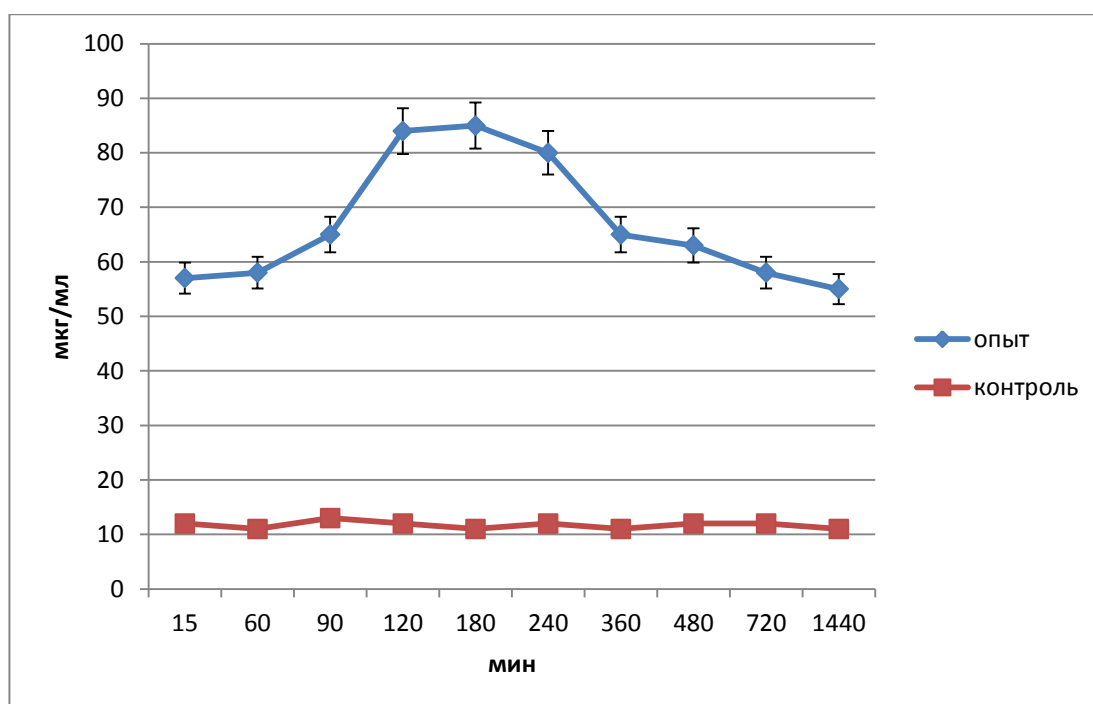


Рисунок 8 – Динамика препарата «Миртазапин» в сыворотке крови кошек при однократном введении препарата ($M \pm m$; $n = 9$)

Таблица 2 – Фармакокинетические показатели препарата «Миртазапин» при введении кошкам в дозе 1,25 мг/кг ($M \pm m$; $n = 9$)

Название	Величина ФК показателей
Полная площадь под кривой «концентрация – время» (AUC), мкг·ч/мл	145,62±1,11
Среднее время удержания (MRT), ч	79,67±0,79
Клиренс (CL), л/ч	0,017±0,001
Период полуэлиминации (T1/2), ч	31,35±0,16
Периферический объем распределения (V), л	1,82±0,013
Константа скорости элиминации (Kel), 1/ч	0,00010±0,00001
Период полурезорбции (T1/2), ч	5,73±0,26

Анализируя результаты исследований, представленные на рисунке 8, можно констатировать, что максимальная концентрация «Миртазапина» в сыворотке крови кошек возрастает в течение 120–180 мин после введения препарата в дозе 1,25 мг/кг массы тела, далее происходит постепенное снижение.

При изучении фармакокинетических параметров препарата для кошек установлено, что периферический объем распределения «Миртазапина» составляет $1,82 \pm 0,013$ л. Полная площадь под кривой зависимости «концентрация – время» равна $145,62 \pm 1,11$ мкг·ч/мл. Общий клиренс составляет $0,017 \pm 0,001$ л·ч, среднее время удержания препарата – $79,67 \pm 0,79$ ч, период полуэлиминации – $31,35 \pm 0,16$ ч, константа скорости элиминации – $0,00010 \pm 0,00001$ ч (см. таблицу 2).

Таким образом, после введения препарата «Миртазапин» у непродуктивных плотоядных (собак и кошек) отчетливо просматриваются три периода накопления действующего вещества в сыворотке крови: всасывания, максимальной концентрации и элиминации. Все это согласуется с теорией классической фармакокинетики.

3.1.2 Фармакодинамика препарата Миртазапин для мелких непродуктивных животных (собак, кошек)

3.1.2.1 Действие препарата «Миртазапин» на систему крови кошек

Физиологическое состояние животного во многом характеризуется морфологическим и биохимическим составом крови, которая занимает в организме особое место, так как нет ни одного органа или ткани, с которыми она не входила бы в тесную связь. Кровь обладает относительным постоянством состава и в то же время представляет собой мобильную систему, отражает в той или иной степени метаболические процессы, протекающие в организме животных. Изменчивость показателей крови

находится в определенных границах, которые являются нормой для данного организма.

Для исследований были сформированы 2 группы кошек по принципу аналогов (по 6 животных в каждой группе). Препарат «Миртазапин» вводили в дозе 1,25 мг/кг массы тела. Кровь для анализа брали до введения препарата и на 14-е сутки после однократного введения.

Таблица 3 – Гематологические показатели кошек после введения препарата «Миртазапин» ($M \pm m$; $n=6$)

Показатель	До введения	После введения
Эритроциты (RBC), $10^{12}/л$	$6,5 \pm 0,36$	$10,0 \pm 0,63^*$
Гематокрит(НСТ), %	$30,1 \pm 1,55$	$44,3 \pm 3,04^*$
Гемоглобин(HGB), г/л	$111,0 \pm 2,0$	$161,0 \pm 8,5^*$
Средний объем эритроцитов (MCV), fL	$47,0 \pm 2,90$	$44,2 \pm 2,85^*$
Средний гемоглобин эритроцитов(MCH), Pg	$16,8 \pm 1,40$	$16,1 \pm 0,48$
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах(MCHC), г/л	$28,9 \pm 2,05$	$36,4 \pm 0,53^*$
Ширина распределения эритроцитов по объему(RDW), %	$21,9 \pm 0,60$	$19,1 \pm 0,42$
Лейкоциты, $10^9/л$	$12,6 \pm 0,48$	$12,38 \pm 0,93$
Тромбоциты, $10^9/л$	$272 \pm 0,24$	$375 \pm 0,63$

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно данных до введения препарата (здесь и далее)

Установлено, что количество эритроцитов после введения «Миртазапина» повысилось на 35,2 % относительно первоначального уровня. Исходный уровень гематокрита составил 30,1%, после введения препарата этот показатель повысился на 32,2 %. Концентрация гемоглобина в крови

также достоверно повысилась на 45,0 % относительно первоначального уровня (таблица 3). Повышение количества эритроцитов, уровня гематокрита и гемоглобина свидетельствует о стимулирующем влиянии препарата «Миртазапин» на органы кроветворения.

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците – показатель насыщенности эритроцитов гемоглобином. До введения препарата этот показатель равнялся 28,9 г/л, после – 36,4 г/л (+20,7 %). Уровень гемоглобина повысился на 37,9 % относительно первоначальных значений.

Повышение концентрации гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов, как правило, наблюдается при обезвоживании организма и является относительным. Для правильной интерпретации показателей периферической крови необходимо восстановление нормального водного баланса. Относительный эритроцитоз может возникать вследствие сокращения селезенки, в результате выброса эпинефрина при возбуждении.

При изучении остальных показателей морфологии крови достоверных различий не выявлено.

Результаты исследований влияния препарата «Миртазапин» на лейкоцитарную формулу крови кошек представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Лейкоцитарная формула крови кошек после введения препарата «Миртазапин», % ($M \pm m$; $n = 6$)

Показатель	Норма (по С.П. Ковалеву, 2006)	До введения	После введения
Нейтрофилы:			
юные	0	–	–
палочкоядерные	3–9	$6,2 \pm 0,33$	$7,7 \pm 0,65^*$
сегментоядерные	47–68	$50,8 \pm 1,33$	$47,8 \pm 0,99$
Лимфоциты	36–51	$35,9 \pm 1,63$	$36,6 \pm 1,48$
Моноциты	1–5	$2,3 \pm 0,61$	$2,4 \pm 0,10$
Эозинофилы	2–8	$4,4 \pm 0,12$	$5,2 \pm 0,10^*$
Базофилы	0–1	$0,4 \pm 0,02$	$0,3 \pm 0,08$

Сопоставление полученных нами средних величин процентного содержания лейкоцитов с аналогичными показателями, принятыми за контроль, позволяет выделить некоторые особенности лейкоцитарной формулы обследованных кошек. К их числу следует отнести более высокие значения процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов (+19,5 %), эозинофилов (+15,4 %). Концентрация сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и базофилов достоверно не изменилась.

Лейкограмма больных животных после введения препарата «Миртазапин» свидетельствует об уменьшении процента макрофагов – моноцитов (обладающих фагоцитарной и бактериоцидной активностью), лимфоцитов (ответственных за гуморальный и клеточный иммунитет), сегментоядерных нейтрофилов (осуществляющих фагоцитоз и синтез бактерицидных веществ) и повышении количества эозинофилов, (участвующих в обезвреживании токсинов белкового происхождения).

Таким образом, препарат Миртазапин вызывает изменение гематологических показателей у кошек и оказывает выраженное стимулирующее действие на органы кроветворения, повышая концентрацию эритроцитов на 35,2 %, уровень гематокрита – на 32,2 %, гемоглобина – на 45,0 % относительно контроля. В лейкоцитарной формуле происходит повышение содержания палочкоядерных нейтрофилов на 19,5 % и эозинофилов – на 15,4 %.

Далее мы изучали влияние препарата «Миртазапин» на морфологические показатели крови животных при многократном введении. Была сформирована группа кошек (9 голов), которым перед введением «Миртазапина» были проведены общий клинический и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование органов брюшной и тазовой полостей. В результате исследований не были выявлены какие-либо отклонения от физиологических норм. Кошки в возрасте от одного года до пяти лет, кастрированные, вакцинированные, прошедшие обработку от

Таблица 5 – Общеклинический анализ крови кошек после введения препарата «Миртазапин» ($M \pm m$; $n = 9$)

Показатель	Норма	До введения	14-й день	28-й день
Эритроциты(RBC), 10^{12} /л	5,00–10,00	6,77 $\pm$ 0,15	6,88 $\pm$ 0,13	6,83 $\pm$ 0,07
Гематокрит(НСТ), %	30–45	38,0 $\pm$ 0,14	39,0 $\pm$ 0,14	39,0 $\pm$ 0,33
Гемоглобин(HGB), г/л	90–151	123,0 $\pm$ 1,17	135,0 $\pm$ 2,05*	138,0 $\pm$ 2,52*
Средний объем эритроцитов (MCV), fL	41,0–58,0	52,0 $\pm$ 1,52	53,0 $\pm$ 2,00	52,0 $\pm$ 1,98
Средний гемоглобин эритроцитов (MCH), Pg	12,0–20,0	19,1 $\pm$ 0,52	19,3 $\pm$ 0,13	19,3 $\pm$ 0,23
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC), г/л	290–375	348,0 $\pm$ 5,85	352,0 $\pm$ 4,53	361,0 $\pm$ 6,0
Ширина распределения эритроцитов по объему (RDW), %	17,3–22,0	19,1 $\pm$ 0,34	19,2 $\pm$ 0,52	18,8 $\pm$ 0,47
Ретикулоциты, К/mL	3,0–50,0	11,7 $\pm$ 0,13	12,3 $\pm$ 0,21	11,8 $\pm$ 0,18
Лейкоциты, 10^9 /л	5,50–19,50	9,44 $\pm$ 0,31	10,34 $\pm$ 0,28	8,32 $\pm$ 0,13
Нейтрофилы, 10^9 /л	2,50–12,50	6,11 $\pm$ 0,17	6,30 $\pm$ 0,12	5,03 $\pm$ 0,20*
Лимфоциты, 10^9 /л	0,40–6,80	2,1 $\pm$ 0,01	2,60 $\pm$ 0,05	2,51 $\pm$ 0,10
Моноциты, 10^9 /л	0,15–1,7	0,87 $\pm$ 0,07	1,13 $\pm$ 0,09	0,63 $\pm$ 0,06
Эозинофилы, 10^9 /л	0,10–0,79	0,29 $\pm$ 0,003	0,29 $\pm$ 0,003	0,15 $\pm$ 0,002
Базофилы, 10^9 /л	0,00–0,10	0,07 $\pm$ 0,001	0,02 $\pm$ 0,001*	–
Тромбоциты, 10^9 /л	175–600	588,0 $\pm$ 3,32	520,0 $\pm$ 5,00	340,0 $\pm$ 3,33

гельминтов, содержались в клетках, что исключало контакт с другими животными. Все животные получали одинаковое питание (сухой полнорационный корм Ройял Канин).

Кошкам в течение 28 суток один раз в 3 дня перорально вводили «Миртазапин» в дозе 3,75 мг на одну голову, что в среднем составило 1,25 мг препарата на 1 кг живой массы.

Средние по группе показатели общеклинического анализа крови на 14-е и 28-е сутки представлены в таблице 5.

При сравнении результатов исследований с референтными значениями таблицы 5 достоверных колебаний не выявлено. Уровень тромбоцитов к 28-му дню после введения «Миртазапина» повысился 12,3 % относительно первоначального значения. Также произошло снижение количества сегментоядерных нейтрофилов на 28-й день на 17,7 % относительно первоначального уровня. Исходное количество базофилов составило $0,07 \pm 0,001 \cdot 10^9/\text{л}$, на 14-й день этот показатель понизился в 3,5 раза. К 28-м суткам базофилы не обнаружены.

3.1.2.2 Действие препарата «Миртазапин» на гематологические показатели собак пожилого возраста при полиорганной патологии

Для исследования были сформированы две группы собак по 6 голов в каждой в возрасте от 10 до 14 лет со схожими полиорганными патологиями. У всех животных отмечали отсутствие или снижение аппетита, активности, нарушение когнитивных функций (нечистоплотность, нарушение циркадных циклов, проблемы при общении с другими животными), возрастные хронические изменения паренхимы почек, печени, наличие эндокардиального шума в области митрального клапана. В начале лечения и через 14 дней после у всех животных брали кровь на общий и биохимический анализы. В опытной группе собакам однократно перорально вводили «Миртазапин» в дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела. Результаты исследований представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Влияние препарата «Миртазапин» на морфологию крови собак (M±m; n = 6)

Показатель	До введения	После введения
Эритроциты(RBC), 10^{12} /л	5,50±0,73	5,67±0,33
Гематокрит(HCT), %	38,73±2,59	38,0±1,65
Гемоглобин(HGB), г/л	124,4±6,89	137,7±2,65*
Лейкоциты, 10^9 /л	8,99±0,52	9,11±0,54

Установлено, что после введения препарата произошло достоверное повышение уровня гемоглобина на 9,7 %. Содержание эритроцитов, лейкоцитов и гематокрита в крови достоверно не изменилось.

У больных животных может выделяться больше кортикостероидных гормонов, что приводит к незначительной или «стрессовой» нейтрофилии, которая не превышает референтных значений [172].

Исходное содержание базофилов в крови составило $0,13 \pm 0,005 \cdot 10^9$ /л, после введения Миртазапина уровень базофилов понизился в 3,25 раза и составил $0,04 \pm 0,005 \cdot 10^9$ /л (таблица 7).

Таблица 7– Лейкоцитарная формула крови собак после введения препарата «Миртазапин» (M±m; n=6)

Показатель	Норма (справ.)	До лечения		После лечения	
		10^9 /л	%	10^9 /л	%
Нейтрофилы	2–112	5,02±0,53	58,4±1,33	5,32±0,28*	84,2±2,75
Лимфоциты	0,5–4,9	2,63±0,09	29,3±1,03	2,67±0,03	10,5±0,23
Моноциты	0,3–2,0	1,02±0,05	9,9±0,14	0,9±0,01*	4,1±0,32
Эозинофилы	0,10–1,49	0,19±0,005	2,0±0,04	0,18±0,01	0,7±0,005
Базофилы	0,0–0,10	0,13±0,005	0,4±0,001	0,04±0,005*	0,5±0,002

Понижение уровня нейтрофилов и базофилов можно рассматривать как благоприятный признак. Известно, что нейтрофилы относятся к тканевым фагоцитирующим клеткам. В тканях они осуществляют все эффекторные функции, участвуя в антимикробных и воспалительных реакциях.

Базофилы ведут свое начало от общего миелоидного предшественника, что и эозинофилы, проходя ту же дифференциацию, что и другие гранулоциты.

Уровень моноцитов снизился на 11,9 % по сравнению с первоначальным уровнем. Как известно, система мононуклеарных фагоцитов включает в себя монобласты, промоноциты, моноциты и макрофаги. Моноциты обеспечивают неспецифическую защиту организма за счет своей фагоцитарной активности, а секретируемые ими молекулы выполняют эффекторные и регуляторные функции. Макрофаги постоянно созревают из циркулирующих в крови моноцитов и, покидая кровяное русло, мигрируют в различные ткани организма, принимая активное участие в раннем воспалительном ответе на инфекцию, в запуске специфического иммунного ответа, в клеточно-опосредованных реакциях.

Количество эозинофилов и лимфоцитов достоверно не изменилось.

Эозинофилы развиваются из общей миелоидной клетки, как и базофилы. Они проходят аналогичный нейтрофилам процесс дифференциации.

Содержимое гранул эозинофилов обладает антигельминтной активностью, способствует супрессии реакции немедленного типа, активирует воспалительную реакцию при некоторых аллергических состояниях, участвует в фагоцитозе микробов белковоподобного и клеточного матрикса. Также эозинофилы играют роль в уничтожении опухолевых клеток, иммунных реакциях, включающих Т-лимфоциты.

Количество эозинофилов в периферической крови не является отражением их содержания в тканях, зачастую выраженное эозинофильное

воспаление в тканях не сопровождается изменениями количества эозинофилов в клиническом анализе крови.

Лимфоциты в периферической крови чаще представлены небольшими мононуклеарными клетками с высоким ядерно-плазматическим соотношением и темным хроматином, иногда вокруг ядра заметен узкий ободок цитоплазмы.

Повышение количества лимфоцитов в крови обычно наблюдается при длительной антигенной стимуляции, в результате продолжительного контакта организма с микробными агентами. Часто лимфоцитоз развивается у молодых животных, впервые встретившихся с большим количеством антигенов, например при проведении вакцинации. Резкий выброс адреналина, который происходит при резком возбуждении или страхе, особенно у кошек и лошадей, также может приводить к развитию лимфоцитоза. Тем не менее, значительно чаще стрессовая реакция вызывает развитие лимфопении. Лимфопения часто встречается в практике ветеринарного врача. Это может объясняться тем, что большинство анализов берутся у больных животных, находящихся в стрессе, что сопровождается повышенной выработкой кортикостероидов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии препарата «Миртазапин» на организм собак, которое выражается понижением уровня нейтрофилов в 4 раза, базофилов – в 3,25 раза и моноцитов – на 11,9 %.

3.1.2.3 Фармакологическое влияние препарата «Миртазапин» на биохимические показатели крови кошек

Для исследования была сформирована группа кошек (9 голов) в возрасте от 2 до 5 лет, без сопутствующих соматических заболеваний. Все животные группы были стерилизованы, вакцинированы, обработаны от гельминтов, содержались без свободного выгула и контакта с другими животными, получали одинаковое питание (сухой корм Ройял-Канин).

В течение месяца животным один раз в три дня перорально вводили препарат «Миртазапин» в дозе 3,75 мг на одну голову, что в среднем составило 1,25 мг на 1 кг живой массы.

Биохимический анализ крови проводили в первый день исследования, через две и через четыре недели. При этом определяли такие показатели, как глюкоза, креатинин, мочеви́на, общий белок, альбумин, глобулин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ). В процессе исследования каких-либо значимых отклонений биохимических показателей при приеме препарата в указанной дозе и кратности не было выявлено. Средние показатели биохимического анализа крови представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Биохимические показатели крови кошек после введения препарата «Миртазапин» ($M \pm m$; $n = 9$)

Показатель	Норма	До введения	14-й день	28-й день
Глюкоза, ммоль/л	4,11–8,84	8,72 $\pm$ 0,15	8,69 $\pm$ 0,34	8,70 $\pm$ 0,58
Креатинин, ммоль/л	71–212	163,0 $\pm$ 5,07	160,0 $\pm$ 2,54	163,0 $\pm$ 3,33
Мочевина, ммоль/л	57–129	80,0 $\pm$ 0,73	76,6 $\pm$ 0,09	77,0 $\pm$ 0,72
Общий белок, г/л	57–89	76,0 $\pm$ 1,53	78,0 $\pm$ 2,00	76,0 $\pm$ 1,54
Альбумин, г/л	22–40	32,0 $\pm$ 0,93	33,0 $\pm$ 1,16	32,0 $\pm$ 1,52
Глобулин, г/л	28–51	44,0 $\pm$ 2,05	45,0 $\pm$ 2,14	44,0 $\pm$ 1,83
Щелочная фосфатаза, Ед/л	14–111	34,0 $\pm$ 0,72	28,0 $\pm$ 0,60	30,0 $\pm$ 1,01
ГГТ, Ед/л	0–4	0	0	0

В процессе исследования каких-либо значимых отклонений биохимических показателей при приеме препарата в указанной дозе и кратности не было выявлено.

У кошек отмечали повышение аппетита, игривость, более выраженный охотничий инстинкт. У трех кошек наблюдали более агрессивное поведение во время игры. Усиление вокализации отмечали у 5 из 9 животных. Однако, по словам владельцев, у них был более крепкий сон, снижена пугливость (при появлении посторонних людей, работающем пылесосе). Шесть кошек из девяти набирали массу, в среднем 140 г за четыре недели. При клиническом осмотре отклонений от обычного поведения животные не демонстрировали.

Таким образом, применение препарата «Миртазапин» здоровым кошкам в дозе 3,75 мг на одну голову (что соответствует 1мг на 1 кг массы тела) один раз в три дня в течение месяца не вызывало достоверно значимых изменений биохимических показателей крови. Это свидетельствует о хорошей переносимости препарата кошками.

***3.1.2.4 Фармакологическое влияние препарата «Миртазапин»
на биохимические показатели крови собак пожилого возраста
при полиорганной патологии***

Для исследования были сформированы две группы собак (по 6 голов в каждой) в возрасте от 10 до 14 лет со схожими полиорганными патологиями. У всех животных отмечали отсутствие или снижение аппетита, активности, нарушение когнитивных функций (нечистоплотность, нарушение циркадных циклов, проблемы при общении с другими животными), возрастные хронические изменения паренхимы почек, печени, наличие эндокардиального шума в области митрального клапана.

В группе собак (6 животных), получивших «Миртазапин» (0,5 мг на 1 кг массы тела), наблюдали улучшение общего состояния, аппетита, активность и тягу к общению с владельцами и другими животными. Аппетит стабильно нормализовался, что вместе с проводимым лечением привело к более быстрой нормализации общего состояния и улучшению показателей крови.

В контрольной группе курс лечения (без «Миртазапина») был более длительным, повышение аппетита было более медленным, нестабильным, улучшения когнитивных функций не отмечалось.

Результаты изучения влияния препарата «Миртазапин» на некоторые биохимические показатели крови представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Влияние препарата «Миртазапин» на некоторые биохимические показатели крови собак ($M \pm m$; $n = 6$)

Показатель	До введения	После введения
Глюкоза, ммоль/л	$5,2 \pm 0,11$	$5,4 \pm 0,22$
Креатинин, мкмоль/л	$63,0 \pm 3,54$	$48,0 \pm 1,33^*$
Альбумин, г/л	$27,5 \pm 1,43$	$28,6 \pm 0,54$
Глобулин, г/л	$40,3 \pm 2,33$	$47,7 \pm 1,74^*$
АЛТ, Ед/л	$256,3 \pm 8,61$	$74,6 \pm 3,42^*$
Щелочная фосфатаза, ммоль/л	$260,8 \pm 7,54$	$146,9 \pm 6,51^*$
Холестерин, ммоль/л	$4,9 \pm 0,23$	$4,6 \pm 0,53$

Установлено, что после введения препарата «Миртазапин» уровень креатинина в крови понизился на 23,8%, что является благоприятным признаком, так как характеризует повышение функционального состояния почек, а именно скорости клубочковой фильтрации. Повышение уровня глобулинов на 15,5 % свидетельствует об усилении иммунных свойств организма.

Креатинин – продукт обмена белка креатина, содержащегося в мышцах, креатина фосфата, а также креатина, поступающего с пищей. За выведение креатинина отвечают почки, как и за выведение мочевины, продуктов распада гемоглобина, гормонов, электролитов, внешних химических веществ и токсинов. Выведение веществ с мочой находится в

прямой зависимости от их фильтрации в почечных клубочках, реабсорбции обратно в кровь и секреции из крови обратно в канальцы. Креатинин свободно фильтруется в клубочках, не секретируется и не реабсорбируется, поэтому скорость его выведения равна скорости клубочковой фильтрации.

Концентрация щелочной фосфатазы понизилась на 43,7%. Снижение активности щелочной фосфатазы можно объяснить снижением концентрации жирных кислот в гепатоцитах.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) представляют собой группу клеточных мембранных металлоферментов, которые катализируют гидролиз фосфата в сложные эфиры в щелочной среде, генерирующие органический радикал и неорганический фосфат. ЩФ синтезируется в основном в кости, печени, кишечнике, проксимальных извитых канальцах почки и в плаценте. Щелочная фосфатаза высвобождается из этих и измеряется в крови.

Щелочная фосфатаза – фермент, присутствующий во многих тканях организма, но основной причиной увеличения ее активности обычно является застой желчи или усиление активности остеокластов. В печени ЩФ находится в клеточных мембранах гепатоцитов (особенно канальцевых поверхностей) и эпителии желчных протоков. При застое желчи в этих местах повышается продукция ЩФ. Период полувыведения у собак порядка 60 ч. Повышение ЩФ у данного вида животных менее характерно при поражении печени и может быть обусловлено различными причинами. Многие препараты способны индуцировать синтез ЩФ у собак. К ним относятся антиконвульсанты, кортикостероиды. Рост уровня эндогенных кортикостероидов, обусловленный гипернадренкортицизмом, стрессом или тяжелой болезнью, также будет приводить к индукции щелочной фосфатазы. У кошек период полураспада составляет порядка 6 ч. Активность ЩФ у больших животных не является достоверным маркером холестаза.

Таким образом, применение препарата «Миртазапин» в лечении старых собак, даже однократно, приводит к более быстрому восстановлению когнитивных функций, стабильному повышению аппетита. После введения

препарата повышается уровень гемоглобина (+9,7 %), глобулинов (+15,5 %) и снижается уровень креатинина на 23,8 %, АЛТ – в 3,4 раза и щелочной фосфатазы – на 43,7 %, что в итоге приводит к более быстрому выздоровлению, даже при наличии выраженной патологии во многих органах.

3.2 Разработка показаний к применению препарата «Миртазапин» для лечения мелких непродуктивных животных (собак, кошек)

3.2.1 Лечение идиопатического цистита кошек препаратом «Миртазапин»

Идиопатический цистит кошек – это диагностический термин, используемый для обозначения ряда патологических состояний кошек, которые затрагивают мочевой пузырь и уретру и могут быть связаны с мочеиспусканием в ненадлежащих местах. Идиопатический цистит характерен для кошек молодого и среднего возраста.

Идиопатический цистит кошек имеет тенденцию к рецидиву. Необходимо каждый раз после появления симптомов проводить базовые исследования. Симптомы идиопатического цистита могут проходить спонтанно без терапии, внезапно возникать снова с разными временными интервалами, поэтому сложно оценить, какая терапия является более эффективной. Так как специфического лечения идиопатического цистита нет, то терапия направлена на уменьшение боли и улучшение общего состояния кошки.

Для исследования были сформированы две группы кошек (по 6 голов в каждой) в возрасте от 1,5 до 4 лет. Все животные содержались в домашних условиях, питались преимущественно сухими кормами. Клиническое обследование животных, принимавших участие в исследовании, включало в себя анализ мочи, общий и биохимический анализы крови, ультразвуковое

исследование мочевого пузыря и почек, рентгенографическое исследование мочевого пузыря.

Кошкам первой группы, наряду с основным лечением, был назначен пероральный прием «Миртазапина» в дозе 1,88 мг ежедневно в течение 2 недель, далее препарат задавали в той же дозе через день в течение 2 месяцев. При рецидиве заболевания исследования проводили в том же объеме.

Установлено, что уровень эритроцитов к 30-м и 60-м суткам после введения «Миртазапина» повысился на 8,3 % ($7,52 \pm 0,04 \cdot 10^{12}/л$) при $p \leq 0,05$ и на 4,8% ($7,23 \pm 0,06 \cdot 10^{12}/л$) соответственно относительно первоначального значения ($6,90 \pm 0,03 \cdot 10^{12}/л$). Также произошло снижение количества сегментоядерных нейтрофилов на 5,1–8,6 % относительно первоначального уровня ($5,5 \pm 0,003 \cdot 10^9/л$). Исходное количество базофилов составило $0,02 \pm 0,001 \cdot 10^9/л$, на 14-еи 30-е сутки базофилы не обнаружены (таблица 10).

Биохимический анализ крови проводили в первый день исследования, на 14, 30 и 60-е сутки и включал в себя определение таких показателей, как глюкоза, креатинин, мочеви́на, общий белок, альбумин, глобулин, симметричный диметиларгинин, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ). Средние значения показателей представлены в таблице 11.

В процессе исследования каких-либо значимых отклонений биохимических показателей при приеме Миртазапина в указанной дозе и кратности не отмечалось.

Таблица 10 – Гематологические показатели кошек после введения препарата «Миртазапин»
($M \pm m$; $n = 9$)

Показатель	Норма	1-е сут.	14-е сут.	30-е сут.	60-е сут.
Эритроциты (RBC), 10^{12} /л	5,00–10	6,90 $\pm$ 0,03	6,88 $\pm$ 0,05	7,52 $\pm$ 0,04*	7,23 $\pm$ 0,06
Гематокрит (HCT), %	30–45	33,0 $\pm$ 0,66	33,3 $\pm$ 0,33	34,6 $\pm$ 0,54	34,8 $\pm$ 0,52
Гемоглобин (HGB), г/л	9–15,1	14,1 $\pm$ 0,63	14,5 $\pm$ 0,31	15,0 $\pm$ 0,31	15,1 $\pm$ 0,21
Средний объем эритроцитов (MCV), fL	41–58	52,64 $\pm$ 1,51	54,56 $\pm$ 1,61	55,36 $\pm$ 1,31	54,00 $\pm$ 1,42
Средний гемоглобин эритроцитов (MCH), Pg	12,0–20,0	18,9 $\pm$ 0,21	19,4 $\pm$ 0,62	19,3 $\pm$ 0,72	19,2 $\pm$ 0,41
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC), г/л	29,0–37,5	33,8 $\pm$ 0,62	33,5 $\pm$ 0,52	35,0 $\pm$ 0,86	35,6 $\pm$ 0,41
Ширина распределения эритроцитов по объему (RDW), %	17,3–22,0	19,2 $\pm$ 0,39	20,1 $\pm$ 0,74	19,9 $\pm$ 0,51	20,0 $\pm$ 0,62
Ретикулоциты, К/ml	3,0–50,0	15,6 $\pm$ 0,61	16,1 $\pm$ 0,48	15,9 $\pm$ 0,33	16,3 $\pm$ 0,27
Лейкоциты, 10^9 /л	5,50–19,50	8,55 $\pm$ 0,16	9,03 $\pm$ 0,05	9,00 $\pm$ 0,49	9,73 $\pm$ 0,23*
Нейтрофилы, 10^9 /л	2,5–12,5	5,8 $\pm$ 0,28	5,5 $\pm$ 0,003	5,3 $\pm$ 0,31*	5,5 $\pm$ 0,11
Лимфоциты, 10^9 /л	0,40–6,80	2,18 $\pm$ 0,01	2,3 $\pm$ 0,03	3,5 $\pm$ 0,52	3,3 $\pm$ 0,52*
Моноциты, 10^9 /л	0,15–1,7	0,36 $\pm$ 0,005	0,20 $\pm$ 0,001*	0,40 $\pm$ 0,002*	0,42 $\pm$ 0,003*
Эозинофилы, 10^9 /л	0,10–0,79	0,19 $\pm$ 0,003	0,34 $\pm$ 0,003*	0,37 $\pm$ 0,001*	0,35 $\pm$ 0,001*
Базофилы, 10^9 /л	0,00–0,10	0,02 $\pm$ 0,001	0,01 $\pm$ 0,001*	0,00	0,00
Тромбоциты, К/ml	175–600	581,2 $\pm$ 12,53	539,8 $\pm$ 15,00*	556,3 $\pm$ 10,53	581,4 $\pm$ 12,5

Таблица 11 – Биохимические показатели крови кошек после введения препарата «Миртазапин»

($M \pm m$; $n = 9$)

Показатель	Норма	1-е сут.	14-е сут.	30-е сут.	60-е сут.
Глюкоза, ммоль/л	4,11–8,84	7,42 $\pm$ 0,42	7,39 $\pm$ 0,41	8,00 $\pm$ 0,63	7,83 $\pm$ 0,33
Креатинин, ммоль/л	71–212	131,2 $\pm$ 1,95	154,9 $\pm$ 2,03*	153,8 $\pm$ 2,64*	158,4 $\pm$ 2,9*
Мочевина, ммоль/л	5,7–12,9	8,0 $\pm$ 0,83	8,3 $\pm$ 0,39	8,5 $\pm$ 0,33	8,2 $\pm$ 0,71
Симметричный диметиларгин, г/л	0–1,4	0,8 $\pm$ 0,003	0,8 $\pm$ 0,002	0,9 $\pm$ 0,001*	0,8 $\pm$ 0,03
Общий белок, г/л	57–89	79,8 $\pm$ 1,00	83,6 $\pm$ 1,01	85,7 $\pm$ 1,5*	87,7 $\pm$ 1,01*
Альбумин, г/л	22–40	30,5 $\pm$ 0,66	32,4 $\pm$ 0,74	34,3 $\pm$ 0,66*	30,5 $\pm$ 1,52
Глобулин, г/л	28–51	49,6 $\pm$ 0,98	51,6 $\pm$ 1,52	51,3 $\pm$ 0,41	57,8 $\pm$ 2,00*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	14–111	46,1 $\pm$ 0,31	50,00 $\pm$ 1,03*	50,3 $\pm$ 1,63*	51,5 $\pm$ 0,55*
ГГТ, Ед/л	0–4	0,83 $\pm$ 0,02	0	0	0

У кошек опытной группы владельцы отмечали улучшение аппетита и общего состояния уже с первых дней приема «Миртазапина», при этом у двух животных был выражен слабый седативный эффект, не влияющий на аппетит. При применении «Миртазапина» в указанной дозе избыточная вокализация была отмечена у одного животного из шести. Все владельцы отмечали улучшение когнитивных функций, тягу к играм и общению, увеличение массы тела в среднем на 300 г за период исследований. Седативный эффект практически не наблюдали после перевода на прием препарата через день.

В течение 2,5 месяца ни у одного животного опытной группы не отмечали рецидива заболевания. В контрольной группе у трех кошек было повторное обращение в клинику с соответствующей симптоматикой.

Рекомендованное применение «Миртазапина» кошкам с идиопатическим циститом в дозе 1,88 мг в день, в течение 2 недель, вызвало улучшение общего состояния, улучшение когнитивных функций. Препарат обладает выраженным обезболивающим эффектом. Стоит, однако, отметить проявление седативного эффекта в первые две недели приема. Неоднозначно в данном случае следует отнестись и к набору массы, т.к. лишний вес является проблемой для многих кошек домашнего содержания.

3.2.2 Применение препарата «Миртазапин» при хроническом болевом синдроме с поражением опорно-двигательного аппарата у собак

Нами было изучено влияние препарата «Миртазапин» на собак, испытывающих воздействие хронического болевого синдрома. Для этого сформировали группу собак (6 голов) в возрасте от 8 до 12 лет, массой более 40 кг. Все животные находились на лечении в связи с заболеваниями опорно-двигательного аппарата длительное время. У всех в той или иной степени имели место артрозные поражения локтевых, коленных, тазобедренных суставов, подтвержденные рентгенологическим исследованием (рисунки 9,

10).Отмечали атрофию мышц, поведенческие изменения, характерные для болевого синдрома (апатия, малоподвижность, нарушение походки и пр.).



Рисунок 9 – Собака 9 лет. Остеоартрит коленного сустава, суставная мышца. Уплотнение вертлужной впадины. Остеофиты тазобедренных суставов, нарушение конгруэнтности суставной щели

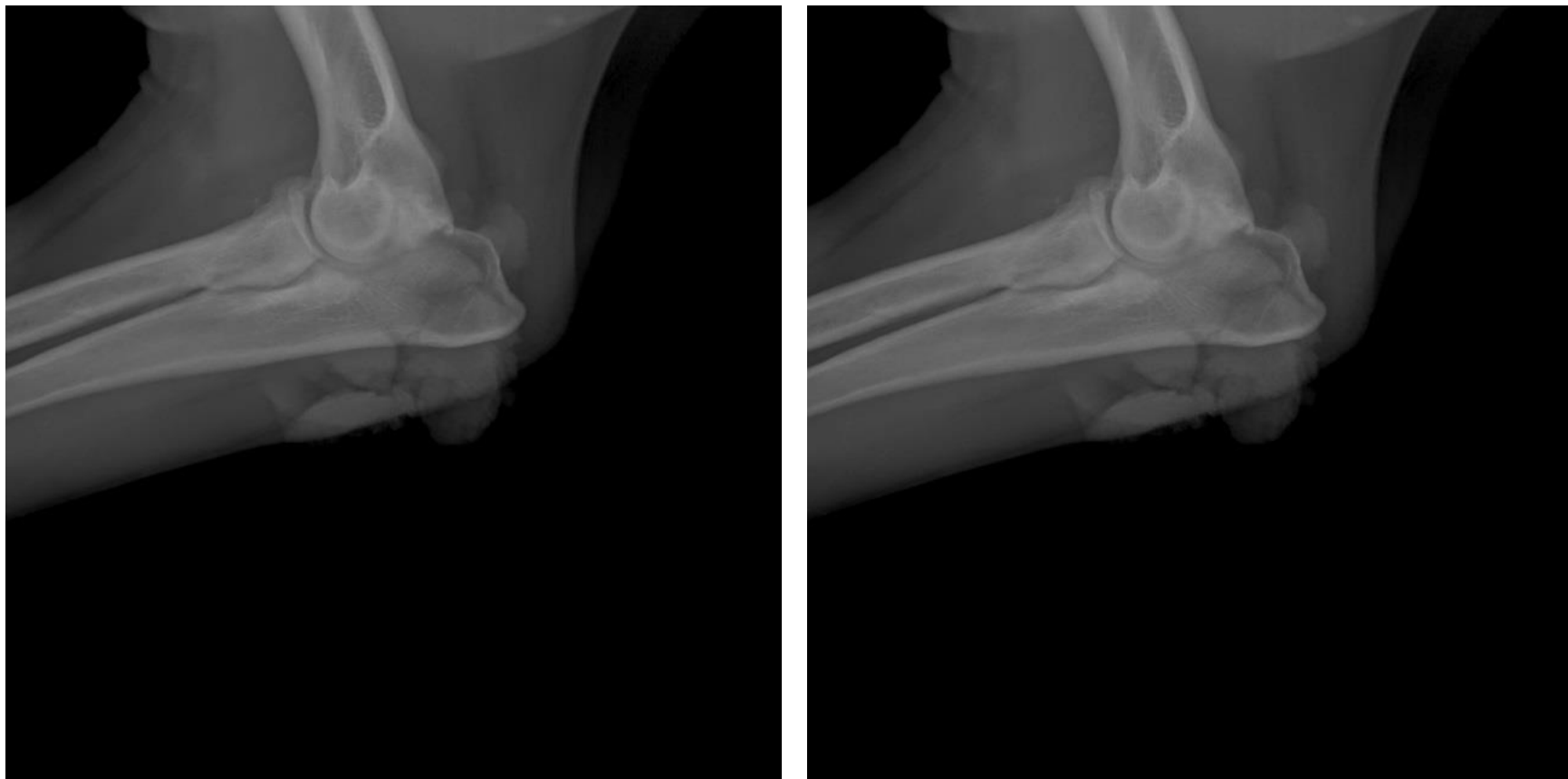


Рисунок 10 – Ротвейлер 9 лет. Остеоартрит локтевого сустава, не конгруэнтность суставной щели, склероз костей, остеофиты проксимальной части лучевой кости

Все животные до применения «Миртазапина» проходили лечение в течение месяца. Базовое лечение включало в себя специальную диету (ветеринарная диета Ройял-Канин Мобилити и Хиллс JD) с целью обеспечения потребности в необходимых нутриентах и контроля массы), реабилитационные мероприятия (массаж, магнитно-импульсную терапию), применение НПВС (препарат «Онсиор» перорально в дозе 1 мг на 1 кг массы тела). Оценка боли проводилась владельцами субъективно, по анкете, ежедневно за неделю до начала и в течение всего периода лечения.

Перед началом лечения у всех собак брали кровь на общеклинический и биохимический анализы, значительных отклонений от референтных значений выявлено не было. «Миртазапин» применяли в дозе 0,3 мг/кг 1 раз в три дня, трехкратно.

В нашей работе для оценки эффективности лечения владельцами ежедневно проводилось анкетирование состояния своих питомцев. Анкета представлена в таблицах 12, 13.

После лечения препаратом «Миртазапин» все владельцы отмечали улучшение состояния животных. Они становились более подвижны, повышалась общая активность, снижались боли при пальпации, хромота, улучшался аппетит. В среднем анкетная оценка составила 6 баллов, что соответствует слабому уровню боли. Совместное применение «Миртазапина» с мультимодальной терапией позволило снизить дозу последнего в два раза без потери обезболивающего эффекта в течение 2 недель.

Таблица 12 – Анкета для оценки хронической боли, балл

Критерии	Присутствие (да/нет), степень	
Нарушение поведения или движений	-Нет (нормальный, спокойный, в состоянии покоя)	0
	-Да (легкие нарушения, в сознании, реагирует на внешние раздражители)	1
	-Да (замкнутый, нет реакции на внешние раздражители)	2
	-Да (беспокойный, демонстрирует дискомфорт)	3
	-Да (перевозбужденный, мечется)	4
Поза	-Норма	0
	-Метание	1
	-Необходимо ограничить в движении	2
Боль при пальпации	-Нет реакции	0
	-Попытки избежать пальпации	1
	-Скуление при пальпации	2
	-Становится «истеричным» при пальпации	3
Хромота, мышечное Напряжение	-Отсутствует	0
	-Легкая степень	1
	-Умеренная степень	2
	-Выраженная степень	3
Реакция на пищу	-Норма	0
	-Снижена	1
	-Отказ от корма	2
Подвижность суставов	-Норма	0
	-Легкое снижение подвижности	1
	-Умеренное снижение подвижности	2
	-Выраженное снижение подвижности	3
Мышечная атрофия	-Отсутствует	0
	-Легкая степень	1
	-Умеренная степень	2
	-Выраженная степень	3
Животное совершает поступки, которых раньше не делало (бежит к двери, прыгает на диван, в машину и пр.)	-Да	0
	-Иногда	1
	-Нет	2

Таблица 13– Заключение по результатам анкетирования, балл

Степень боли	Результат анкетирования
Отсутствие боли	0–4
Слабая боль	5–10
Умеренная боль	11–16
Выраженная боль	17–22

Применение НПВС зачастую необходимо в терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата, однако не стоит забывать и о возможных побочных эффектах. Тем более что речь зачастую идет о животных с сопутствующими патологиями. Поэтому возможность снижения дозы НПВС без потери обезболивающего эффекта имеет большое значение.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения препарата «Миртазапин» в мультимодальной терапии хронического болевого синдрома, вызванного заболеваниями опорно-двигательного аппарата у собак.

Все животные до начала лечения демонстрировали признаки боли, средний балл по оценке составлял 17 (выраженная боль). После проведения базового лечения в течение месяца средний балл равнялся 11 (умеренная боль), таблица 14.

Анализ результатов влияния «Миртазапина» на болевые эффекты показал, что он может благоприятно воздействовать на сон. Это, возможно, связано с тем, что препарат может оказывать специфическое влияние на серотонин, повышенная активность которого вызывает углубление сна, сокращение латентности сна, количества ночных пробуждений.

Таблица 14 – Оценка хронической боли у опытных собак, балл

Критерии	До начала лечения	После проведения базовой терапии	После использования «Миртазапина»
Нарушение поведения или движений	3	2	1
Поза	1	1	0
Боль при пальпации	1	1	0
Хромота, мышечное напряжение	3	2	1
Реакция на пищу	1	0	0
Подвижность суставов	3	2	2
Мышечная атрофия	3	2	2
Животное совершает поступки, которые ранее не совершало	2	1	0
Итого	17	11	6

Препарат «Миртазапин» также активен как по норадренергической, так и по серотонергической передаче. Он обладает некоторой гистаминергической активностью и блокирует пресинаптические α -адренергические рецепторы. Тем не менее, он практически не имеет антихолинергических, адренергических или типичных побочных эффектов ингибитора обратного захвата серотонина. Препарат обладает низким уровнем связывания белков и высокой биодоступностью, не вызывает и не ингибирует систему цитохрома P450.

В низких дозах этот препарат имеет преобладающее влияние на гистамин (H_1), рецептор которого отвечает за улучшение аппетита, увеличение массы и покой. При увеличении дозы отмечается больше

норадренергических и серотониновых эффектов. Это в свою очередь противодействует влиянию на рецептор гистамина и уменьшает седативный эффект, попутно нормализуя аппетит. Снижение возможности роста массы связано с более низкими дозами «Миртазапина».

Следовательно, исходя из фармакологии этого лекарственного вещества, можно отрегулировать дозу «Миртазапина», чтобы увеличить или уменьшить вероятность побочных эффектов.

3.2.3 Применение препарата «Миртазапин» при хроническом болевом синдроме с поражением опорно-двигательного аппарата у кошек

Мы изучали влияния препарата «Миртазапин» на кошек с хроническим болевым синдромом. Были сформированы две группы кошек в возрасте от 5 до 12 лет, по 6 голов в каждой. Животные поступили в клинику с жалобами на малоподвижность, угнетение, нарушение аппетита. Они с трудом передвигались, избегали общения с владельцами, не ухаживали за собой, отмечалась нечистоплотность. Все кошки содержались в домашних условиях, питались со стола (каши, супы, мясо, куриная печень, рыба), витаминно-минеральную подкормку не получали, контакта с другими животными не имели. Изменения в поведении, нежелание двигаться отмечались на протяжении длительного времени (больше месяца), с прогрессированием в течение 2 недель.

У всех кошек брали кровь на общий и биохимический анализы, значимых отклонений от референтных показателей не выявлено. У 3 кошек отмечали незначительную нейтрофилию, что может объясняться стрессовой лейкограммой.

При осмотре отмечали вынужденное положение тела в пространстве, атрофию мышц бедренной и ягодичной групп, снижение подвижности суставов, беспокойство, болезненность при пальпации, уплотнения области плюсны, крепитацию при пассивных движениях коленного и скакательного

суставов. При проведении рентгенографического обследования был подтвержден диагноз остеоартрит (рисунок 11).



Рисунок 11 – Остеоартрит коленного сустава, склероз кости. Неконгруэнтность суставной щели, суставные мышцы, дефрагментация сесамовидных костей, артроз скакательного сустава (кот – 10 лет)

Всем кошкам было назначено лечение, включающее в себя нормализацию рациона путем введения специальной диеты (Ройял Канин Мобилити для кошек), физиотерапию (магнитно-импульсная терапия, массаж), НПВС (препарат «Онсиор» перорально в дозе 1 мг на 1 кг ежедневно в течение 8 дней). Кошкам опытной группы дополнительно перорально вводили препарат Миртазапин в дозе 0,5 мг на 1 кг один раз в два дня на протяжении 2 недель. Состояние животных оценивали до начала лечения и через 2 недели после. Результаты исследования приведены в таблице 15.

Таблица 15– Оценка хронической боли у опытных кошек, балл

Критерии	До лечения	В течение 2 недель лечения	В течение 2 недель лечения + «Миртазапин»
Нарушение поведения или движений	3	1	1
Поза	2	1	0
Боль при пальпации	3	1	1
Хромота, мышечное напряжение	3	2	1
Реакция на пищу	2	1	0
Подвижность суставов	3	2	2
Мышечная атрофия	3	3	2
Животное совершает поступки, которых раньше не делало (характеризует активность в положительном плане)	2	1	0
Общий балл	21	12	7
Уровень боли	Выраженная	Умеренная	Слабая

Оценка степени боли проводилась по таблице 16.

Таблица 16 – Заключение по результатам анкетирования, балл

Степень боли	Результаты анкетирования
Отсутствие боли	0–4
Слабая боль	5–10
Умеренная боль	11–16
Выраженная боль	17–22

В опытной группе, где применяли препарат «Миртазапин», у животных значительно изменились когнитивные функции. Они охотно начали общаться с владельцами, улучшился груминг, реже отмечались эпизоды нечистоплотности. Кроме того, улучшился аппетит, кошки охотнее начали поедать диетический корм, чем животные контрольной группы.

Результаты наших исследований свидетельствуют о возможности применения препарата «Миртазапин» для лечения кошек с хроническим болевым синдромом при остеоартрите.

3.2.4 Применение препарата «Миртазапин» при оксидативном стрессе у пожилых собак при полиорганной патологии

В настоящее время значительное количество научных работ посвящено роли перекисного окисления липидов в развитии многих заболеваний неинфекционной и инфекционной этиологии.

Ход любого патологического процесса в организме зависит от интенсивности перекисного окисления липидов. Многие авторы считают, что интенсификация перекисного окисления липидов – один из сложных механизмов дезорганизации структурной и функциональной целостности различных биологических вещества. Процессы перекисного окисления липидов можно рассматривать, с одной стороны, как неспецифическую адаптивную реакцию организма. С другой стороны, они приводят к

повреждению молекулярной структуры клеточных мембран, ингибированию активности ферментов.

Таким образом, процессы перекисного окисления липидов считаются одним из важных механизмов клеточной патологии, которая является основой многих негативных последствий. Определенную роль в развитии патологии играют промежуточные и готовые продукты перекисного окисления, которые обладают цитотоксичностью и мутагенными эффектами. Показатели перекисного окисления липидов широко используются в исследованиях окислительного стресса. Следовательно, ненасыщенные жирные кислоты окисляются, что может привести к нарушению целостности и свойства биологических мембран. Во время этого процесса липидные радикалы образуются из стабильных молекул липидов, которые подвергаются постепенному разрушению, так как происходит перекисное окисление липидов. В биомембранах это приводит к нарушению их функциональных свойств. Важнейшим маркером перекисного окисления липидов является малоновый диальдегид, образование которого приводит к гидрофилизации мембран, ингибированию биосинтеза и репликации белка и т.д.

Диеновые конъюгаты – одни из первичных продуктов свободнорадикальной реакции липидов, являются свободными радикалами, которые атакуют полиненасыщенные жирные кислоты.

В ходе исследований мы изучали применение препарата «Миртазапин» при оксидативном стрессе у пожилых собак при полиорганной патологии. «Миртазапин» собакам вводили перорально в дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела, однократно (на 5-е и 10-е сутки). Кроме того, применяли препарат на основе водного раствора фуллерена C_{60} , вводили подкожно в дозе 0,5 мл/кг массы тела животного, однократно (на 5-е и 10-е сутки). Кровь для исследований брали на 7-е и 15-е сутки.

При анализе результатов исследований, представленных на рисунке 12, установлено, что концентрация ДК в сыворотке крови здоровых животных составила 8,58 мкмоль/мл. У собак с полиорганной патологией этот показатель выше на 27,3%. После введения «Миртазапина» этот показатель понизился относительно больных животных, но был выше на 25,3 % относительно здоровых. При введении препарата на основе водного раствора фуллерена C_{60} и комплексного введения с «Миртазапином» изучаемый показатель на 7-е сутки опустился до уровня здоровых.

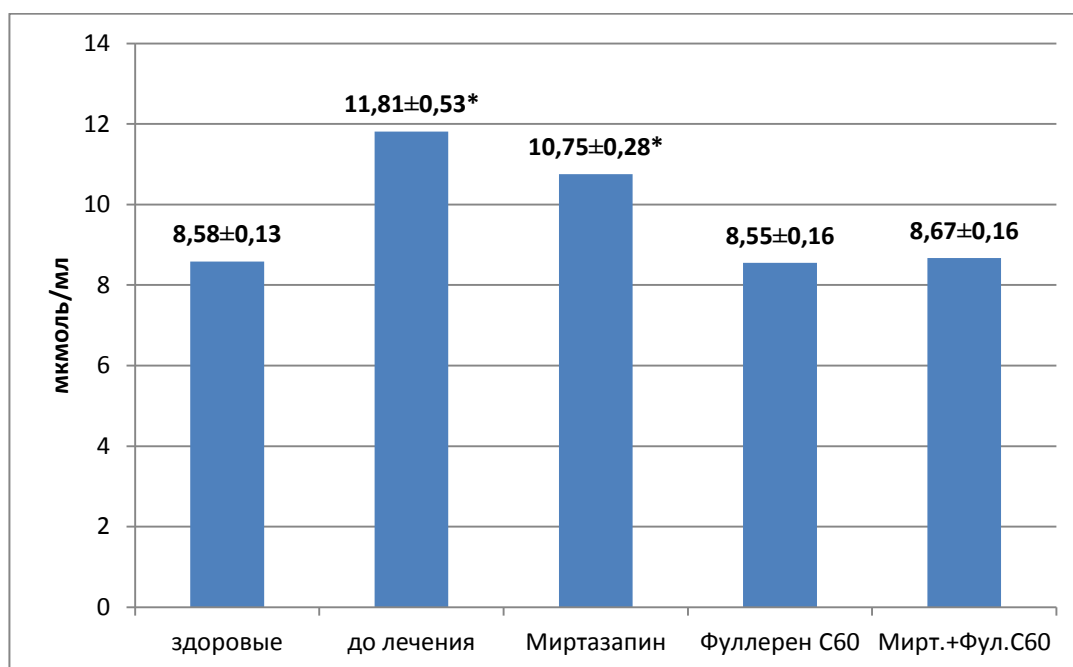


Рисунок 12 – Содержание диеновых конъюгатов, мкмоль/мл, в сыворотке крови собак при однократном введении ($M \pm m$; $n = 9$)

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно здоровых животных (здесь и далее)

Обнаружена зависимость уровня ДК от периода и степени тяжести патологического процесса. При этом происходит возвращение изучаемого показателя к норме, что свидетельствует о завершении патологического процесса в этом периоде. Полученные данные свидетельствуют о важной роли процессов ПОЛ в патогенезе этого заболевания.

Результаты исследований концентрации МДА в сыворотке крови собак с полиорганной патологией представлены на рисунке 13.

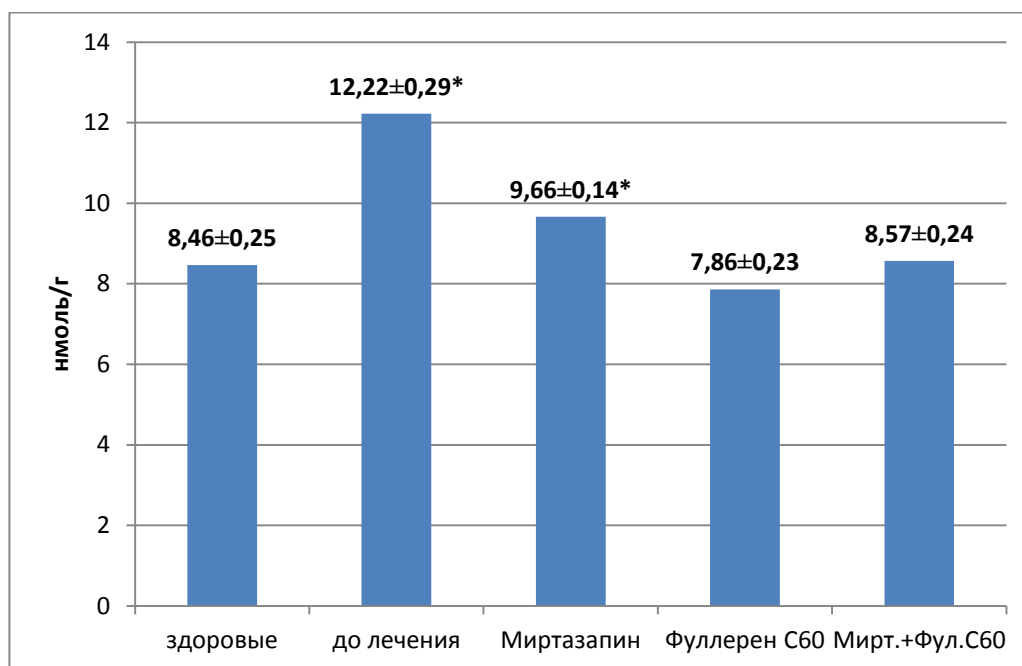


Рисунок 13– Содержание малонового диальдегида, нмоль/г, в сыворотке крови собак при однократном введении ($M \pm m$; $n=9$)

Исходное содержание МДА в сыворотке крови здоровых собак составило $8,46 \pm 0,25$ нмоль/г, больных – $12,22 \pm 0,29$ нмоль/г, что на 44,4% выше. После введения препарата «Миртазапин» концентрация малонового диальдегида понизилась относительно больных, но была выше на 14,2% относительно здоровых животных. После введения препарата на основе водного раствора фуллерена C_{60} и комплексного введения с «Миртазапином» изучаемый показатель на 7-е сутки опустился до уровня здоровых.

Далее мы изучали содержание диеновых конъюгатов в сыворотке крови собак при многократном введении препаратов (рисунок 14).

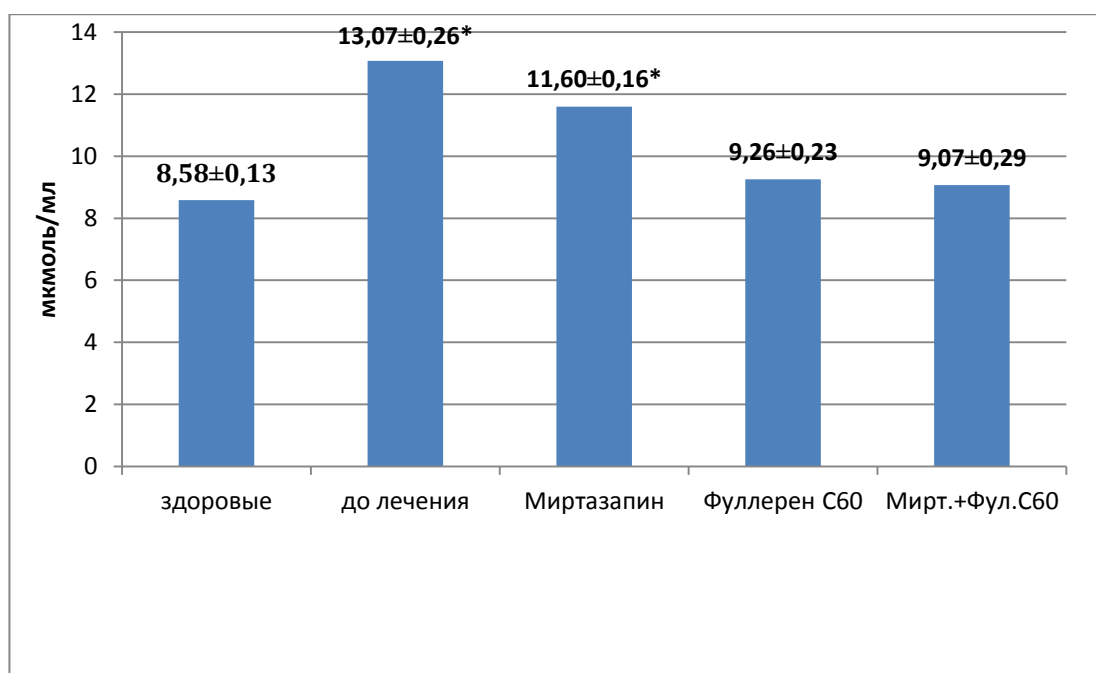


Рисунок 14– Содержание диеновых конъюгатов, мкмоль/мл, в сыворотке крови собак при многократном введении препаратов ($M \pm m$; $n=9$)

До введения препаратов концентрация диеновых конъюгатов повысилась на 52,3 % по сравнению с контрольным значением ($8,58 \pm 0,13$ мкмоль/мл). После введения препарата «Миртазапин» на 15-е сутки изучаемый показатель понизился на 12,7 % относительно первоначального уровня, но оставался выше на 35,2 % относительно здоровых животных.

После введения препарата на основе водного раствора фуллерена C_{60} , концентрация ДК понизилась на 41,1 % относительно первоначального уровня, но оставалась на 7,9 % выше по сравнению со здоровыми животными.

После совместного введения изучаемых препаратов достоверных различий по сравнению с контрольными животными не обнаружено. По сравнению с первоначальным уровнем концентрация ДК понизилась на 44,1 %.

На рисунке 15 представлена динамика изменения концентрации малонового диальдегида в сыворотке крови собак при многократном введении препаратов.

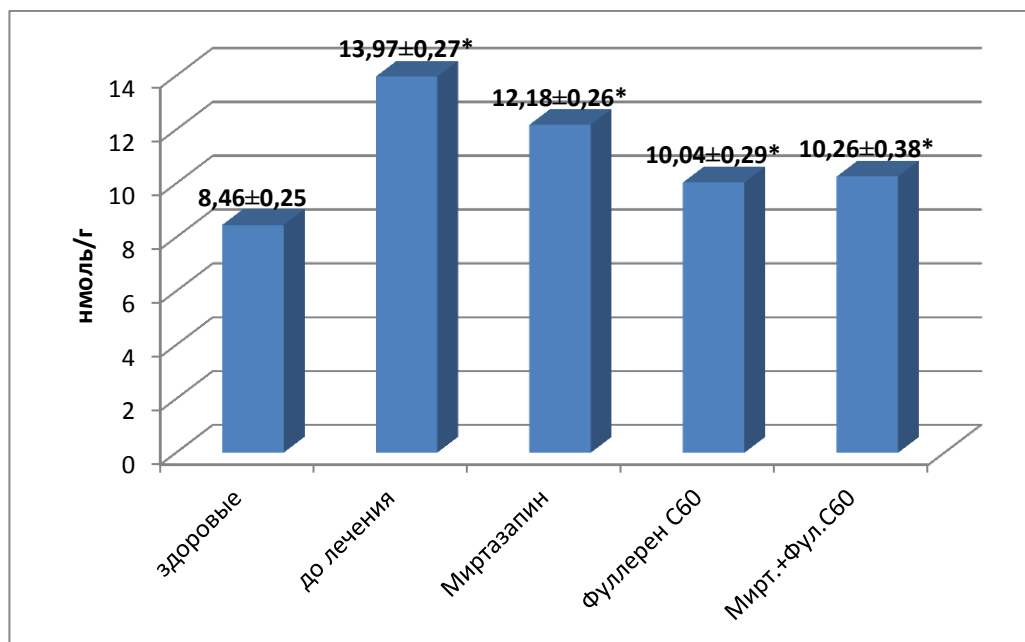


Рисунок 15 – Содержание малонового диальдегида, нмоль/г, в сыворотке крови собак при многократном введении препаратов ($M \pm m$; $n = 9$)

Установлено, что концентрация МДА у больных животных повысилась на 65,1% относительно здоровых ($8,46 \pm 0,25$ нмоль/г). После многократного введения препарата «Миртазапин» концентрация МДА понизилась на 14,7% относительно первоначального уровня, однако была выше на 44% относительно здоровых животных.

После введения препарата на основе водного раствора фуллерена C_{60} концентрация МДА относительно первоначального уровня понизилась на 39,1 %, была выше на 18,7 % относительно здоровых животных.

После комплексного введения препарата «Миртазапин» и препарата на основе водного раствора фуллерена C_{60} концентрация МДА относительно первоначального уровня была выше, чем у здоровых животных, на 21,3%, но понизилась относительно первоначального уровня на 36,2 %.

Таким образом, препарат «Миртазапин» вызывает незначительное снижение продуктов перекисидации липидов. При комплексном применении с препаратом на основе водного раствора фуллерена C_{60} происходит нормализация процессов перекисного окисления липидов и активация антиоксидантной системы.

Результаты исследований активности каталазы в сыворотке крови собак пожилого возраста с полиорганной патологией при однократном введении препаратов представлены на рисунке 16.

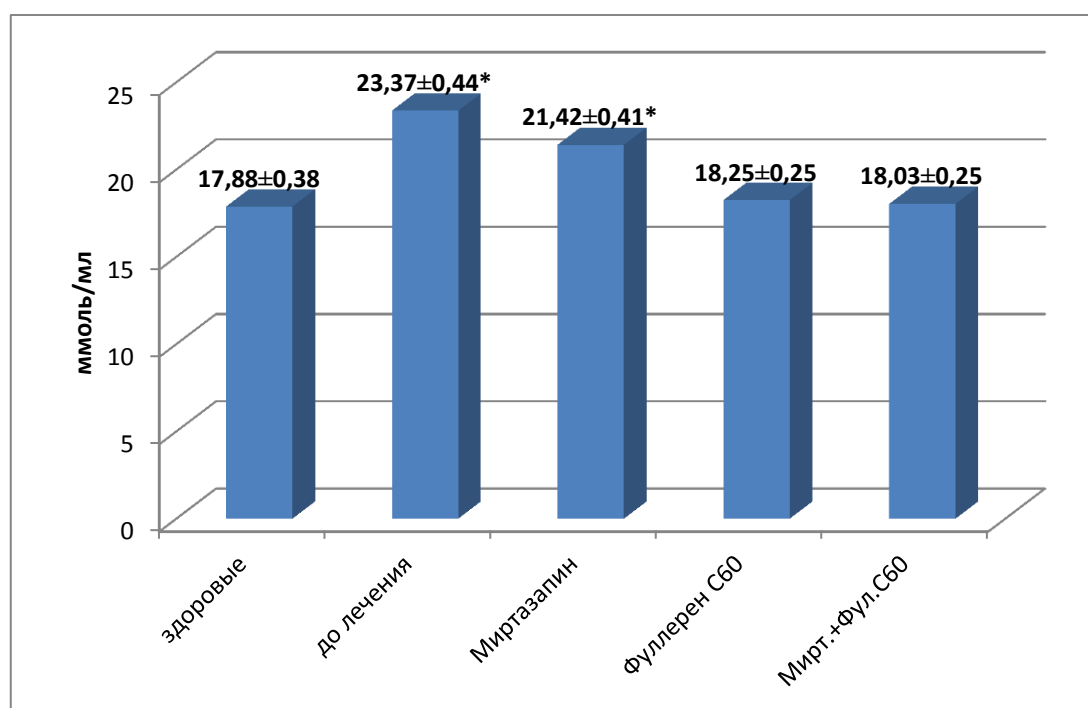


Рисунок 16 – Активность каталазы, ммоль/мл, в сыворотке крови собак при однократном введении препаратов ($M \pm m$; $n = 9$)

Установлено, что активность каталазы у больных животных выше на 30,7 %, чем у здоровых. После введения «Миртазапина» она был выше на 19,8 % относительно здоровых, однако снизилась по отношению к больным. После применения препарата на основе водного раствора фуллерена C_{60} и комплексного введения с «Миртазапином» изучаемый показатель на 7-е сутки опустился до уровня здоровых.

Далее мы изучили активность антиоксидантной системы защиты организма после многократного введения препарата «Миртазапин» и препарата на основе водного раствора фуллерена C_{60} (рисунок 17).

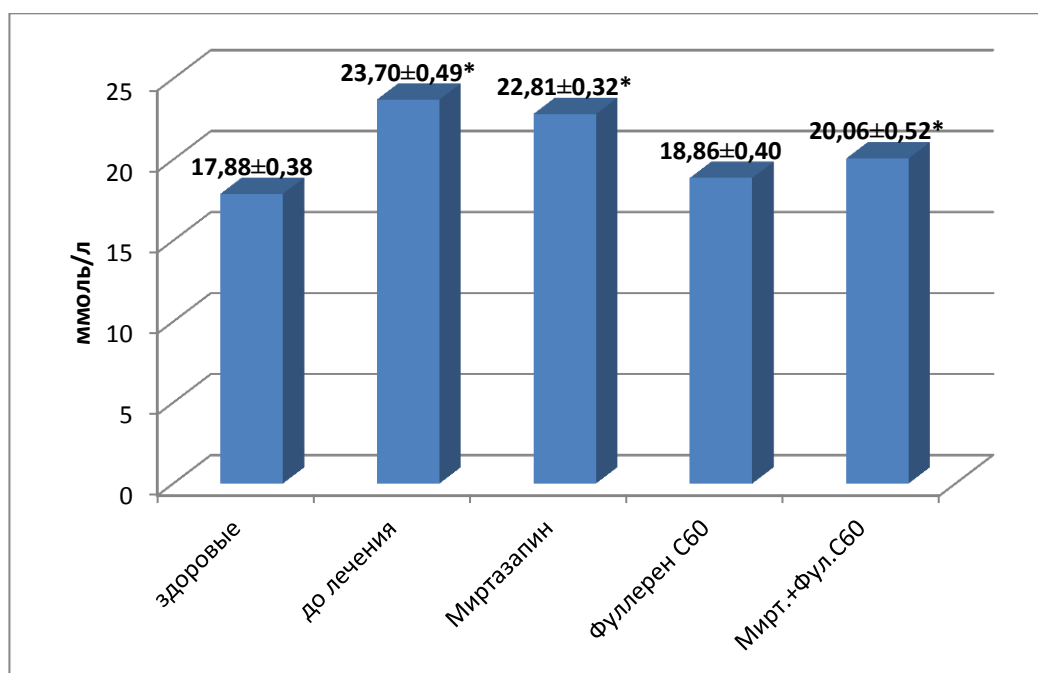


Рисунок 17 – Активность каталазы, ммоль/мл, в сыворотке крови собак при многократном введении препаратов ($M \pm m$; $n = 9$)

Активность каталазы у животных до лечения повысилась на 32,6% относительно здоровых. После многократного введения «Миртазапина» активность каталазы незначительно снизилась (–3,9 %) по сравнению с животными 2-й группы и была значительно выше (+27,6%), чем у здоровых. После введения препарата на основе водного раствора фуллерена C_{60} активность каталазы достоверно не отличалась от здоровых животных. После совместного введения изучаемых препаратов активность каталазы понизилась (–18,1%) относительно больных животных, но была выше на +12,2 %, контрольных.

Таким образом, препарат «Миртазапин» при многократном введении не обладает выраженным антиоксидантным действием.

Наибольшее снижение активности процессов ПОЛ происходит при совместном введении препарата «Миртазапин» и препарата на основе водного раствора фуллерена C₆₀.

3.3 Анализ фармакологической эффективности препарата «Миртазапин» и препарата на основе водного раствора фуллерена C₆₀ при оксидативном стрессе у животных

При изучении стимулирующего эффекта «Миртазапина» на организм плотоядных животных установлено, что препарат не вызывает значимых изменений в морфо-биохимических показателях крови. Введение его 1 раз в 3 дня в течение месяца не вызывало достоверно значимых изменений биохимических показателей крови. Это свидетельствует о том, что препарат хорошо переносится животными.

При изучении влияния «Миртазапина» на организм собак с полиорганной патологией установлено, что у всех животных до введения препарата отсутствовали или снижались аппетит, активность, нарушались когнитивные функции, отмечались возрастные хронические изменения паренхимы почек, печени, наличие эндокардиального шума в области митрального клапана.

Применение препарата «Миртазапин» при лечении собак с полиорганной патологией, даже однократно дозе 0,5 мг/кг массы тела, способствует быстрому восстановлению когнитивных функций, стабильному повышению аппетита. После его применения происходит повышение уровня гемоглобина (+9,7 %), глобулинов (+15,5 %) и снижение креатинина на 23,8 %, щелочной фосфатазы на 43,7 %, что в итоге приводит к более быстрому выздоровлению, даже при наличии выраженной патологии во многих органах.

В организме собак с полиорганной патологией наблюдается нарушение процессов перекисного окисления липидов и сбой в работе антиоксидантной системы. После введения «Миртазапина» и препарата на основе водного

раствора фуллерена C_{60} , а также комплексного введения с Миртазапина, изучаемые показатели к 7-м суткам снижались до уровня здоровых, что свидетельствует о нормализации процессов перекисного окисления липидов.

Изучение эффективности «Миртазапина» при лечении идиопатического цистита проведено на кошках полностью домашнего содержания, которые питались преимущественно сухими кормами. Клиническое обследование включало в себя анализ мочи, общий и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование мочевого пузыря и почек, рентгенологическое исследование мочевого пузыря.

После применения кошкам «Миртазапина» в дозе 1,88 мг в день их владельцы отмечали у них улучшение аппетита и общего состояния уже с первых дней приема, при этом у двух животных был выражен слабый седативный эффект, не влияющий на аппетит. Все владельцы отмечали улучшение когнитивных функций, увеличение тяги к играм и общению. Седативный эффект практически не проявлялся после перевода на прием препарата через день. В течение 2,5 месяца ни у одного животного из опытной группы не отмечали рецидива заболевания. У трех кошек из контрольной группы было повторное обращение в клинику с соответствующей симптоматикой.

Таким образом, анализ терапевтической эффективности препарата «Миртазапин» показал, что у животных в интактной группе, которым было назначено только симптоматическое лечение, клинические проявления обсуждаемых заболеваний были выявлены раньше, чем у животных, которым дополнительно был назначен «Миртазапин» и препарат на основе водного раствора фуллерена C_{60} . В группе животных, где проводили терапию только «Миртазапином», клинические признаки проявлялись менее интенсивно, морфобиохимические показатели крови приходили в норму в более ранние сроки. В группе животных с фармтерапией препаратом на основе водного раствора фуллерена C_{60} наблюдалась стабилизация процессов ПОЛ и

состояние АОС организма, что говорит о благоприятном течении заболеваний.

3.4 Экономическая эффективность применения препарата «Миртазапин»

Исследование экономической эффективности проводили по методике предложенной И.Н. Никитиным [53].

Экономическая эффективность применения препарата «Миртазапин» при идиопатическом цистите у кошек. При исследовании влияния препарата «Миртазапин» на кошек с идиопатическим циститом нами были сформированы две группы по 6 голов в каждой. В опытной группе препарат «Миртазапин» вводили животным в дозе 1,88 мг (что соответствует 1/16 части от таблетки 30 мг) ежедневно в течение двух недель, далее в той же дозе через день на протяжении 2 месяцев.

Таким образом, каждому животному опытной группы провели 44 пероральных приема препарата в указанной дозе. Растолченную таблетку делили на четыре части, каждую из которых растворяли в 4мл воды, затем перорально давали индивидуально каждому животному 1 мл. При таком способе использования одну таблетку (30 мг)расходовали на 4 приема, то есть 11 таблеток на курс на одно животное.

Средняя стоимость упаковки «Миртазапина» в 30 таблеток (в дозировке 30 мг) составляет по г. Пензе 740 руб., 24,7 руб. за 1 таблетку. Следовательно, стоимость курса приема для каждого животного опытной группы составила 271,3 руб.

Всем животным опытной и контрольной групп проводили при обращении базовый комплекс обследования: общий клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи с микроскопическим исследованием осадка, ультразвуковое исследование органов брюшной и тазовой полостей, рентгенографию мочевого пузыря. Общая стоимость обследования одного животного – 3650 руб.

Средняя стоимость базового курса лечения, проводимого всем кошкам, составила в среднем 1450 руб. в расчете на одно животное.

При рецидиве заболевания (в контрольной группе три кота поступили в клинику в течение 2,5 месяца с аналогичной симптоматикой) исследование и лечение проводили в том же объеме.

Таким образом, в группе кошек, получавших препарат «Миртазапин», затраты на одно животное за 2,5 месяца составили 5372 руб. В контрольной группе, учитывая необходимость повторного лечения и обследования трех животных из шести, затраты за этот же период времени составили 7650 руб. на одну голову. Следовательно, при проведении курса лечения одному животному экономическая выгода составила 2278 руб.

Экономическая эффективность применения препарата «Миртазапин» при хроническом болевом синдроме у собак. При исследовании влияния препарата «Миртазапин» на собак с хроническим болевым синдромом, обусловленным заболеваниями опорно-двигательного аппарата, была сформирована группа животных (6 голов) в возрасте от 8 до 12 лет, массой более 40 кг. Все собаки имели различные дегенеративно-воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата с развитием хронического болевого синдрома. Все животные находились на лечении достаточно длительное время (не меньше месяца). Стандартное лечение включало в себя специальную ветеринарную диету (кормление Ройял Канин Мобилити или Хиллс JD), физиотерапевтические мероприятия (массаж, магнитно-импульсная терапия), применение НПВС (препарат «Онсиор» в дозе 1 мг на 1 кг массы тела в течение 2 недель).

После введения в схему лечения препарата «Миртазапин» (0,3 мг/кг перорально один раз в три дня) отмечали выраженное улучшение общего состояния, снижение выраженности хронической боли. Во время приема «Миртазапина» стало возможным снизить дозу препарата «Онсиор» до 0,5 мг на 1 кг живой массы в день, т.е. в два раза.

Стоимость одной таблетки препарата «Миртазапин» (30 мг) в среднем 24,7 руб. Средняя масса подопытных собак – 50 кг. Таким образом, доза разового приема составила 15 мг, одну таблетку делили на два приема. Учитывая, что препарат применяли трехкратно, стоимость курса составила порядка 37 руб. на одну собаку.

Стоимость одной таблетки препарата «Онсиор»(40 мг) в среднем по ветеринарным аптекам города составила 105 руб., т.е. 2,6 руб. за 1 мг на каждый килограмм живой массы тела, один раз в сутки на протяжении 2 недель. Стоимость ежедневного приема препарата для одной собаки в 50 кг – 131,25 руб.

Доза «Онсиора» в комбинации с «Миртазапином» была в два раза ниже, при выраженном уменьшении боли. Стоимость препарата «Онсиор» составила 65,625 руб. в сутки. Стоимость двухнедельного лечения комбинации препаратов «Миртазапин» + «Онсиор» в среднем равнялась 955,75 руб. на животное, применение «Онсиора» этот же период времени в монорежиме обошлось в 1837,5 руб. на одну голову.

Используя формулу расчета экономической эффективности $(1837,5 - 955,75) \times 6$ голов, мы получили результат – 5290,5 руб.

4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что препарат «Миртазапин» вызывает изменение гематологических показателей у кошек и оказывает выраженное стимулирующее действие на органы кроветворения, повышая концентрацию эритроцитов на 35,2%, уровень гематокрита – на 32,2%, гемоглобина – на 45,0% относительно контроля. В лейкоцитарной формуле происходит повышение содержания палочкоядерных нейтрофилов на 19,5% и эозинофилов на 15,4 %.

Система крови является одной из наиболее реактивных систем и с позиций теории адаптации рассматривается как интегрирующая среда организма, которая быстро реагирует на различные воздействия. Поэтому показатели, характеризующие ее состояние, могут выступать индикатором процессов адаптации. К числу таких показателей можно отнести лейкоцитарную формулу. Различные вариации процентного содержания лейкоцитов в лейкоцитарной формуле, не выходящие за соответствующие диапазоны нормы, сами по себе в клинической практике оцениваются не иначе как нормальная лейкоцитарная формула. Тем не менее, изменение количества информации, содержащейся в нормальной лейкоцитарной формуле, позволяет выявить тенденцию к заболеванию [1, 148].

Эритропоэз – процесс образования из стволовой клетки, циркулирующей в кровеносном русле, зрелого эритроцита [34, 64, 108]. Эритроциты переносят кислород тканям и клеткам, выносят из них углекислый газ, участвуют в стабилизации кислотно-щелочного равновесия в крови [112].

Длительность жизни зрелого эритроцита в сосудистом русле около 40–100 дней. Макрофаги костного мозга, печени и селезенки разрушают отработавшие эритроциты, при этом продукты разрушения рециркулируют для дальнейшего использования. Высвобождающееся из разрушенных эритроцитов железо связывается с белками плазмы и транспортируется к

месту образования эритроцитов, где используется для продукции гемоглобина [101].

Известно, что гематологические показатели у животных изменяются в зависимости от условий кормления, содержания, а также возраста, сезона года и др. [27, 31, 41, 44, 47, 56, 94].

Установлено, что после введения препарата «Миртазапин» происходит снижение уровня моноцитов и базофилов по сравнению с первоначальным количеством.

Нейтрофилы фагоцитируют продукты распада тканей и микробы посредством высвобождения содержимого гранул в фаголизосомы и продукции реактивного кислорода. Нейтрофилия чаще всего ассоциируется с воспалительным процессом. Однако известно, что резкое выделение адреналина при стрессе способно привести к уменьшению маргинации (краевого стояния к эндотелию) нейтрофилов, что способствует увеличению количества циркулирующих в просвете сосудов нейтрофилов [81, 82]. Кортикостероиды также влияют на снижение маргинации, повышают переход нейтрофилов из запасного пула в кровеносное русло, а также уменьшают миграцию нейтрофилов в ткани. Все это ведет к увеличению циркулирующего пула нейтрофилов [81, 130].

Базофилы инфильтрируют различные ткани, затронутые воспалением, и являются важным самостоятельным звеном в регуляции иммунного процесса [24, 53].

Хотя базофилы и тучные клетки развиваются в разных клеточных линиях, функции у них схожие, они участвуют в противопаразитарной защите организма и в реакции гиперчувствительности. Высвобождающийся из базофилов гистамин привлекает эозинофилы в очаг воспаления [97].

Моноциты производятся красным костным мозгом из общего для них и нейтрофилов предшественника. Циркулирующие в крови моноциты легко узнаваемы, они большого размера, имеют серовато-голубую цитоплазму, которая может содержать мелкие розовые включения и вакуоли, ядро обычно

дольчатое, плеоморфное [33, 116]. В тканях моноциты превращаются в макрофаги. Тканевые макрофаги морфологически, функционально и биохимически гетерогенны, что определяется местом их последующей специализации, например, антиген-представляющие клетки в коже и лимфатических узлах, купферовские клетки печени, остеокласты [102, 116].

Любое состояние, сопровождающееся необходимостью повышения фагоцитарной активности, способно приводить к моноцитозу. Моноциты, постоянно находящиеся в тканях, способны к митозу, поэтому даже сильное воспалительное или иммунно-опосредованное состояние может не приводить к изменению количества моноцитов в циркулирующей крови. У некоторых видов, особенно у собак, эндогенные и экзогенные кортикостероиды вызывают повышение количества моноцитов в крови [139, 194].

Достоверное изменение уровня эозинофилов не установлено. Эозинофилы находятся в кровеносном русле недолго (у собаки примерно 1 ч), они двигаются вдоль эндотелия и мигрируют в ткани по тому же принципу, что и нейтрофилы. Эозинофилы перманентно находятся в коже и подкожных структурах, обеспечивая защиту организма от внедрения различных возбудителей из внешней среды. Эозинофилы действуют совместно с Т-лимфоцитами, высвобождая токсические медиаторы на поверхность паразитов. При реакциях гиперчувствительности эозинофилы отвечают за нейтрализацию воспалительных медиаторов, продуцируемых базофилами и тучными клетками, а также выполняют другие иммуносупрессивные функции [81, 183, 190, 197, 198].

Установлено, что уровень креатинина достоверно не изменился. Объем распределения его соответствует общему объему воды в организме. Выделение креатинина происходит путем гломерулярной фильтрации с незначительной почечной секрецией и экстраренальным метаболизмом. Определение клиренса креатинина – это надежный метод оценки СКФ [151].

Измерение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови часто применяется для оценки функции почек. Концентрация в плазме

мочевины и креатинина обратно пропорциональна скорости клубочковой фильтрации. Следует учитывать, что концентрация мочевины может увеличиваться при различных патологических состояниях, при высокобелковом питании, после кровотечения в желудочно-кишечном тракте. Причинами снижения уровня мочевины в сыворотке крови могут служить недостаточность функции печени, низкобелковое питание или длительное голодание. Также следует учитывать, что мочевина способна реабсорбироваться в почечных канальцах, особенно при дегидратации. Таким образом, оценка только уровня мочевины может привести к недооценке СКФ и переоценке степени нарушения функции почек [186].

Содержание креатинина в плазме в гораздо меньшей степени зависит от не связанных с почками причин. Креатинин образуется в мышцах с постоянной скоростью. У животных с истощением в сутки секретируется меньшее количество креатинина из-за снижения мышечной массы, что следует учитывать при оценке степени почечной недостаточности у кахексичных животных. Дегидратация не оказывает прямого влияния на клиренс креатинина, если степень ее тяжести не влияет на СКФ. Таким образом, креатинин сыворотки может повышаться при обезвоживании, что объясняется сниженной скоростью клубочковой фильтрации. Физическая же нагрузка не влияет на уровень креатинина [126, 141, 151].

Установлено положительное влияние препарата «Миртазапин» при лечении идиопатического цистита кошек. Это часто встречаемое заболевание, на него приходится 60–70 % от всех заболеваний нижних отделов мочевыводящих путей у кошек [33, 104, 107].

Стресс-факторы могут провоцировать проявление клинических признаков идиопатического цистита посредством активирования эфферентной части симпатической нервной системы, стимулирующей дорсальные корешковые ганглии. Последние реагируют на такое воздействие индукцией высвобождения в периферических тканях нейропептидов и

медиаторов, ответственных за развитие воспалительной реакции и возникновение чувства боли [15, 46, 150].

Идиопатическим циститом болеют в равной степени кошки и коты, хотя кастрированные коты и кошки подвержены большему риску, чем не кастрированные ровесники. Пик риска приходится на 2–6 лет у кошек, живущих все время в помещении с людьми [23].

В ходе проведенных исследований установлена положительная роль препарата «Миртазапин» при купировании болевого синдрома. Некоторые из наиболее эффективных и часто используемых лекарств от хронической боли – это лекарства, разработанные для лечения других состояний. Хотя антидепрессанты не предназначены специально для лечения хронической боли, они являются основой для лечения многих хронических болевых состояний.

Примерно 55 лет назад трициклические антидепрессанты (ТЦА) начали использовать для лечения нейропатической боли [5, 8, 10, 48].

Патофизиологические процессы, ускоряющие и поддерживающие хронические болевые состояния, сложны. Острая и хроническая боль возникает в результате изменения чувствительности в обоих восходящих путях (передача информации от периферии к позвоночнику и мозгу). Повреждение ткани или периферические повреждения нерва могут привести к нейропластическим изменениям в ЦНС [87].

Нисходящие болевые пути состоят из периакведальной серой области среднего мозга, ростровентрального отдела продолговатого мозга и дорсолатеральной коры.

Болеутоляющие эффекты антидепрессантов можно рассматривать как прямые анальгетические эффекты (влияющие на нейротрансмиссию нисходящих путей независимо от влияний на настроение), так и косвенные эффекты (предположительно влияющие на корковый и лимбический выброс в периакведальную серую область, ростровентральное мозговое вещество и

дорсолатеральный понтомезенцефальный сегмент, вызванный улучшением настроения и (или) когнитивных оценок)[111].

Также установлено, что между хроническими болевыми состояниями и психическими расстройствами существуют значительные сопутствующие заболевания. Там могут быть общие физиологические субстраты, лежащие в основе хронической боли и депрессии. Существуют двунаправленные влияния лимбических (аффективных) систем и структур ЦНС, участвующих в обработке и интеграции боли. Эффекты боли и депрессии являются взаимными; присутствие одного делает управление другим более сложным. Вполне вероятно, что антидепрессанты, повышающие настроение, могут ослаблять боль за счет косвенных эффектов, модулируя лимбическую активность, что, в свою очередь, влияет на копинг, когнитивные оценки боли и т. д. [69, 78, 80, 86].

Частой причиной возникновения хронического болевого синдрома у кошек является поражение опорно-двигательного аппарата. Особое место среди этих заболеваний занимают различные поражения суставов, например остеоартрит [115].

В ходе проведенных исследований установлено, что препарат «Миртазапин» при двукратном введении не обладает выраженным антиоксидантным действием. Наибольшее снижение активности процессов ПОЛ происходит при совместном введении препарата «Миртазапин» и препарата на основе водного раствора фуллерена C_{60} .

В физиологических условиях уровень перекисного окисления липидов поддерживается за счет баланса системы антиоксидантов.

Система антиоксидантной защиты относится к ключевым регуляторным системам животного организма, так как она противодействует процессам перекисного окисления липидов.

Активация свободнорадикального окисления липидных процессов приводит не только к повреждению гепатоцитов, но и к изменениям в клетках крови [65].

Установлено, что процесс перекисного окисления липидов является сложным, многостадийным процессом, в результате которого происходит образование и расщепление свободных липидных радикалов. Это, в свою очередь, приводит к образованию целого ряда свободных молекулярных соединений, а именно спиртов, кетонов и др. Среди конечных продуктов перекисного окисления липидов выделяют первичные (диеновые конъюгаты), промежуточные (кетоны и др.) и конечные (малоновый диальдегид) [28, 30, 55, 62].

Установлено, что препарат «Миртазапин» при многократном введении не обладает выраженным антиоксидантным действием. Наибольшее снижение активности процессов ПОЛ происходит при совместном введении препарата «Миртазапин» и препарата на основе водного раствора фуллерена C_{60} .

Реактивные виды, образующиеся в клетке во время нормального клеточного метаболизма, могут химически реагировать с клеточными биомолекулами, такими как нуклеиновые кислоты, белки и липиды, вызывая тем самым их окислительные модификации, приводящие к изменениям в их составе и потенциальному повреждению их клеточной активности. Клетки выработали несколько механизмов антиоксидантной защиты (в виде метаболитов, витаминов и ферментов), чтобы нейтрализовать или смягчить вредное воздействие реактивных видов или их побочных продуктов.

Любое нарушение баланса в уровне антиоксидантов и реактивных веществ приводит к физиологическому состоянию, называемому «окислительный стресс». Каталаза является одним из важнейших антиоксидантных ферментов, который в значительной степени смягчает окислительный стресс, разрушая клеточную перекись водорода с образованием воды и кислорода. Она присутствует практически во всех аэробных организмах. Каталаза расщепляет две молекулы перекиси водорода на одну молекулу кислорода и две молекулы воды в двухступенчатой реакции [21].

Первая стадия механизма реакции включает в себя образование спектроскопически различного промежуточного соединения, которое представляет собой ковалентную форму оксиферрилла ($\text{Fe}^{\text{IV}}\text{O}$), имеющую π -катионный радикал порфирина, путем восстановления одной молекулы пероксида водорода. На второй стадии реакции соединение I восстанавливается посредством окислительно-восстановительных реакций, путём переноса двух электронов от донора электронов (вторая молекула перекиси водорода) с образованием свободного фермента, кислорода и воды [187].

Животные обладают типичной монофункциональной гемсодержащей каталазой, имеющей простетическую группу протопорфирина IX железа, которая реагирует с перекисью водорода. Эти тетрамерные белки с каждой субъединицей, разделенной на четыре домена. Каждая субъединица имеет гидрофобное ядро, состоящее из восьми скрученных β -стволов, окруженных α -геликами [129].

Выводы

1. Фармакокинетика препарата «Миртазапин» при однократном введении в дозе 1,25 мг на 1 кг массы тела собак и кошек: полная площадь под кривой– $59,45 \pm 0,07$ и $145,62 \pm 1,11$ (мкг·ч)/мл; клиренс– $0,019 \pm 0,001$ и $0,017 \pm 0,001$ л/ч; среднее время удержания препарата в организме – $35,45 \pm 0,15$ и $79,67 \pm 0,79$ ч; период полуэлиминации – $34,6 \pm 0,33$ и $5,73 \pm 0,26$ ч.

2. Фармакологические свойства препарата «Миртазапин» при однократном введении кошкам выражаются в стимулирующем действии на органы кроветворения, повышая концентрацию эритроцитов на 35,2 %, уровень гематокрита – на 32,2 %, гемоглобина – на 45,0 % относительно контроля. В лейкоцитарной формуле происходит повышение содержания палочкоядерных нейтрофилов на 19,5% и эозинофилов – на 15,4 %. После многократного введения установлено повышение количества тромбоцитов (+12,3%), снижение количества сегментоядерных нейтрофилов на 17,7 % и исчезновение базофилов.

3. Применение препарата «Миртазапин» кошкам с идиопатическим циститом в дозе 1,88 мг ежедневно, в течение 2 недель, вызвало улучшение общего состояния, когнитивных функций. Препарат обладает выраженным обезболивающим эффектом. В процессе исследования каких-либо значимых отклонений в биохимических показателях при приеме «Миртазапина» в указанной дозе и кратности не отмечалось.

4. После введения препарата «Миртазапин» в дозе 0,3 мг/кг плотоядным с хроническим болевым синдромом, вызванным заболеваниями опорно-двигательного аппарата, 1 раз в три дня трехкратно отмечали улучшение состояния в отношении подвижности, аппетита; снижение боли при пальпации, хромоты; повышение общей активности.

5. Антиоксидантный фармакологический эффект препарата «Миртазапин» выражен незначительно. При одно- и двукратном введении его собакам пожилого возраста с полиорганной патологией концентрация ДК

была выше на 25,3 и 35, 2%, МДА – на 14,2 и 44,4 %, каталазы – на 30,7 и 27,6% соответственно относительно здоровых животных. Препарат на основе водного раствора фуллерена C_{60} вызывает потенцирующий антиоксидантный эффект «Миртазапина».

5 ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. На основании анализа и обобщения экспериментальных данных, апробации их в производственных условиях определено, что препарат «Миртазапин» оказывает выраженный стимулирующий эффект на организм кошек и собак.

2. Препарат «Миртазапин» в дозе 1,88 мг ежедневно в течение 2 недель, далее этот препарат в той же дозе через день в течение 2 месяцев рекомендуется использовать для нормализации обменных процессов в организме собак пожилого возраста.

3. Препарат «Миртазапин» в дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела животного однократно рекомендуется использовать пожилым собакам для стимуляции аппетита, улучшения общего состояния и когнитивных функций.

4. Препарат «Миртазапин» в дозе 0,3 мг на 1 кг массы тела один раз в три дня перорально рекомендовано использовать собакам с хроническим болевым синдромом в составе мультимодальной терапии.

5. Препарат «Миртазапин» в дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела один раз в три дня перорально рекомендовано использовать кошкам с хроническим болевым синдромом в составе мультимодальной терапии

6. Для ингибирования процессов перекисного окисления липидов в организме больных собак рекомендуется вводить комплексно препарат «Миртазапин» и препарат на основе водного раствора фуллерена C_{60} в дозе 0,5 мл/кг массы тела на одного животного подкожно 1 раз в 7 суток.

7. Результаты исследований внедрены в учебный процесс в ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова».

8. Результаты исследований внедрены в ветеринарных клиниках «Айболит-Сервис», «Планета-ZOO» (г. Пенза).

6 ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенные исследования позволили детально понять некоторые аспекты механизма действия препарата «Миртазапин» в организме животных; изучить патологические процессы, происходящие в организме пожилых собак, при полиорганной патологии, при заболевании мочевыводящих путей у кошек. Кроме того, полученные результаты позволили оценить терапевтическую эффективность при данных патологиях препарата «Миртазапин», а также влияние его на интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования препарата «Миртазапин», возможности его широкого применения при лечении патологий, связанных с нарушением некоторых функциональных систем организма.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АОС – антиоксидантная система

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ДК – диеновые конъюгаты

МАО – моноаминоксидаза

МДА – малоновый диальдегид

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТеЦА – тетрациклические антидепрессанты

ТЦА – трициклические антидепрессанты

ЩФ – щелочная фосфатаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абонеев, В.В. Гематологический спектр, резистентность молодняка овец разных вариантов подбора и их взаимосвязь с показателями роста и развития / В.В. Абонеев, Л.Н. Скорых, Д.В. Абонеев // Вестник Воронежского государственного аграрного университета. – 2013. – №1 (36). – С. 161–165.
2. Авруцкий, Г.Я. Лечение психически больных / Г. Я. Авруцкий, А.А. Недува. – М.: Медицина, 1981. – С.13–15.
3. Арана, Д. Фармакотерапия психических расстройств / Д. Арана, Д. Розенбаум. – М.: БИНОМ, 2004. – 416 с.
4. Балакирева, Г.А. Выявление признаков депрессии, основанных на анализе поведения животных / Г.А. Балакирева, И.Э. Кузнецова, М.С. Шипшина, К.И. Кузнецов // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2007. – №5. – С. 192–194.
5. 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.
6. Баюрка, С.В. Идентификация Миртазапина и его метаболита в моче на основе комбинирования методов ТСХ и масс-спектрометрии / С.В. Баюрка, С.А.Карпушина // Вестник фармации. – 2017. – №1 (75). – С. 56– 61.
7. Беккер, Р.А. Каликста® (Миртазапин) – ценный терапевтический агент при резистентных депрессиях и не только. Обзор литературы с комментариями / Р.А. Беккер, Ю.В. Быков // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2019. – Т.21. – №5. – С. 36–49.
8. Белова, А.Н. Нейродегенеративные свойства хронической боли и депрессии / А. Н. Белова, С. Н. Балдова, С. Е. Хрулев// Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №3. – С. 148.
9. Бюллетень по депрессии WPA, 1999. – 18 с.

10. 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.
11. Васюк, Ю.А. Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии / Ю.А. Васюк, Т.В. Довженко, Е.Л. Школьник, Е.Н. Ющук. – М.: Анахарсис, 2009. – 200с.
12. Вейн, А.М. Нарушение сна и бодрствования / А.М. Вейн. – М., 1974. – 121 с.
13. Воробьева, О.В. Депрессия в пожилом возрасте / О.В.Воробьева // Пожилой пациент. – 2010. – №2(3). – С. 9–13.
14. Воронцова, О. А. Клинико-биохимическое изучение эффективности Миртазапина при лечении идиопатического цистита котов / О. А. Воронцова, Т. И. Шутова, Н. А. Пудовкин, В. В. Салаутин // Вестник Бурятской ГСХА. – 2019. – №4. – С.12–18.
15. Воронцова, О.А. Применение коммерческого корма для лечения уролитиаза кошек / О.А. Воронцова, Н.А. Пудовкин, В.В. Салаутин, Т.М. Прохорова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2018. –Т. 235. – №3. – С.22–25.
16. Всемирная организация здравоохранения. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. – Нью-Йорк, 2001. – С. 543–544.
17. Гайдук, А.В. Экспериментальное обоснование синергизма селективных ингибиторов обратного захвата серотонина с антидепрессантами других фармакологических классов как основа для поиска новых подходов к фармакотерапии депрессивных расстройств / А.В. Гайдук, Н.А.Бизунок // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2019. – №1 (65). – С. 15–29.
18. Гайнутдинов, М.Х. О роли децентрализованной системы управления в приспособлении популяции малощетинковых червей *Tubifex*

tubifex к действию высокой температуры среды / М.Х. Гайнутдинов, В.Г. Яргунов, Т.Б. Калининкова, Т.М. Гайнутдинов, В.Е. Варламов // Экология. – 2000. – № 6. – С. 478–480.

19. Гайнутдинов, М.Х. Саморегуляция организмов малощетинковых червей распространяемыми ими химическими сигналами / М.Х. Гайнутдинов, Т.Б. Калининкова, Т.М. Гайнутдинов, В.Г. Яргунов // Журн. эвол. биохим. и физиол. – 2002. – Т.38. – С. 283–284.

20. Герунова, Л.К. Синдром когнитивной дисфункции собак и кошек / Л.К. Герунова, А.В. Гунбин // Современная наука – агропромышленному производству: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 135-летию первого среднего учебного заведения Зауралья – Александровского реального училища и 55-летию ГАУ Северного Зауралья. –Тюмень, 2014. – С. 167–169.

21. Гомеостаз / под ред.П. Д. Горизонтова. – М.: Медицина, 1981. – С. 5–8.

22. Данилов, Д.С. Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история / Д.С. Данилов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т.7. – №1. – С. 66–74.

23. Дерябина, А.В. Анализ распространения цистита у кошек в городе Тюмени / А.В. Дерябина, О.А. Столбова / Инновационные процессы: потенциал науки и задачи государства: материалы Междунар. науч.-практ. конф.– Тюмень, 2017. – С. 269–272.

24. Долгушин, И.И. Нейтрофилы слизистых оболочек / И.И. Долгушин, Ю.С. Андреева, М.А. Свиридов, Е.А. Мезенцева, Л.Ф. Телешева // Медицинская наука и образование Урала. – 2008. – Т.9. – №2 (52). – С. 37–39.

25. Дробижев, М.Ю. Как использовать Миртазапин в клинической практике? / М.Ю. Дробижев, С.В. Кикта // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т. 19.– № 2. – С. 60–66.

26. Дробижев, М.Ю. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: возможно ли сочетание эффективности и безопасности? / М.Ю. Дробижев // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – №6(5). – С. 248–250.

27. Зелепухин, А.Г. Повышение эффективности производства говядины / А.Г. Зелепухин, В.И. Левахин. – М.: Российская академии сельскохозяйственных наук, 2002. – 230 с.

28. Зыкова, С.С. Исследование цитопротекторной активности 8,8-диметил-5-N-толил-8,9-дигидро-2H-пиридо[4,3,2-DE] циннолин-3(7H)-она / С.С. Зыкова, С.Н. Шуров, М.С. Данчук // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18. – № 7. – С. 128–131.

29. Зыкова, С.С. Синтез и антигипоксическая активность трициклических соединений, содержащих 5,6,7,8-тетрагидрохинолиновый фрагмент / С.С. Зыкова, Т.Ф. Одегова, Д.А. Руденко, Т.В. Шаврина, С.Н. Шуров // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014. – № 9. – С. 14–17.

30. Зыкова, С.С. Фармако-токсикологические свойства антиоксидантов, антигипоксантов и цитостатиков на основе гетероциклических соединений и обоснование их применения в служебном собаководстве: дис. ...д-ра биол. наук / Зыкова С. С.– Краснодар, 2017. – 350 с.

31. Иргалиев, Т.А. Гематологические показатели бычков разных генотипов в горных условиях Таджикистана / Т.А. Иргалиев, В.И. Косилов // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2014. – №1(45). – С. 89–91.

32. Калинникова, Т.Б. Адаптация нематоды *Caenorhabditis elegans* к высокой температуре среды / Т.Б. Калинникова, А.Х. Тимошенко, Т.М. Гайнутдинов, В.В. Гиндина, М.Х. Гайнутдинов // Журн. эвол. биохим. и физиол. – 2006. – Т.42. – С. 457–462.

33. Кашутин, С.Л. Уровень экспрессии молекул адгезии на моноцитах в зависимости от морфологической дифференцировки их ядер / С.Л. Кашутин, М.В. Пустынная, А.Б. Гудков, С.И. Данилов, С.В.Ключарева, В.А.Пирятинская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59. – №10. – С. 21–22.
34. Кисляк, Н. С. Клетки крови у детей в норме и патологии // Н. С. Кисляк, Р. В. Ленская. – М.: Медицина, 1978. – 256 с.
35. Колесникова, А.Ю. Активность аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в сыворотке крови крыс при однократном введении Афобазола / А.Ю. Колесникова, А.С. Байкач, Е.С. Матвеева // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2015. – №1-1. – С. 87–89.
36. Королюк, М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И.Иванова, И.Г.Майорова, В.Е. Токарева // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
37. Костюкова, Е.Г. Дифференцированный подход к применению антидепрессантов / Е. Г. Костюкова, С. Н. Мосолов //Современная терапия психических расстройств. – 2013. – №3 (9). – С. 2–10.
38. Котов, А.М. Антидепрессанты в кардиологии / А.М. Котов, А.Д. Стоцкий, Д.Б. Колесников // Клиническая медицина. – 2012. – №10. – С. 11–15.
39. Краснов, В.Н. Депрессии и сердечно-сосудистые заболевания / В.Н. Краснов // Практикующий врач. – 2002. – №2. – С. 31–32.
40. Краснолобова, Е.П. К вопросу о влиянии стресс-факторов на возникновение идиопатического цистита кошек / Е. П. Краснолобова // Современные научно-практические решения в АПК: материалы II Всерос. (национальной) науч.-практ. конф.; Государственный аграрный университет Северного Зауралья. – Тюмень, 2018. – С. 154–155.

41. Крылов, В.Н. Показатели крови молодняка казахской белоголовой породы / В.Н. Крылов, В.И. Косилов // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2009. – № 2(22). – С. 121–125.
42. Кукушкин, М.Л. Ноципластическая боль – новый дескриптор или упрощенный взгляд на проблему боли?/ М.Л. Кукушкин, Н.Н. Яхно, М.В. Чурюканов, О.С. Давыдов, Г.Е.Шевцова// Российский журнал боли. – 2018. – №2 (56). – С. 269–270.
43. Левахин, В.И. Повышение эффективности производства говядины в молочном и мясном скотоводстве / В.И. Левахин, В.Д. Баширов, Р.Г. Исхаков. – Казань: Фэн, 2002. – 330 с.
44. Левахин, Ю.И. Влияние препарата «Орего-Стим» на морфологические и биохимические показатели крови откармливаемых бычков на мясо / Ю.И. Левахин, Б.Х. Галиев, Н.В. Дубинин // Вестник мясного скотоводства. – 2009. – №4(62). – С. 12–16.
45. Левахин, Ю.И. Влияние антистрессовых препаратов Крезивила и Инола на морфологические и биологические показатели крови откармливаемых бычков / Ю. И. Левахин, А. Г. Мещеряков, Г. И. Левахин // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2015. – №4 (54). – С. 117–119.
46. Леончук, С.Л. Эволюционная общебиологическая концепция депрессии, как состояние неспецифической защиты – анабиоза / С.Л. Леончук // Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – № 1. – С. 23–25.
47. Литников, К.С. Гематологические показатели молодняка красной степной породы / К.С. Литников, В.И. Косилов // Вестник мясного скотоводства. – 2008. – Т.1. – № 61. – С. 35–41.
48. Макаров, С.А. Антидепрессанты в лечении боли / С.А. Макаров, М.В. Чурюканов, В.В. Чурюканов // Российский журнал боли. – 2016. – № 3-4. – С. 74–84.

49. Маркерт, К. Генетика развития / К. Маркерт, Г. Уршпрунг. – М.: Мир, 1973. – С. 114–115.
50. Медведев, В.Э. Инновационный метод терапии депрессий у пациентов с ишемической болезнью сердца / В.Э. Медведев // Обозреватель психиатрической и медицинской психологии. – 2011. – №3. – С. 25–28.
51. Мосолов, С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов / С. Н. Мосолов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 567с.
52. Никольская, А.В. Психосоматические расстройства / А.В. Никольская // VetPharma. – 2011. – № 2. – С. 30–33.
53. Никитин, И.Н. Организация и экономика ветеринарного дела: учебник. – 6-е изд., перераб. и доп. / И.Н. Никитин. – СПб.: Лань, 2014. – 368 с.
54. Оверолл, К. Клинические методы коррекции поведения собак и кошек / К. Оверолл. – М.: Софион, 2005. – 31 с.
55. Остроумова, О.Д. Лекарственные средства, прием которых ассоциируется с увеличением массы тела / О.Д. Остроумова, Ю.И. Сапожникова, А.И. Кочетков, А.В.Стародубова // Форматера. – 2020. – Т. 27. – №4. – С. 26– 32.
56. Павленко, Г.В. Использование высококачественных кормов и нетрадиционных добавок при производстве говядины / Г.В. Павленко, Б.Х. Галиева, Ю.И. Левахин. – Оренбург: И.П.К ГОУ ОГУ, 2010. – 265с.
57. Павличенко, А.В. Клинические особенности применения Миртазапина (Миртазонала) / А.В. Павличенко // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – №17. – С. 26–31.
58. Паламарчук, С. А. Ремерон (миртазапин) – антидепрессант нового поколения. Использование при тяжелой депрессии (обзор литературы) / С. А. Паламарчук // Таврический журнал психиатрии. – 2000. – Т. 4. – №1. – С. 51–54.

59. Петров, В.В. Антидепрессанты и их применение у собак и кошек / В.В. Петров, Н.В. Баркалова, А.В. Соловьев // VetPharma. – 2013. – №2. – С.13.
60. Петрюк, П.Т. Клинические аспекты применения миртазапина (ремерона) в психиатрической практике / П.Т. Петрюк, А.П.Петрюк // Психічне здоров'я. – 2005. – Вип. 3. – С. 54–60.
61. Попов, Ю.В. Современная клиническая психиатрия / Ю.В. Попов, В.Д. Вид. – М.: Экспертное бюро. – М., 1997. – 496 с.
62. Пшембаева, Р.К. Показатели свободнорадикального окисления слюны в частности перекисного окисления липидов у лиц, пользующихся протезами из разных материалов / Р.К.Пшембаева, А.Д. Бидельманова // Наука и здравоохранение. – 2013. – №3. – С. 60–62.
63. Распопова, Н.И. Тревожно-депрессивные расстройства и патогенетические основы их терапии / Н.И.Распопова // Медицина (Алматы). – 2018. – №11 (197). – С. 93–98.
64. Рослый, И.М.Биохимические показатели крови при физиологической беременности / И.М. Рослый, С.В. Абрамов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т.4. – №2. – С. 7–13.
65. Руденко, Д.А. Синтез и антиоксидантная активность трициклических соединений, содержащих 5,6,7,8- тетрагидрохино-линовый фрагмент / Д.А. Руденко, Т.В. Шаврина, С.Н. Шуров, С.С. Зыкова // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т. 48. – № 2. – С. 32–35.
66. Салаутин, В.В. Ретроспективный анализ распространенностей новообразований у собак в промышленном мегаполисе /В.В. Салаутин, В.И. Горинский, Н.А. Пудовкин // Морфология. – 2018. – Т.153. – №3. – С. 242–243.
67. Синицкий, В.Н. Депрессивные состояния / В.Н. Синицкий. – Киев: Наук.думка, 1986. – С.76–80.

68. Соболев, В.Е. Идиопатический цистит кошек / В.Е. Соболев // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. – 2012. – № 2. – С. 47–51.
69. Соловьева, А.Д. Хронические головные боли напряжения / А. Д. Соловьева, Е. С. Акарачкова // Боль. – 2005. – №2 (7). – С. 35–40.
70. Сотников, О.С. Механизмы структурной пластичности нейронов в филогенезе нервной систем / О.С. Сотников, К.К. Богута, А.И. Голубев, Ю.С. Миничев. – СПб.: Наука, 1994. – 240 с.
71. Стальная, И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–67.
72. Стальная, И.Д. Методы определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 67–68.
73. Сысоева, Л.А. Лейкоцитарная формула как показатель адаптационного статуса сельских и городских жителей / Л.А. Сысоева, Н.Н. Овсянникова, О.Л. Ляхова // Изв. Саратов. ун-та. Сер. Химия. Биология. Экология. – 2017. – Т. 17. – Вып.2. – С. 201–207.
74. Тополянский, В.Д. Психосоматические расстройства / В.Д. Тополянский, М.В. Струковская. – М.: Медицина, 1986. –173 с.
75. Фергюсон, Л.Е. Токсичность Миртазапина у кошек: ретроспективное исследование 84 случаев (2006-2011) / Л.Е. Фергюсон, М. К. Маклин, Д. Бейтс, Д. Куимби // Медицина и хирургия кошек. – 2016. – Т. 26. – №3. – С.35–36.
76. Череменина, Н.А. К вопросу о неизбежных стресс-факторах в кролиководстве / Н.А. Череменина, М.С. Михайлова, С.В. Козлова // Интеграция науки и практики для развития Агропромышленного комплекса. – 2017. – С. 380–385.
77. Шакурова, Н.В. Морфологические основы функционирования фоторецепторных органов турбеллярий (на примере о. *Seriata*) / Н.В.

Шакурова // Вопросы эволюционной морфологии. – Казань: Изд-во Казан.ун-та, 1991. – С. 57–70.

78. Шестакова, Н. Н. Направленный поиск среди антидепрессантов и антиконвульсантов препаратов для управления синдромами болей и зуда у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих хронический гемодиализ / Н. Н. Шестакова, Н. П. Ванчакова, Н. Б. Халезова // Ученые записки СПбМУ им. Академика И. П. Павлова. – 2007. – Т. 14. – №1. – С. 50–53.

79. Шишкина, Г.Т. Нейробиологические основы депрессивных расстройств и действия антидепрессантов / Г.Т. Шишкина, Н.Н. Дыгало // Журнал высшей нервной деятельности. – 2010. – Т.60. – №2. – С.138–152.

80. Шмырина, К.В. Эффективность миртазапина в комплексном лечении хронических вертеброгенных болей в спине, обусловленных остеохондрозом позвоночника / К.В. Шмырина, А.Т. Джурабекова, Н.Ф. Вязикова // Российский журнал боли. – 2015. – №1(46). – С. 71–72.

81. Шутова, Т.И. Влияние препарата Миртазапин на лейкоцитарную формулу крови собак при полиорганной патологии / Т.И. Шутова, Н.А. Пудовкин, В.В. Салаутин // VII Междунар. межвуз. конф. по клинической ветеринарии в формате PurinaPartners. – М.: ФГБОУ ВО «МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина», 2018. – С.280–287.

82. Шутова, Т. И. Влияние препарата Миртазапин на морфологические и биохимические показатели крови собак / Т. И. Шутова, Н.А. Пудовкин // Эколого-биологические проблемы использования природных ресурсов в сельском хозяйстве: материалы V Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов. – Екатеринбург. – 2019. – С. 323–326.

83. Шутова, Т. И. Влияние препарата Миртазапин на морфологию крови кошек / Т.И. Шутова, Н.А. Пудовкин, В.В. Салаутин // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана. – 2018. – Т. 235. – № 3. – С.194–197.

84. Шутова, Т.И. Влияние препарата Миртазапин на некоторые показатели организма здоровых кошек / Т.И. Шутова, Н.А. Пудовкин, В.В. Салаутин // Вестник Бурятской сельскохозяйственной академии им. В.Р. Филиппова. – 2019. – №1 (54). – С. 126–130.
85. Шутова, Т.И. Влияние препарата Миртазапин на организм собак пожилого возраста при полиорганной патологии / Т.И. Шутова, Н.А. Пудовкин, В.В. Салаутин // Вестник ИрГСХА. – 2018. – Вып. 88. – С.150–154.
86. Яничак, Ф.Д. Принципы и практика психофармакотерапии / Ф.Д. Яничак, Д.М. Дэвис, Ш.Х. Прескорн. – Киев: Ника-Центр, 1999. – 728 с.
87. Яхно, Н.Н. Неврология боли / Н.Н. Яхно // Российский журнал боли. – 2013. – № 2(39). – С. 3–6.
88. Andrew, D. Mechanisms and Mediators / D. Andrew, M. Schmelz, J. Ballantyne // Proceedings of the 10th World Congress on Pain. Progress in Pain Research and Management, 2003. IASP Press, Seattle – Vol.24.– P. 213–226.
89. Anttila, S. A. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine / S. A. Anttila, E. V. Leinonen // CNS Drug Rev. – 2011. – Vol. 7 (3). – P. 249–264.
90. Apkarian, A.V. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain / A.V. Apkarian, J.A. Hashmi, M.N. Baliki // Pain. – 2011. – No. 152. – P.49–64.
91. Archer, J. Behavioural aspects of fear. In: Fear in Animals and Man / J. Archer, W. Van Nostrum. – England: Wokingham, 1979. – P. 56–85.
92. Arroll, B. Efficiency and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis / B. Arroll // Ann. Fam. Med. – 2005. – No.3(5). – P. 449–456.
93. Bainton, D.F. Morphology of neutrophils, eosinophils, and basophils/ E. Beutler, M.A. Lichtman, B.S. Coller, T.J. Kipps, U. Seligsohn. – Williams Hematology, 6th edn. New York: McGraw-Hill, 2001. – P. 729–744.

94. Barger, A.M. The complete blood count: a powerful diagnostic tool / A.M. Barger // *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* – 2003. – Vol. 33(6). – P. 1207–1222.
95. Bateson, P. How do sensitive periods arise and what are they for? / P. Bateson // *Animal Behaviour.* – 1979. – Vol.27. – P. 470–480.
96. Beaver, B.V. Determination of favorite components of garbage by dogs / B.V. Beaver, N. Fischer, C.H. Atkinson // *Appl Anim Behav Sci.* – 1992. – Vol.34. – P. 129–136.
97. Befus, A.D. Basophilic leukocytes: mast cells and basophils / A.D. Befus, J.A. Denburg. - Philadelphia: Lippincott Williams @ Wilkins, 2004. – P. 335–348.
98. Bell, A. Veterinarians' attitude to chronic pain / A. Bell, J. Helm, J. Reid // *Veterinary Record.* – 2014. – Vol. 175. –P. 428.
99. Belshaw, Z. Quality of life assessment in domestic dogs: an evidence-based rapid review / Z. Belshaw, L. Asher, N.D. Harvey, R.S. Dean // *Veterinary Journal.* – 2015. – Vol. 206. –P. 203–212.
100. Berg, H.C. Motile behavior of bacteria / H.C. Berg // *Phys Today.* – 2000. – Vol.53. – P.24–29.
101. Beutler, E. Composition of the erythrocyte / E. Beutler, M.A. Lichman, B.S. Coller, T.J. Kipps, U. Seligsohn. – *Williams Hematology*, 6th edn. New York: McGraw-Hill, 2001. – P. 289–294.
102. Bienzle, D. Monocytes and macrophages / D. Bienzle, B.F. Feldman, J.G. Zinkl, N.C. Jain. – *Schalm's Veterinary Hematology*, 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams @ Wilkins, 2000. – P. 318–325.
103. Bomholt, S.F. Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain / S.F. Bomholt, J.D. Mikkelsen // *Neuropharmacology.* – 2005. – Vol. 48. – P. 252–263.

104. Buffington C.A. Risk factors associated with clinical signs of lower urinary tract disease in indoor-housed cats / C.A. Buffington, J.L. Westropp, D.J. Chew // J Am Vet Med Assoc. – 2006. –Vol. 228. – P. 722–725.
105. Buffington, C.A. Clinical evaluation of multimodal environmental modification (MEMO) in the management of cats with idiopathic cystitis / C.A. Buffington, J.L. Westropp, D.J. Chew // J Feline Med Surg. – 2006. –No.8. – P.261–268.
106. Buffington, C.A. Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions / C. A. Buffington // J Urology 2004. –Vol.172. – P. 1242–1248.
107. Cameron, M. E. A study of the environmental and behavioural factors involved in the triggering of idiopathic cystitis in the domestic cat / M.E. Cameron, R. A. Casey, J.W.S. Bradshaw, N. Waran, D. Gunn-Moore // BCAVA Congress 2001 Scientific Proceedings, 2001. – P. 505.
108. Car, B. D. Erythropoiesis and erythrokinetics / B. D. Car, B. F. Feldman, J. G. Zinkl, N. C. Jain. – Schalm's Veterinary Hematology, 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams @ Wilkins, 2000. – P. 105–109.
109. Cummings, B. J. Prevalence of behavioral changes in senile dogs / B. J. Cummings // Neurobiol. Learning & Memory. – 2017. – Vol. 66. – P. 11–23.
110. Danish Universities Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study // J Affect Disord. – 1990. – Vol. 18(4). – P.289–299.
111. Davis, M The role of the amygdala in fear and anxiety / M. Davis // Annual Review of Neuroscience. – 1992. –No. 15. – P. 353–375.
112. Dessypris, E.N. Erythropoiesis / E.N. Dessypris, S.T. Sawyer, J.P. Greer, G.M. Rodgers, J. Foerster, F. Paraskevas, J.N. Lukens, B. Glader. – Wintrobe's Clinical Hematology, 11th edn. Philadelphia: Lippincott Williams @ Wilkins, 2004. – P. 195–216.

113. Dhabhar, F.S. Stress-induced enhancement of antigen-specific cell-mediated immunity / F.S. Dhabhar // *Journal of immunology*. – 1996. – Vol. 156. – P. 2608–2615.
114. Dick, B. Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and musculoskeletal pain patients / B. Dick, C. Eccleston, G. Crombez // *Arthritis and rheumatism*. – 2002. – No. 47. – C. 639– 644.
115. Dieppe, P.A. The localisation of osteoarthritis / P.A. Dieppe, J. Kirwan // *British Journal of Rheumatology*. – 1994. – No.33. – P. 201–204.
116. Douglas, S.D. Morphology of monocytes and macrophages / S.D. Douglas, W.Z. Ho, E. Beutler, M.A. Lichnman, B.S. Cjller, T.J. Kipps, U. Seligsohn. – *Williams Hematology*, 6th edn. New York: McGraw-Hill, 2001. – P. 855–864.
117. 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.
118. Duric, V. Hippocampal neurokinin-1 receptor and brain-derived neurotrophic factor gene expression is decreased in rat models of pain and stress / V. Duric, K.E. McCarson // *Neuroscience*. – 2005. – No. 6. – P. 999–1006.
119. Epstein, M. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats / M. Epstein, I. Rodan, G. Griffenhagen, J. Kadrlik, M. Petty, S. Robertson, W. Simpson // *Jurnal of the American Animal Hospital Association*. – 2015. – No.51. – P. 67–84.
120. Farkas, S. Analysis of the mechanism of action, relationship between pharmacodynamics and pharmacokinetics of silperisone, a new centrally acting muscle relaxant / S. Farkas, P. Kocsis, N. Bielik / *19th European Winterconference on Brain Research*. – 1999. – P. 98.
121. Farris, S.M. Evolutionary convergence of higher brain centers spanning the protostome-deuterostome boundary / S.M. Farris // *Brain Behav Evol.* – 2008. – Vol.72. – P.106–122.

122. Fettman, M.J. Laboratory evaluation of renal function / M.J. Fettman, A. Rebar. – Philadelphia: Lippincott Williams @ Wilkins, 2004. – P. 301–328.
123. Frank, D. Recognizing behavioural signs of pain and disease / D. Frank // Veterinary Clinics of North America Small Animals. – 2014. – Vol. 44. – P. 507–52.
124. Freitag, K.A. Acute starvation and subsequent refeeding affect lymphocyte subsets and proliferation in cats / K.A. Freitag, K.E. Saker, E. Thomas // Nutr. – 2000. – No.130. – P. 2444–2449.
125. Gasper, P.W. The hemopoietic system / P.W. Gasper, B.F. Feldman, J.G. Zinkl, N.C. Jain. - Schalm's Veterinary Hematology, 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams @ Wilkins, 2000. – P. 63–68.
126. Gerber, B. Evaluation of parameters for the differentiation of acute from chronic renal failure in the dog. SAT / B. Gerber, T.M. Glaus, S. Unterer, C.E. Reusch // Schweizer Archiv für Tierheilkunde. – 2004. – Vol. 146. – P. 365–373.
127. Ghysen, A. The origin and evolution of the nervous system / A. Ghysen // Dev Biol – 2003. – No. 47. – P. 555–562.
128. Glassman, A.H. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina / A.H. Glassman, C.M. O'Connor, R.M. Califf // J. A. M. A. – 2002. – Vol. 288. – P. 701–709.
129. Gordon-Smith, E.C. Disorders of the red cell metabolism / E.C. Gordon-Smith, A.V. Hoffbrand, D. Catovsky, E.D.G. Tuddenham. – Postgraduate Haematology, 5th edn. Maiden, MA: Blackwell, 2005. – P. 133–150.
130. Gourley, S.L. Acute hippocampal brain-derived neurotrophic factor restores motivational and forced swim performance after corticosterone / S.L. Gourley, D.D. Kiraly, J.L. Howell, P. Olausson, J.R. Taylor // Biol. Psychiatry. – 2008. – Vol. 64. – P. 884–890.
131. Grimmelikhuijzen, C.J.P. Coelenterate neuropeptides: structure, action and biosynthesis / C.J.P. Grimmelikhuijzen, K. Carstensen, D. Darmer, I. McFarlane, A. Moosler, H.P. Nothacker, R.K. Reinscheid, K.L. Rinehart, C. Schmutzler, H. Vollert // Am Zool. – 1992. – Vol. 32. – P.1–12.

132. Grubb, T. Chronic neuropathic pain in veterinary patients / T. Grubb // Topics in Companion Animal Medicine. – 2010. – Vol. 25. – No.1. – P. 45–52.
133. Hart, R.P. Chronic pain and neuropsychological functioning / R.P. Hart, M. F. Martelli, N. D. Zasler // Neuropsychology review. – 2000. – No. 10. – P.131–149.
134. He, M The role of hypothalamic H1 receptor antagonism in anti-psychoticinduced weight gain / M. He, C. Deng, X. F. Huang // CNS Drugs. – 2013. – No. 27. – P. 423–434.
135. Hill, M.N. Neurobiology of chronic mild stress: Parallels to major depression / M.N. Hill, K.G. Hellemans, P. Verma, B.B. Gorzalka, J. Weinberg // Neurosci Biobehav Rev. – 2012. – Vol. 36(9). – P. 2085 – 2117.
136. Hirth, F. Basic nervous system types: one or many. Evolution of nervous systems. Theories, development, invertebrates / F. Hirth, H. Reichert // Academic (Elsevier), Amsterdam/Oxford, 2007. – P. 55–72.
137. Holland, L. Z. Gene duplication, co-option and recruitment during the origin of the vertebrate brain from the invertebrate chordate brain / L. Z. Holland, S. Short // BBE. – 2008. – Vol. 72. – P. 91–105.
138. Karten, H. J. Homology and evolutionary origins of the “neocortex” / H. J. Karten // Brain Behav Evol. – 1991. – Vol. 38. – P. 264–272.
139. Kast, R. E. Cancer chemotherapy and cachexia: mirtazapine and olanzapine are 5-HT₃ antagonists with good antinausea effects / R. E. Kast, K. F. Foley // Eur. J. Cancer Care. – 2007. – No. 16. – P. 351–354.
140. Krishnan, V. The molecular neurobiology of depression / V. Krishnan, E. J. Nestler // Nature. – 2008. – Vol. 455. – P. 894–902.
141. Labato, M. A. Plasma disappearance of creatinine as a renal function test in the dog / M. A. Labato // Ross Research in Veterinary Science. – 1991. – Vol. 50 – P. 253–258.
142. Lassen, E. D. Laboratory evaluation of the liver / E. D. Lassen, M. A. Thrall. – Veterinary Hematology and Clinical Chemistry. Philadelphia: Lippincott Williams@ Wilkins, 2004. – P. 355–376.

143. Lichtneckert, R. Origin and evolution of the first nervous systems / R. Lichtneckert // Kaas J., Bullock T.H. (eds) *Evolution of nervous systems. A comprehensive review*, Vol 1, Theories, development, invertebrates. Academic (Elsevier), Amsterdam/Oxford, 2007. – P. 289–315.
144. Maier, S. F. Bidirectional communication between the brain and the immune system: implications for behavior / S. F. Maier, L. R. Watkins // *Animal Behaviour*. – 1999. – No. 57. – P. 741–751.
145. Mason, G. Stereotypies: a critical review / G. Mason // *Animal Behaviour*. – 1991. – No. 41. – P. 1015–1037.
146. Mathews, K. A. Neuropathic pain in dogs and cats: if only they could tell us if they hurt / K. A. Mathews // *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. – 2008. – Vol. 38. – No. 6. – P. 1365–1414.
147. Max, M.B. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood / M.B. Max, M. Culnane, S.C. Schafer // *Neurology* 1987. – Vol.37. P. 589 – 596.
148. McDonagh, R. Red blood cell biochemistry and physiology / R. McDonagh. In: Schmaier AH, Petruzzelli LM, eds. *Hematology for the Medical Student*. Philadelphia: Lippincott Williams @ Wilkins, 2003: 17–24
149. Meltzer, H.Y. Extrapyramidal side effects and increased serum prolactin following fluoxetine, a new antidepressant / H.Y. Meltzer, M. Young, J. Metz // *J Neural Transm*. – 1979. – No. 45(2). – P. 165–175.
150. Michelson, D. Imipramine reduces the local inflammatory response to carrageenan / D. Michelson, B. Misiewicz-Poltorak, R. B. Raybourne // *Agents Actions*. – 1994. – No. 42. – P. 25–28.
151. Miller, S. C. A brief review of creatinine concentration / S. C. Miller, B. E. LeRoy, H. L. Tarpley, P. Bain, K. S. Latimer, 2004. – URL: <http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/miller>.
152. Mobbs, P. G. Neural networks in the mushroom bodies of the honeybee / P. G. Mobbs // *J. Insect Physiol*. – 1984. – Vol. 30. – P. 43–58.

153. Moore, S. A. Managing neuropathic pain in dogs / S. A. Moore // *Frontiers in veterinary science*. – 2016. – No. 3. – P. 12.
154. Moroz, L. L. (2009) On the independent origins of complex brains and neurons / L. L. Moroz // *BBE*. – Vol. 74. – P. 177–190.
155. Morton, D. B. Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment / D. B. Morton, P. H. Griffiths // *Veterinary Record*. – 1985. – Vol.116. – P. 431–436.
156. 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.
157. Northcutt, R. G. Brain variation and phylogenetic trends in elasmobranch fi shes / R. G. Northcutt // *J. Exp Zool*. – 1989. – Suppl 2. – P. 83–100.
158. Paik, I. H. Psychological stress may induce increased humoral and decreased cellular immunity / I. H. Paik, K.Y. Toh, S.J. Lee // *Behavioural Medicine*. – 2000. – No. 26(3). – P. 139–141.
159. 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.
160. Porszasz, J. Mydeton® farmakologia / J. Porszasz, K. A. Nador / *Arzneimittel Forsch*. – 1956. – Bd 6. – P. 659–696.
161. Quimby, J. M. Mirtazapin as an appetite stimulant and anti-emetic in cats with chronic kidney disease: a masked placebo-controlled crossover clinical trial / J. M. Quimby, K. F. Lunn // *Vet. J*. – 2013. – No. 197. – P. 651–655.
162. Quimby, J. M. Studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mirtazapine in healthy young cats // J. M. Quimby, D. L. Gustafson, B.J . Samber // *J. Vet Pharmacol Ther*. – 2011. – Vol. 34. – P. 388–396.
163. Quimby, J. M. The Pharmacokinetics of mirtazapine in cats with chronic kidney disease and in age-matched control cats / J. M. Quimby, D. L. Gustavson, K. F. Lunn // *J. Vet Intern Med*. – 2011. – No. 25. – P. 985–989.

164. Raone, A. Hypothalamuspitu itaryadrenal modifications consequent to chronic stress exposure in an experimental model of depression in rats / A. Raone, A. Cassanelli, S. Scheggi, R. Rauggi, B. Danielli, M. G. De Montis // *Neuroscience*. – 2007. – Vol. 146 – P. 1734–1742.
165. Reid, J. Measuring pain in dogs and cats using structured behavioural observation / J. Reid, A. M. Nolan, M. Scott // *The Veterinary Journal*. – 2018. – Vol. 236. – P. 72–79.
166. Reiner, A. Organization and evolution of the avian forebrain / A. Reiner, K. Yamamoto, H. J. Karten // *Anat Rec*. – 2005. – Vol. 287. – P. 1080–1102.
167. Reisner, I. Use of lithium for treatment of canine dominance-related aggression: a case study (abstract) / I. Reisner // *Appl Anim Behav Sci*. – 1994. – Vol. 39. – P. 193.
168. Ross, S. B. (Z)-dimethylamino-1-(4-bromophenyl)-1-(3-pyridyl) propene (h 102/09), a new selective inhibitor of the neuronal 5-hydroxytryptamine uptake / S. B. Ross, S. O. Ogren, A. L. Renyi // *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. – 1976. – Vol. 39. – No.2. – P. 152–166.
169. Rostamkhani, F. Comparison of the effects of acute and chronic psychological stress on metabolic features in rats / F. Rostamkhani // *J. Zhejiang Univ Sci B*. – 2012. – Vol. 13. – Iss. 11. – P. 904–912.
170. Sapolsky, R. M. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis / R. M. Sapolsky, L. C. Krey, B. S. McEwen // *Endocrine Review*. – 1986. – No.7. – P. 284–301.
171. Satterlie, R. A. Neuronal control of locomotion in hydrozoan medusa / R. A. Satterlie, A. N. Spencer // *Comp Physiol*. – 1983. – Vol.150. – P. 195–206.
172. Schafer, W. R. Deciphering the neural and molecular mechanisms of *C. elegans* behavior / W. R. Schafer // *Curr Biol*. – 2005. – No.15. – P. 723–729.
173. Schellekens, H. Ghrelin's orexigenic effect is modulated via a serotonin 2C receptor interaction / H. Schellekens, P. N. De Francesco, D. Kandil // *ACS Chem Neurosci*. – 2015. – No. 6. – P.1186–1197.

174. Scott, J. P. Critical periods in behavioural development / J. P. Scott // Science. – 1962. – Vol. 138. – P. 949–958.
175. Scott, J. P. Critical periods in the development of social behavior in puppies / J. P. Scott // Psychosomatic Med. – 1958. – No. 20. – P. 42–54.
176. Scott, M. A. Basophilis and mast cells / M. A. Scott, S. L. Stockman, B. F. Feldman, J. G. Zinkl, N. C. Jain. – Schalm's Veterinary Hematology, 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams @ Wilkins, 2000. – P. 308–317.
177. Scull, A. T. Cultural sociology of mental illness: An A-to-Z Guide / A. T. Scull. – Thousand Oaks: SAGE Publications; 2014. – 1176 p.
178. Seligman, M. E. P. On the generality of the laws of learning / M. E. P. Seligman // Psychological Review. – 1970. – Vol. 77. – P. 408–418.
179. Sharkey, M. The challenges of assessing osteoarthritis and postoperative pain in dogs / M. Sharkey // The American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS). – 2013. – No.15. – P. 598–607.
180. Shomrat, T. The octopus vertical lobe modulates short-term learning rate and uses LTP to acquire long-term memory / T. Shomrat, I. Zarrella, G. Fiorito, B. Hochner // Curr Biol. – 2008. – No.18. – P. 337–342.
181. Sindrup, S. Concentration-response relationship in imipramine treatment of diabetic neuropathy symptoms / S. Sindrup, L. F. Gram, T. Skjold // Clin Pharmacol Ther. – 1990. – Vol. 47. – P. 509–515.
182. Sitsen, J. M. A. Mirtazapine: clinical profile / J. M. A. Sitsen, M. Zivkov // CNS Drugs. – 1995. – No. 4. – Suppl. 1. – P. 39–48.
183. Skubitz, K. M. Neutrophilic leukocytes / K. M. Skubitz, J. R. Greep, G. M. Rodgers, J. Foerster, F. Paraskevas, J. N. Lukens, B. Glader. – Wintobe's Clinical Hematology, 11th edn. Philadelphia: Lippincott Williams @ Wilkins, 2004. – P. 276–310.
184. Smith, G. S. Neutrophils / G. S. Smith, B. F. Feldman, J. G. Zinkl, N. C. Jain. – Schalm's Veterinary Hematology, 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams @ Wilkins, 2000. – P. 281–296.

185. Stockes, J. E. New and unusual causes of acute renal failure in dogs and cats / J. E. Stockes, S. D. Forrester // *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. – 2004. – Vol. 34 – P. 909–922.
186. Stockham, S. L. Urinary system / S. L. Stockham, M. A. Scott. – *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology*. Ames: Iowa State Press, 2002. – P. 277–336.
187. Stockman, S. L. Enzymes / S. L. Stockham, M. A. Scott. – *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology*. Ames: Iowa States Press, 2002. – P. 433–460.
188. Stone, E. A. An antiimmobility effect of exogenous corticosterone in mice / E. A. Stone, Y. Lin // *Eur. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 580. – P. 135–142.
189. Strausfeld, N. J. Arthropod phylogeny: onychophoran brain organization suggests an archaic relationship with a chelicerate stem lineage / N. J. Strausfeld, C. Strausfeld, R. Loesel, D. Rowell // *Stowe Proc Biol Sci.* – 2007. – No. 7. – P. 1857–1866.
190. Takahashi, L. K. Prenatal stress alters brain catecholaminergic activity and potentiates stress-induced behavior in adult rats / L. K. Takahashi, J. G. Turner, N. H. Kalin // *Brain Research*. – 1992. – Vol. 574. – P. 131–137.
191. Thomason, B. T. The relations between stress and disease activity in rheumatoid arthritis / B. T. Thomason, P. J. Brantley, G. N. Jones, H. R. Dyer, J. L. Morris // *Journal of Behavioural Medicine*. – 1992. – No. 15. – P. 215.
192. Timmer, C. J. Clinical pharmacokinetics of mirtazapine / C. J. Timmer, J. M. Sitsen, L. P. Delbressine // *Clin Pharmacokinet.* – 2000. – Vol. 38. – P. 461–474.
193. Voith, V.L. Is there a relationship between canine behavior problems and spoiling activities, anthropomorphism, and obedience training? / V.L. Voith, J.C. Wright, P.J. Danneman // *Applied Animal Behaviour Science*. – 1999. – No.234. – P. 263 - 272.
194. Weinburg, J. B. Mononuclear phagocytes / J. B. Weinburg, J. P. Greer, G. M. Rodgers, J. Foerster, F. Paraskevas, J. N. Lukens, B. Glader. – *Wintrobe's*

Clinical Hematology , 11th edn. Philadelphia: Lippincott Williams @ Wilkins, 2004. – P. 349–386.

195. Weiss, J. M. Psychological factors in stress and disease / J. M. Weiss // Scitntific American. – 1972. – No. 226. – P. 104–113.

196. White, J. G. The structure of the ventral nerve cord of *Caenorhabditis elegans* // J. G. White, E. Southgate, J. N. Thomson, S. Brenner // Phil T Roy Soc B 1976. – Vol. 275. – P. 327–348.

197. Yehuda, R. Risk and resilience in posttraumatic stress disorder / R. Yehuda // Clin. Psychiatry. – 2004. – Vol. 65 (Suppl 1). – P. 29–36.

198. Young, K. M. Eosinophilis / K. M. Young, B. F. Feldman, J. G. Zinkl, N. C. Jain. – Schalm's Veterinary Hematology, 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams @ Wilkins, 2000. – P. 297–307.

199. Yung, P. T. The role of affective processes in learning and motivation / P.T. Yung // Psycholodgical Review. – 1959. – No. 66. – P. 104–125.

200. Zimmermann, M. Pathobiolodgy of neuropathic pain / M. Zimmermann // European journal of pharmacjlogy. – 2001. – Vol. 429. – No.1-3. – P. 23–37.

ПРИЛОЖЕНИЯ

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ
(РОСПАТЕНТ)**

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ ПРОМЫШЛЕННОЙ СОБСТВЕННОСТИ

Бережковская наб., д. 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-3,
125993, Российская Федерация

Телефон (499) 240-6015 Телекс 114818 ПДЧ
Факс (495) 531-6318

УВЕДОМЛЕНИЕ О ПОСТУПЛЕНИИ И РЕГИСТРАЦИИ ЗАЯВКИ

20.03.2020	019608	2020111636	ТМА200098661
<i>Дата поступления</i>	<i>Входящий №</i>	<i>Регистрационный №</i>	<i>Исходящий №</i>

ДАТА ПОСТУПЛЕНИЯ (дата регистрации) оригиналов документов заявки	(21) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ №	ВХОДЯЩИЙ №
		(85) ДАТА ПЕРЕВОДА международной заявки на национальную фазу
☐ (86) (регистрационный номер международной заявки и дата международной подачи, установленные получающим ведомством) ☐ (87) (номер и дата международной публикации международной заявки) ☐ (96) (номер евразийской заявки и дата ее подачи) ☐ (97) (номер и дата публикации евразийской заявки)		АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ <i>(полный почтовый адрес, имя или наименование адресата)</i> Российская Федерация , 410012 , Саратовская обл., г. Саратов, пл. Театральная, 1, ФГБОУ ВО "Саратовский ГАУ", патентный отдел (410012, Saratovskaya obl., g. Saratov, pl. Teatralnaya, 1, FGBOU VO "Saratovskij GAU", patentnyj otdel) Телефон: +7(8452)262342 Факс: +7(8452)262342 E-mail:
ЗАЯВЛЕНИЕ о выдаче патента Российской Федерации на изобретение		В Федеральную службу по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам Бережковская наб., д. 30, корп. 1, Москва, Г- 59, ГСП-3, 125993, Российская Федерация
(54) НАЗВАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ Препарат на основе водного раствора фуллерена C60 для профилактики и лечения свободнорадикальной патологии животных		
(71) ЗАЯВИТЕЛЬ <i>(фамилия, имя, отчество (последнее - при наличии) физического лица или наименование юридического лица (согласно учредительному документу), место жительства или место нахождения, название страны и почтовый индекс)</i>		
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова" (Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya "Saratovskij gosudarstvennyj agrarnyj universitet imeni N.I. Vavilova") Российская Федерация , 410012 , Саратовская обл., г. Саратов, пл. Театральная, 1 (410012, Saratovskaya obl., g. Saratov, pl. Teatralnaya, 1)		ИДЕНТИФИКАТОРЫ ЗАЯВИТЕЛЯ ОГРН: 1026403670050 КПП: 645501001 ИНН: 6455024197 СНИЛС: ДОКУМЕНТ:
☐ изобретение создано за счет средств федерального бюджета Заявитель является:		

☐ государственным заказчиком ☐ муниципальным заказчиком исполнитель работ (Указать наименование)		КОД СТРАНЫ: :RU
☐ Исполнителем работ по: ☐ государственному контракту ☐ муниципальному контракту Заказчик работ (Указать наименование)		
Контракт от №		
(74) ПРЕДСТАВИТЕЛЬ(И) ЗАЯВИТЕЛЯ (указываются фамилия, имя, отчество (последнее - при наличии) лица, назначенного заявителем своим представителем для ведения дел по получению патента от его имени в Федеральной службе по интеллектуальной собственности или являющееся таковым в силу закона)		☐ патентный поверенный ☒ представитель по доверенности ☐ представитель по закону
Фамилия, имя, отчество (последнее – при наличии) Анфиногенова Ольга Николаевна Адрес Российская Федерация , 410012 , Саратовская обл., пл. Театральная, 1 Срок представительства (если к заявлению приложена доверенность представителя заявителя, срок может не указываться): 16.10.2022г.		Телефон: +7(8452)262342 Факс: +7(8452)262342 Адрес электронной почты: Регистрационный номер патентного поверенного:
(72) Автор (указывается полное имя)	Адрес места жительства, включающий официальное наименование страны и ее код	
Пудовкин Николай Александрович (Pudovkin Nikolaj Aleksandrovich)	Российская Федерация, 410030, Саратовская обл., г. Саратов, ул. К.П. Панченко, 2, кв. 108 (RU) (410030, Saratovskaya obl., g. Saratov, ul. K.P. Panchenko, 2, kv. 108)	
Салаутин Владимир Васильевич (Salautin Vladimir Vasilevich)	Российская Федерация, 410003, Саратовская обл., г. Саратов, пр-д Коммунарный, 23 (RU) (410003, Saratovskaya obl., g. Saratov, pr-d Kommunarnyj, 23)	
Ноздриухин Семен Владимирович (Nozdryukhin Semen Vladimirovich)	Российская Федерация, 392037, Тамбовская обл., г. Тамбов, ул. Агапкина, 23, кв. 108 (RU) (392037, Tambovskaya obl., g. Tambov, ul. Agapkina, 23, kv. 108)	
Воронцова Ольга Андреевна (Vorontsova Olga Andreevna)	Российская Федерация, 442961, Пензенская обл., г. Заречный, ул. Адмирала Макарова, 16 (RU) (442961, Penzenskaya obl., g. Zarechnyj, ul. Admirala Makarova, 16)	
Шутова Татьяна Игоревна (Shutova Tatyana Igorevna)	Российская Федерация, 442780, Пензенская обл., Бессоновский р-н, пос. Десятая Артель, ул. Рабочая, 11 (RU) (442780, Penzenskaya obl., Bessonovskij r-n, pos. Desyataya Artel, ul. Rabochaya, 11)	
Прохорова Татьяна Михайловна (Prokhorova Tatyana Mikhajlovna)	Российская Федерация, 410039, Саратовская обл., г. Саратов, ул. Васильковская, 11/1, кв. 6 (RU) (410039, Saratovskaya obl., g. Saratov, ul. Vasilkovskaya, 11/1, kv. 6)	

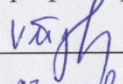
Количество листов	28	Фамилия лица, принявшего документы
Количество документов об уплате пошлины	2	Автоматизированная система приема заявок на изобретения
Количество фотографий/изображений	9	20.03.2020 12:58:38

УТВЕРЖДАЮИ. о. проректора по учебной работе
ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ/ Макаров С.А.
« 28 » августа 2020 г.**АКТ****о внедрении результатов научно-исследовательской работы по теме
диссертации в учебный процесс**

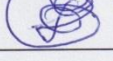
Результаты научно-исследовательской работы по теме диссертационной работы Шутовой Татьяны Игоревны выполненной на базе кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова».

Полученные результаты используются при чтении лекций и проведении лабораторных занятий по курсам «Физиология животных» (направление подготовки 36.03.02 – Зоотехния) и «Физиология и этология животных» (специальность 36.05.01 – Ветеринария).

Профессор кафедры

 / Пудовкин Н.А./« 27 » августа 2020г.

Заведующий кафедрой

 /Салаутин В.В./« 27 » августа 2020г.



Индивидуальный
предприниматель Воронцова
Ольга Андреевна

ОГРНИП 311583811500011 ИНН 583801471629
ОКПО 0177648023 Юр. адрес: 442962
Пензенская область, г. Заречный, ул. Адмирала
Макарова, д. 19 тел. 89272895901

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» Шутовой Татьяне Игоревне.

Настоящим удостоверяется, что рекомендации, содержащиеся в диссертационном исследовании Шутовой Татьяны Игоревны, используются в ветеринарной клинике «Планета Зоо» г. Заречный (ИП Воронцова О.А.) при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у плотоядных (собак и кошек).

Главный бухгалтер _____ (О.В. Борисова).



19 августа 2020 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» Шутовой Татьяне Игоревне.

Настоящим удостоверяется, что рекомендации, содержащиеся в диссертационном исследовании Шутовой Татьяны Игоревны, используются в ветеринарной клинике «Матильда» г. Кинель при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у плотоядных (собак и кошек).

Руководитель организации

Бурисова Н.И. (Н.И.).



5 августа 2020 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» Шутовой Татьяне Игоревне.

Настоящим удостоверяется, что рекомендации, содержащиеся в диссертационном исследовании Шутовой Татьяны Игоревны, используются в ветеринарной клинике «Ветеринарная диагностика» г. Пенза при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у плотоядных (собак и кошек).

Руководитель организации



Фомичева И.В.

25 августа 2020 г.