

Для цитирования: Зейналов, О.А. Оценка влияния на репродуктивную систему домашних кошек длительного применения моногормонального препарата на основе мегестрола ацетата / О.А. Зейналов, Е.Е. Белова, С.В. Мукасеев, Д.В. Белоглазов // Российский ветеринарный журнал. — 2023. — № 3 — С. 29–38. DOI 10.32416/2500-4379-2023-3-29-38  
 For citation: Zeinalov O.A., Belova E.E., Mukaseev S.V., Beloglazov D.V., Evaluation of the effect on the reproductive system of domestic cats of long-term use of a hormonal drug based on megestrol acetate, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2023, No. 3, pp. 29–38. DOI 10.32416/2500-4379-2023-3-29-38

УДК 619: 618.1: 615  
 DOI 10.32416/2500-4379-2023-3-29-38  
 RAR

## Оценка влияния на репродуктивную систему домашних кошек длительного применения моногормонального препарата на основе мегестрола ацетата

**О.А. Зейналов<sup>1</sup>**, кандидат биологических наук, главный специалист по науке;

**Е.Е. Белова<sup>2</sup>**, доктор ветеринарных наук, зав. лабораторией;

**С.В. Мукасеев<sup>3</sup>**, кандидат ветеринарных наук, ведущий ветеринарный врач ([mukaseev@aspect-ag.com](mailto:mukaseev@aspect-ag.com));

**Д.В. Белоглазов<sup>3</sup>**, кандидат биологических наук, научный консультант ([beloglazov@aspect-ag.com](mailto:beloglazov@aspect-ag.com))

<sup>1</sup> ООО «НПК «СКИФ» (117246, г. Москва, Научный проезд д. 20, стр. 3, эт. 2, пом. 204).

<sup>2</sup> Сеть ветеринарных клиник «Биовет» (117303, РФ, г. Москва, ул. Болотниковская, 21, с. 8, ИП Останин О.А.)

<sup>3</sup> ООО «АГ «Аспект» (117246, г. Москва, Научный проезд д. 20 стр. 3, пом. 6).

Настоящее исследование было посвящено актуальной проблеме в области ветеринарной медицины, а именно, безопасности длительного применения кошкам моногормонального препарата на основе мегестрола ацетата на примере ЛП СексКонтроль (капли).

Установлено, что в результате применения ЛП СексКонтроль (капли) у кошек, согласно инструкции в дозах 2,5 мг на кошку в неделю в течение 18 месяцев, отмечается устойчивое блокирование репродуктивной функции. После отмены препарата в течение 24 месяцев не зарегистрировано признаков возобновления половой цикличности. Вероятно, что ЛП СексКонтроль вызывает глубокие нарушения в центрах регуляции половой функции кошек (в нейроэндокринной оси гипоталамус-гипофиз-гонады), которые можно трактовать как тяжелую овариальную дисфункцию. Не исключено, что при этом затронуты и другие центры нейроэндокринной регуляции организма, что подтверждается наблюдаемыми у подопытных животных таких явлений, как апатия (снижение двигательной активности, отказ от игр, отказ от взаимодействия с другими кошками), затяжная линька, симметричная гормон-ассоциированная алопеция.

Данные, полученные в настоящей работе, в совокупности с приведенными сведениями из других многочисленных научных источников указывают на необходимость проведения дополнительных исследований для внесения уточнений в инструкции рассматриваемой группы моногормональных препаратов на основе МА в части уточнения максимально возможного срока их применения без ущерба для репродуктивного здоровья животных (18 мес.), а также в отношении определения возможности и сроков для проведения повторного курса.

**Ключевые слова:** кошки, эструс, мегестрола ацетат, глюкокортикоид, прогестерон, кортикостероид, гипоталамус, кортизол, надпочечники, гипофиз, течка, половая охота, инструкция, безопасность, бесплодие, гипоталамус, гипофиз, яичники.

## Evaluation of the effect on the reproductive system of domestic cats of long-term use of a hormonal drug based on megestrol acetate

**O.A. Zeinalov<sup>1</sup>**, PhD in Biological Sciences, Chief Specialist in Science;

**E.E. Belova<sup>2</sup>**, Grand PhD in Veterinary Sciences, Head of laboratories;

**S.V. Mukaseev<sup>3</sup>**, PhD in Veterinary Sciences, Leading veterinarian ([Mukaseev@aspect-ag.com](mailto:Mukaseev@aspect-ag.com));

**D.V. Beloglazov<sup>3</sup>**, PhD in Biological Sciences, scientific consultant ([beloglazov@aspect-ag.com](mailto:beloglazov@aspect-ag.com))

<sup>1</sup> LLC «NPC «SKIFF» (room 204, fl. 2, p. 3, 20, Nauchny proezd, Moscow, RF, 117246).

<sup>2</sup> Network of veterinary clinics Biovet (21 building 8, Bolotnikovskaya street, Moscow, RF, ST Ostanin O.A., 117303)

<sup>3</sup> LLC «AG «Aspect» (room 6, p. 3, 20, Nauchny proezd, Moscow, RF, 117246).

This study was devoted to an urgent problem in the field of veterinary medicine, namely, the safety of long-term use of a monohormonal drug based on megestrol acetate for cats on the example of Sexcontrol (drops).

It was found that as a result of the use of Sex Control (drops) in cats, according to the instructions in doses of 2.5 mg per cat per week for 18 months, there is a steady blockage of reproductive function. After discontinuation of the drug for 24 months, there were no signs of resumption of sexual cyclicity. It is likely that Sexcontrol causes profound disturbances in the centers of regulation of sexual function of cats (in the neuroendocrine axis of the hypothalamus-pituitary-gonads), which can be interpreted as severe ovarian dysfunction. It is possible that other centers of neuroendocrine regulation of the body are also affected, which is confirmed by the phenomena observed in experimental animals such as apathy (decreased motor activity, refusal to play, refusal to interact with other cats), prolonged molting, symmetrical hormone-associated alopecia.

The data obtained in this work, together with the information provided from numerous other scientific sources, indicate the need for additional studies to clarify the instructions of the group of monohormonal drugs based on MA in terms of clarifying the maximum possible duration of their use without prejudice to the reproductive health of animals (18 months), as well as with respect to the definition of opportunities and deadlines for conducting a repeat course.

**Keywords:** cats, estrus, megestrol acetate, glucocorticoid, progesterone, corticosteroid, hypothalamus, cortisol, adrenal glands, pituitary gland, estrus, instructions, safety, infertility, hypothalamus, pituitary gland, ovaries.

**Сокращения:** АКТГ — адренотропный гормон, БАК — биохимический анализ крови, ГГА-ось — гипоталамо-гипофизарно-адренальная ось, ГПГ-ось — гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось, ГнРГ — гонадотропный рилизинг гормон, ДВ — действующее вещество, ИФА — иммуноферментный анализ, ИХА — иммунохроматографический анализ, КЗ-ЭДТА — трикалий-этилендиаминтетрауксусная кислота, КГЭ — кистозная гиперплазия эндометрия, КЛ — кортиколиберин, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ЛП — лекарственный препарат, МА — мегестрола ацетат, мегестролацетат, нг — нанограмм, ОАК — общий анализ крови, ОГЭ — овариогистерэктомия, пг — пикограмм, ПЦР — полимеразно-цепная реакция, УЗ(И) — ультразвуковое (исследование), ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

## Введение

Кошки — самые популярные домашние животные в нашей стране. Они есть более чем в половине домохозяйств, и почти каждый пятый владелец содержит нескольких кошек [59]. С учетом этого, особое значение приобретает хорошо знакомая, как ветеринарным врачам, так и владельцам проблема, связанная с нежелательными поведенческими реакциями в период эструса, которая существенно снижает удовольствие от коммуникации с питомцем и доставляет значительный дискомфорт всем членам семьи [1, 6, 8].

В связи с этим, обратимая или необратимая супрессия репродуктивной функции домашних кошек остается важной практической задачей, для решения которой владельцы животных обычно используют кастрацию или гормональные препараты для контроля эструса [42]. Следует отметить, что ОГЭ, по целому ряду причин, таких как лишение животного возможности иметь потомство, инвазивный характер процедуры, интра- и послеоперационные риски, острые и отложенные во времени осложнения [18, 33, 50] и др., по мнению многих специалистов, не может считаться оптимальным выбором, тем более, что она, помимо всего, не дает ожидаемой владельцем 100%-й гарантии пожизненного устранения поведенческих признаков половой охоты у кошек [8, 18, 30], проявляющихся вокализацией, принятием позы для спаривания и другими поведенческими проявлениями, которые нежелательны и неприятны владельцам.

Селективная фармакологическая регуляция репродуктивного поведения — неинвазивный метод контроля репродуктивной функции мелких домашних животных, основанный на применении синтетических аналогов прогестерона (прогестинов, гестагенов) и представленный в ветеринарии двумя типами коммерческих препаратов: моногормональными, содержащими в качестве активного начала только гестагенный компонент [13...16, 42, 52, 57, 58] и более современными бигормональными

композициями на основе комбинации гестагенов с эстрогеном [1, 3...5, 7, 8, 10].

Широкое распространение в составе большинства моногормональных ветеринарных средств для прерывания и задержки эструса, представленных в нашей стране, получил МА. Это производное природного метаболита прогестерона — 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона. МА обладает высоким уровнем гестагенной активности и относится к числу хорошо изученных прогестинов в плане возможных негативных побочных эффектов, причинами которых является, как наличие у этой молекулы сопутствующей гормональной активности (прогестагенная, антигонадотропная, антиэстрогенная, глюкокортикоидная, андрогенная, антиандрогенная) [2, 57, 61, 62], так и исторически сложившаяся практика использования высоких доз этого лекарственного препарата [7, 25, 26, 32, 34, 35, 43, 45, 57, 60, 65, 66, 68, 69]. Нежелательные реакции, связанные с использованием высоких доз МА на экстрагенитальную сферу организма кошек, могут впоследствии проявляться гиперфагией, ожирением, изменением поведения, угнетением функции коры надпочечников [36, 39, 49], развитием сахарного диабета [46, 53, 54], на генитальную — развитием КГЭ [23, 41, 44, 55, 64], фиброаденомы [31, 37, 38, 45] и карциномы молочной железы [67].

Из спектра гормональных активностей МА, которые могут проявляться при длительных сроках применения в высоких дозах, в качестве основных можно выделить гестагенную (основную) и глюкокортикоидную (сопутствующую). Высокая афинность МА к прогестероновому рецептору (65 % относительно гестагена промгестона=100 %), обеспечивает возможность влияния этой молекулы через гипофиз на яичники (ГПГ-ось), а достаточно не малая афинность к глюкокортикоидному рецептору (30 % относительно глюкокортикоида дексаметазона=100%) обеспечивает влияние на органы-мишени глюкокортикоидов и при длительном применении замещает собой гормоны надпочечников (ГГА-ось) [39, 49, 57, 61, 62].

Принцип влияния на ГПГ-ось заключается в действии МА на гипоталамо-гипофизарную систему по принципу отрицательной обратной связи, модифицируя высвобождение гипоталамусом ГнРГ, результатом чего, в частности, является блокирование секреции гипофизом гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ). При использовании до начала течки он предотвращает овуляцию, а при применении вначале фолликулярной фазы яичников приводит к ее прекращению [14].

Однако подобное влияние на репродуктивную систему кошек не является стопроцентным и примерно 10 % кошек на фоне постоянного применения МА проявляют признаки половой охоты и течки [52].

При действии на ГГА-ось МА угнетает синтез АКТГ в гипофизе, а также синтез КЛ в гипоталамусе по механизму отрицательной обратной связи, может влиять на нейротропную активность, а изменения в чувствительной к глюкокортикоидам системе мозга могут лежать в основе изменений состояния

ГГА-оси [19, 22, 40, 63]. Длительное ингибирование по принципу отрицательной обратной связи секреции АКТГ гипофизом также ведет к атрофии коры надпочечников, что приводит к надпочечниковой недостаточности в разной степени выраженности [21, 26]. Данные изменения нередко влекут за собой нарушение метаболизма глюкозы с возможностью развития диабета [46, 53, 54].

Риск нарушения ГГА-оси определяется множеством факторов, в том числе дозой и длительностью применения ЛП. Нарушения ГГА-оси обычно развиваются по причине длительного применения высоких доз ЛП, обладающих кортикостероидной активностью и/или при их резкой отмене, что характерно и для МА [29, 48].

Первым представителем МА-содержащих средств для регуляции половой охоты кошек, появившимся на ветеринарном рынке РФ в 90-х годах прошлого века, был препарат французской компании «Seva Sante Animale» Пилкан-5 [13]. Позднее появились отечественные препараты-аналоги на основе мегестрола ацетата: СексКонтроль, Экс-5, Стоп-Интим и др. [14...16].

Как следует из инструкций по применению названных препаратов, помимо общего назначения и использования одного и того же ДВ, у них полностью совпадают и способ применения (пероральный), и схема, рекомендуемая разработчиками для длительного поддержания полового покоя у кошек: 2,5 мг МА на кошку один раз в неделю или 5 мг МА на кошку один раз в две недели. Согласно информации, приведенной в инструкциях, максимальная длительность курса применения для поддержания полового покоя животных у всех МА-содержащих препаратов также одинакова и составляет 18 месяцев, а повторный курс может проводиться «...после проявления у кошки нормального физиологического полового цикла» [13...16]. Рекомендуемая во всех инструкциях возможность повторного использования этой группы МА-содержащих препаратов свидетельствует, что разработчики считают их воздействие на репродуктивную систему кошки в пределах 18 месяцев обратимым процессом, предполагающим обязательное восстановление полового цикла с возможностью наступления беременности и рождения здорового потомства.

Следует, однако, отметить, что в доступных источниках информации ни теоретических обоснований, ни экспериментальных исследований, доказывающих безопасность длительного применения высоких доз МА и/или обратимость производимых им эффектов на репродуктивную функцию кошек, не приводится.

Между тем, такие данные представляют практический интерес не только для ветеринарных врачей-репродуктологов, заводчиков, владельцев питомников, но и для владельцев кошек, принявших решение о применении по тем или иным причинам МА-содержащих препаратов для длительной, но временной супрессии полового цикла у питомцев, предполагающей возможность восстановления репродуктивной функции после отмены препарата.

## Цель исследования

Оценить влияние моногормонального препарата на основе МА на репродуктивную систему домашних кошек при длительном пероральном применении (18 месяцев).

## Задачи исследования

Изучить влияние на поведенческие признаки половой охоты, репродуктивную систему и общеклинический статус кошек в период применения исследуемого препарата в рекомендуемой инструкцией дозе, установление возможности и сроков восстановления овариальной цикличности после его отмены, а также определение сроков полного восстановления репродуктивной функции с подтверждением беременностью и рождением здорового потомства.

## Материалы и методы

Для проведения исследования в качестве типичного представителя группы МА-содержащих препаратов нами был использован препарат СексКонтроль капли для кошек (далее — ЛП СексКонтроль, исследуемый препарат) производства АО «НПФ «ЭКОПРОМ», Россия (разработчик на дату начала исследования — Veterinary Bio UG, см. [14], в настоящее время согласно инструкции от 19.08.2021 г. — Neoterica GmbH; Германия). Произведен анализ контроля качества исследуемого препарата, который подтвердил соответствие состава регламенту производителя.

**Схема исследования.** Данное исследование продолжалось с 2016 по 2020 годы, то есть в общей сложности 4 года.

На первом этапе исследования, проводившемся в условиях стационара ветеринарной клиники (г. Москва, ул. Болотниковская, д. 21, с. 8), исследовали влияние длительного (в течение 18 месяцев) применения животным исследуемого препарата на репродуктивную систему и общеклинический статус кошек. На втором этапе оценивали возможность и сроки восстановления половой цикличности у животных после отмены приема МА. В контрольной группе использовали оливковое масло.

**Критерии включения животных в исследование.** В исследование было включено 10 клинически здоровых, беспородных кошек в возрасте от 1 года до 2 лет, массой тела 3,2...3,6 кг. Все экспериментальные животные ранее были вакцинированы от инфекционных болезней, не рожали, никогда не получали оральных гормональных препаратов для контроля эструса и регулярно проявляли половую цикличность. Животные до начала опыта прошли клиническое обследование, которое включало в себя осмотр ветеринарным врачом, УЗ-сканирование брюшной полости и репродуктивных органов. При этом регистрировали массу тела, состояние

кожи, шерстного покрова, видимых слизистых оболочек и поверхностных лимфоузлов, проводили осмотр наружных половых органов, пальпацию молочных желез.

В начале исследования кошки находились на карантине, в период которого им проводили обработку от эктопаразитов и гельминтов, тестирование на медленные инфекции и иммунизацию поливалентной вакциной (Нобивак Трикэт, Intervet International, B.V., Нидерланды). Все включенные в эксперимент животные были распределены в случайном порядке на 2 группы: опытную (далее — группа ЛП СексКонтроль, опытная группа) и контрольную (с применением оливкового масла), по 5 кошек в каждой. Продолжительность карантина, в среднем, составила 21 день.

В период карантина у всех животных с разной периодичностью регистрировали эстральное поведение, при этом препараты для регуляции репродуктивной функции им не применяли.

**Исследуемый препарат и схемы его применения.** Для регуляции полового поведения использовали коммерчески доступный лекарственный препарат в форме раствора для перорального применения, содержащий в 1 мл 25 мг МА и вспомогательное вещество — полиэтиленгликоль-400 (СексКонтроль капли для кошек, АО «НПФ «ЭКОПРОМ», Россия). По степени воздействия на организм исследуемый препарат относится к мало опасным веществам (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76).

В соответствии с планом исследования животным группы ЛП СексКонтроль, с 1...2-го дня регистрации признаков эстрального поведения, перорально, до кормления вводили исследуемый препарат в соответствии с инструкцией по схеме для прерывания течки в дозе 5 мг МА (5 капель препарата) на животное, ежедневно в течение 4...7 дней (до исчезновения признаков течки плюс один день).

Кошки контрольной группы с 1...2-го дня от начала эструса получали оливковое масло в том же режиме что и животные опытной группы, в объеме 5 капель на особь.

Через 10 дней после исчезновения признаков половой охоты кошек экспериментальной группы переводили на схему применения исследуемого препарата для задержки течки (5 мг МА или 5 капель препарата на животное, один раз в две недели), которую использовали в соответствии с инструкцией в течение 18 месяцев [14].

Кошкам контрольной группы после завершения эструса по аналогичной схеме перорально вводили оливковое масло в объеме 5 капель, что и препарат СексКонтроль.

Для оценки сроков восстановления половой цикличности у кошек опытной группы исследуемый препарат был отменен после 18 месяцев применения по схеме для задержки течки. Одновременно животные контрольной группы перестали получать оливковое масло.

**Условия содержания животных.** В период от включения в эксперимент до конца 2018 года экспериментальные кошки содержались в стационаре ветеринарной клиники с контролируемым микроклиматом и искусственным освещением 10 ч в сутки в индивидуальных клетках 91×58×78 см. С конца 2018 года и до окончания эксперимента кошки содержались в зоогостинице (г. Москва) с естественным и искусственным освещением и контролируемым микроклиматом.

За 3...4 недели до отмены исследуемого препарата в опыт были отобраны 2 клинически здоровых кота в возрасте 3...4 лет, имеющих опыт вязок кошек с получением здорового потомства. Коты прошли тестирование на вирус иммунодефицита и вирусную лейкемию кошек методом ИХА, ПЦР, обработку от паразитов, вакцинацию поливалентной вакциной (Нобивак Трикэт, Intervet International, B.V., Нидерланды) и карантин в течение 14 дней на базе ветеринарной клиники. По завершении изоляции коты были размещены в одном помещении с экспериментальными кошками для стимуляции и контроля возобновления полового цикла опытной группы до окончания эксперимента.

Кормление кошек и котов проводили 2 раза в день промышленным рационом Hill's Science Plan™ Feline Adult Indoor Cat в соответствии с рекомендациями производителя. Поение осуществлялось ad libitum водопроводной водой.

По окончании основного эксперимента, срок которого составил более 30 месяцев (карантин 21 день + 18 мес. применения препарата + 12 мес. последующего наблюдения за состоянием и поведением животных) над 3-мя из 5 кошек опытной группы продолжено ежедневное наблюдение (за общим состоянием и половым поведением животных) еще в течение 12 месяцев. При этом плановые обследования (клинико-инструментальный осмотр ветеринарного врача с целью исключения патоло-

## 1. Применение исследуемого препарата и контроля (оливкового масла) Application of the test preparation and control (olive oil)

| Группа          | ДВ              | Разовая доза по ДВ/ЛП на кошку | Период использования схемы для прерывания течки     | Период и кратность использования схемы для задержки течки |
|-----------------|-----------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| ЛП СексКонтроль | МА              | 5 мг МА/ 5 капель              | Для прерывания первой половой охоты после карантина | В течение 18 месяцев, 1 раз в 14 дней                     |
| Контрольная     | Оливковое масло | 5 капель                       | Во время первой половой охоты после карантина       | В течение 18 месяцев, 1 раз в 14 дней                     |

гий) продолжены с интервалом 1 раз в 6 месяцев. Лабораторные исследования были отменены с целью минимизации стресса и травматизации кошек. Оставшиеся две кошки группы ЛП СексКонтроль были выведены из исследования по причине развития патологий почек (см. далее).

Контрольная группа кошек наблюдалась параллельно с группой ЛП СексКонтроль в течение дополнительных 12 месяцев с плановыми обследованиями 1 раз в 6 месяцев. Лабораторные исследования были отменены с целью минимизации стресса и травматизации кошек.

**Исследуемые показатели и периодичность их оценки.** Для оценки влияния длительного применения исследуемого препарата на физиологические системы организма в течение эксперимента проводились плановые клинико-лабораторные обследования, которые включали в себя ежедневный осмотр животных ветеринарным врачом, УЗИ брюшной полости и репродуктивных органов на ветеринарном ультразвуковом сканере Sumedica (Китай) с линейным датчиком 5 МГц в 3D-режиме, ОАК, БАК, определение уровня прогестерона и эстрадиола в периферической крови.

**Исследования крови.** ОАК и БАК кошек проводили в лаборатории ветеринарной клиники, в которой содержались животные. Для общеклинического анализа кровь брали из вены, утром, до кормления, в вакуумную пробирку с КЗ-ЭДТА, в количестве 1,0...1,5 мл и исследовали на автоматическом гематологическом анализаторе HESKA Element HT5 (США) с применением реактивов HESKA (США). Определяли следующие показатели: гематокрит, гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты.

Кровь для биохимического анализа брали из вены, утром, до кормления, в вакуумную пробирку с активатором свёртывания, в количестве 1,5...2 мл. Сыворотку отделяли на лабораторной центрифуге ЦЛМН-Р10-01-Элекон-М (Россия) при 2700 мин<sup>-1</sup> в течение 3...5 минут и затем исследовали на автоматическом биохимическом анализаторе Super Z (Китай) с применением реактивов Randox Laboratories (Великобритания). Определяли общий белок, мочевины, креатинин, холестерин, триглицериды, глюкозу.

Определение уровня эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови проводили в ветеринарной лаборатории методом ИФА в полуавтоматическом режиме с помощью наборов для иммуноферментного анализа производства ООО «Хема Медика» (Россия).

**Мониторинг восстановления оварийной цикличности.** Данный анализ у кошек опытной группы после отмены исследуемого препарата включал в себя ежедневное наблюдение с целью обнаружения эстрального поведения, установления срока восстановления половой цикличности, подготовку вязок и оценку ее результатов.

**Организация и контроль эффективности вязки.** План эксперимента предусматривал пропуск первой половой охоты и вязку кошек с котом во вторую половую охоту для подтверждения устойчивого вос-

становления половой цикличности и определения возможных индивидуальных особенностей эстрального цикла для каждого животного. Спаривание планировалось проводить, начиная с 3-го дня от проявления признаков второй половой охоты после отмены исследуемого препарата. Подтверждение беременности планировалось осуществлять с помощью УЗИ брюшной полости через 4...5 недель после вязки.

**Комплекс дополнительных мероприятий для кошек, не проявивших признаков восстановления половой цикличности.** В случае отсутствия поведенческих проявлений эструса у животных после отмены исследуемого препарата для индукции половой охоты анэстральных кошек перемещали в бокс к кошкам контрольной группы, находившимся в этот момент в состоянии половой охоты. Экспериментальных кошек, у которых не наступил эструс размещали с котами (попеременно, в течение 7...14 дней с каждым), на срок до восстановления эструса, либо (при отсутствии эструса) — сроком на 12 месяцев с момента отмены исследуемого препарата, постоянно. Постоянное присутствие кота для исключения латентной половой охоты осуществлялось путем его свободного выгула по помещению с кошками в клетках (боксах). При этом, во избежание драки второй кот находился в клетке (боксе). Далее коты сменялись. Коты оставляли метки, что также является предрасполагающим фактором полового возбуждения кошки.

## Результаты

**Результаты регистрации изменений полового поведения при применении исследуемого препарата.** В контрольной группе, где применяли оливковое масло, половая цикличность у кошек не прекращалась. Кошки в течение 18 месяцев приходили в половую охоту, которая подтверждалась наличием течки, один раз в 2,5...3,0 месяца. Средняя продолжительность половой охоты у контрольных животных составляла  $6,2 \pm 0,84$  дня.

В группе ЛП СексКонтроль средний срок первой течки с проявлением половой охоты от момента начала применения препарата составил  $5,4 \pm 0,55$  дня (табл. 2), то есть сокращение сроков течки под действием исследуемого препарата составило около 9 % от среднего значения у интактных животных. За период применения препарата согласно инструкции по схеме задержки течки поведенческих признаков половой охоты у кошек зарегистрировано не было.

**Показатели содержания эстрадиола в периферической крови.** На момент первого планового обследования все кошки группы, в которой планировалось применение ЛП СексКонтроль, находились в состоянии половой охоты. Среднее значение уровня эстрадиола в крови животных данной группы составило  $52,5 \pm 13,32$  пг/мл (табл. 3). После начала при-

## 2. Влияние исследуемого препарата на продолжительность течки The effect of the studied drug on the duration of estrus

| Группа животных | Срок течки, дни, у кошек |    |     |     |     |    |    |    |     |     | m±M      |
|-----------------|--------------------------|----|-----|-----|-----|----|----|----|-----|-----|----------|
|                 | №2                       | №6 | №11 | №13 | №14 | №3 | №4 | №9 | №12 | №15 |          |
| ЛП СексКонтроль | 5                        | 6  | 6   | 5   | 5   | -  | -  | -  | -   | -   | 5,4±0,55 |
| Контрольная     | -                        | -  | -   | -   | -   | 6  | 7  | 6  | 7   | 6   | 6,2±0,84 |

Примечание: m — среднее арифметическое, M — стандартное отклонение.

менения исследуемого препарата по схеме задержки течки уровень эстрадиола на протяжении 18 месяцев не поднимался выше 20 пг/мл, что по нормам лаборатории, где определяли содержание гормонов, соответствует фазе анэструса. После отмены ЛП СексКонтроль содержание эстрадиола в крови кошек продолжало оставаться в пределах анэстральных значений на протяжении последующих 12 месяцев наблюдения за животными, что полностью согласовалось с отсутствием у них признаков восстановления половой цикличности. Все кошки контрольной группы на момент первого планового обследования также были в состоянии половой охоты. При этом среднее значение содержания эстрадиола в крови животных составило  $41,1 \pm 12,6$  пг/мл. Далее уровень эстрадиола периодически менялся в соответствии с фазой полового цикла, в которой находилась кошка на момент очередного планового обследования (в фазе анэструса показатель содержания эстрадиола был менее 20 пг/мл, а в эстральной фазе — более 20 пг/мл).

**Показатели прогестерона в периферической крови.** Уровень прогестерона в группе ЛП СексКонтроль при плановых обследованиях кошек за весь период наблюдения не превышали 1,5 нг/мл, что указывает на фармакологический эффект подавления процессов овуляции в яичниках кошек (табл. 4).

У животных контрольной группы, при некоторых плановых обследованиях отмечались всплески уровня прогестерона (на 12-м месяце наблюдения — 2,4 нг/мл, на 27-м месяце — 2,1 нг/мл), объяснимые окончанием процесса овуляции.

**Соматическая симптоматика, ассоциированная с длительным применением кошкам гормонального препарата.** В группе ЛП СексКонтроль при плановом обследовании (16-й месяц применения ЛП СексКонтроль) у кошки № 11 зафиксированы симметричные алопеции размером  $10 \times 10$  см (рис.). По результатам паразитологического и микологического исследований патогенов не выявлено. Результаты ОАК и БАК данной кошки находились в пределах физиологических норм. Концентрация эстрадиола в период применения ЛП СексКонтроль находилась на базальном уровне, характерном для анэструса. На основании проведенной дифференциальной диагностики установлен гормон-ассоциированный характер алопеции [36, 51]. В дальнейшем, у кошки №11 область алопеции сохранялась до конца наблюдения, восстановление шерстного покрова не произошло.

Также у двух животных группы ЛП СексКонтроль после завершения периода приема препарата были выявлены симптомы, а на основании УЗИ — признаки поликистоза почек (кошка №2) и нефросклероза (кошка № 6).

## 3. Уровень эстрадиола, пг/мл, в периферической крови экспериментальных кошек (группа ЛП СексКонтроль) Estradiol levels in the peripheral blood of experimental cats (drug group Sex Control)

| ппо              | опт             | Время от начала эксперимента, мес |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                |                 |                |
|------------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
|                  |                 | 2                                 | 4               | 6               | 8               | 10              | 12              | 14              | 16              | 18              | 21              | 24             | 27              | 30             |
| $52,5 \pm 13,32$ | $19,0 \pm 2,65$ | $10,9 \pm 3,12$                   | $13,9 \pm 2,74$ | $15,5 \pm 2,19$ | $10,5 \pm 5,90$ | $14,0 \pm 2,14$ | $12,0 \pm 4,99$ | $15,0 \pm 2,58$ | $14,7 \pm 2,78$ | $15,3 \pm 3,43$ | $12,7 \pm 4,37$ | $11,2 \pm 4,9$ | $14,2 \pm 3,73$ | $15,1 \pm 1,9$ |

Примечания: ппо — первое плановое обследование, опт — обследование по окончании течки.

## 4. Уровень прогестерона, нг/мл, в периферической крови экспериментальных кошек (группа ЛП СексКонтроль) Progesterone levels in the peripheral blood of experimental cats (drug group Sex Control)

| ппо            | опт            | Время от начала эксперимента, мес |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |
|----------------|----------------|-----------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                |                | 2                                 | 4              | 6              | 8              | 10             | 12             | 14             | 16             | 18             | 21             | 24             | 27             | 30             |
| $0,6 \pm 0,79$ | $0,8 \pm 0,74$ | $0,9 \pm 0,66$                    | $1,2 \pm 0,54$ | $1,1 \pm 0,52$ | $0,9 \pm 0,50$ | $1,4 \pm 0,35$ | $1,1 \pm 0,63$ | $0,7 \pm 0,32$ | $0,4 \pm 0,32$ | $0,6 \pm 0,55$ | $1,3 \pm 0,71$ | $1,5 \pm 0,33$ | $1,4 \pm 0,70$ | $1,3 \pm 0,58$ |

Примечания: ппо — первое плановое обследование, опт — обследование по окончании течки.



**Рис. Гормон-ассоциированная алопеция на дорсолатеральной поверхности кожи тела правой и левой грудопоясничной области кошки № 11 группы ЛП СексКонтроль**

**Hormone-associated alopecia on the dorsolateral surface of the skin of the body of the right and left thoracic region of the cat No. 11 of the drug group Sexcontrol**

#### **Результаты гематологических исследований.**

По результатам ОАК и БАК за весь период наблюдения не было зарегистрировано клинически значимых отклонений у всей популяции экспериментальных животных. Результаты ОАК и БАК соответствовали физиологическим нормам.

**Результаты УЗИ половых органов.** За весь период исследования не наблюдалось каких-либо изменений в размерах матки кошек контрольной и опытной группы. Рога маток всех кошек не визуализировались. Яичники всех кошек были в норме: не увеличены, имели четкие контуры и однородную структуру.

**Результаты мониторинга восстановления половой функции после отмены исследуемого препарата.** В течение первых 12 месяцев наблюдения за животными ни у одной из пяти кошек опытной группы запуска овариальной цикличности не произошло.

При этом, множественные попытки, предпринимавшиеся в этот период с целью стимуляции запуска овариальной цикличности у кошек опытной группы, которые, в частности, включали в себя подсадку их к контрольным животным, находящимся в состоянии половой охоты, а также передержку с разными котами, оказались неэффективными. На фоне применения указанных методов кошки не проявляли полового интереса и влечения к самцам, избегали и не подпускали котов для спаривания.

По завершении 30-месячного эксперимента (карантин 21 день + 18 мес приема исследуемого препарата + 12 мес наблюдения за животными) было принято решение исключить из дальнейшего исследования 2-х кошек из группы ЛП СексКонтроль. У кошки № 2 были выявлены УЗ-признаки патологии почек: нефромегалия, двусторонний поликистоз почек, тотальное замещение почечной ткани на ки-

стозные образования, подозрение на абсцедирование некоторых кист (содержимое кист неоднородное). У кошки № 6 выявлены УЗ-признаки нефросклероза правой почки. Помимо этого, общее состояние обеих кошек характеризовалось анорексией, полидипсией, гиподинамией, болезненностью в области почек, полиурией, при пальпации отмечалось изменение объема почек. По результатам биохимического исследования отмечено значимое повышение уровня мочевины и креатинина, дефицит общего белка. Кошка № 6 пала через 3 месяца после исключения из опыта.

Кошка № 2 была подвергнута эвтаназии по показаниям (двусторонний поликистоз почек с УЗ-признаками абсцедирующих кист, повышенная температура, угнетение, снижение тонуса мускулатуры, гематурия) из гуманных соображений, через 2 месяца после исключения из опыта.

Остальные 3 кошки опытной группы (№№ 11, 13 и 14) несмотря на нормальное соматическое состояние, демонстрировали отличающееся от контрольных кошек поведение, которое можно охарактеризовать апатией, снижением реакции на факторы окружающей среды (кормление, игра и пр.), гиподинамией. У кошки № 13 на протяжении наблюдения после отмены препарата несколько раз зафиксирован запор. Такие отклонения послужили основой решения поменять условия содержания животных: их перевели на содержание в отдельное помещение зоогостиницы, по которому они могли свободно перемещаться, контактировать друг с другом, играть, взбираться по когтеточкам и пр. В этих условиях наблюдение за кошками было продолжено еще 12 месяцев.

Согласно данным ежедневного наблюдения, в течение последующих 12 месяцев у оставшихся кошек опытной группы (№№ 11, 13 и 14) не было отмечено ни одной течки, а также и поведенческих признаков половой охоты. Наличие или отсутствие течки, признаков половой охоты ежедневно регистрировалось в соответствующем журнале. У всех кошек сохранялись поведенческие расстройства, выражающиеся в снижении двигательной активности, отказе от игр, наборе массы тела, отказе от взаимодействия с другими особями своего вида, затяжная линька. У кошки № 11 шерстный покров так и не восстановился. Для исключения возможных патологий каждые 6 месяцев проводился клинико-инструментальный осмотр кошек в ветеринарной клинике.

Репродуктивная функция кошек контрольной группы в ходе всего исследования и по его завершении была полностью сохранена. Все кошки контрольной группы периодически (с интервалом 2,5...3,0 месяца) приходили в половую охоту, проявляющуюся со стороны гормональной системы организма возрастанием уровня эндогенного эстрадиола до значений превышающих 20 пг/мл, а со стороны центральной нервной системы — повышенной вокализацией, снижением аппетита, беспокойством, трением телом о стенки бокса, принятием характерной позы для спаривания и пр.

## Обсуждение результатов и выводы

Одним из важнейших критериев безопасности любого ветеринарного препарата, предназначенного для регуляции половой охоты у самок животных, является обратимость его воздействия на их репродуктивную систему после длительного применения, что исходно предполагает обязательное восстановление у них полового цикла, а в конечном итоге — возможность наступления беременности и рождения здорового потомства.

Настоящее исследование было направлено на оценку эффективности и безопасности длительного применения кошкам моного르몬ального препарата на основе МА — ЛП СексКонтроль (капли). Оно было проведено в полном соответствии с указаниями инструкции по применению данного препарата [14], а именно в рекомендуемой разовой (суточной) дозе (5 мг/животное), с неукоснительным соблюдением предлагаемой схемы для задержки течки (1 раз в две недели) и в рамках определенного разработчиком максимального с точки зрения безопасности для организма животных срока (18 месяцев).

Наиболее важным результатом данной работы представляется установленный экспериментально факт драматического воздействия на животных длительного применения МА, выразившегося в том, что у трех кошек опытной группы, оставшихся в эксперименте, не было зарегистрировано признаков возобновления половой цикличности в течение 24 месяцев (!). У двух животных опытной группы срок наблюдения ограничился 12-ю месяцами (по причине их выбывания из опыта по клиническим показаниям), при этом также не было выявлено признаков возобновления половой цикличности. Это означает, что ЛП СексКонтроль, будучи использован в полном соответствии с рекомендациями разработчика, тем не менее, вызвал настолько глубокие изменения в высших центрах регуляции половой функции кошек (ГГЯ-оси), что их можно сравнить если и не с фармакологической кастрацией, то, по меньшей мере, с крайне длительной и тяжелой овариальной дисфункцией.

Но это еще не весь спектр побочных негативных эффектов. Как было указано выше, длительное применение МА может приводить к нарушению функционирования ГГА-оси. Возможно, что симптомы, наблюдаемые у кошек опытной группы, вызваны надпочечниковой недостаточностью: (невоспалительная алопеция у кошки № 11, полиурия, полидипсия у кошек №№ 2 и 6); и нарушением регуляции ГГА-осью центральной нервной системы: апатичность (безразличие, безучастность, сниженная реакция на факторы окружающей среды), повышение аппетита, набор массы тела у кошек №№ 11, 13, 14. Все изменения у кошек были стойкими и сохранялись до окончания наблюдения за ними. Следует отметить, что обычно после стерилизации кошек, когда у животного удаляют органы-мишени (матка и яичники), таких явлений не наблюдается.

При этом очевидно, что полученные результаты не являются следствием тех или иных условий эксперимента, поскольку кошки контрольной группы, находившиеся в аналогичных условиях, регулярно приходили в состояние половой охоты, в среднем, один раз в 2,5...3 месяца.

Мегестрола ацетат — типичный представитель синтетических аналогов прогестерона, причем достаточно простой и близкий по структуре к природному гормону, что позволяет сегодня использовать его в качестве субстанции для дальнейшей модификации и получения ряда других активных прогестинов, таких как мепрегенола ацетат (АМОЛ), ацетомепрегенол и другие эфиры АМОЛа, которые используются в бигормональных препаратах [1, 3...5, 8, 10]. Следует, однако, отметить, что, несмотря на высокое структурное сходство, свойства этих соединений имеют существенные различия, в частности, они отличаются по гестагенной активности [9], прочности связывания с прогестероновым рецептором в клетке-мишени [17], механизму действия, от «быстрого» — у МА [57] до пролонгированного — у эфиров АМОЛа [6], а также отсутствием сопряженных гормональных активностей [20].

Мегестрола ацетат был получен в 1959 году и, благодаря простоте его синтеза и подтвержденной экспериментально высокой эффективности действия, достаточно быстро был введен в медицинскую и ветеринарную практику. Однако уже применение первых препаратов на основе МА для животных выявило наличие множества выраженных побочных эффектов, таких как комплекс кистозной гиперплазии эндометрия и пиометра [23, 41, 44, 55, 64], фиброаденоматоз и опухоли молочной железы [31, 37, 38, 45, 67], патологических изменений, типичных для сахарного диабета [53, 54], тромбозов [24] и др. В результате в США в 80-90 гг. МА был разрешен к применению только собакам и не одобрен для использования с целью поддержания анэструса у кошек [27].

В настоящее время МА-содержащие препараты применяют и в других странах в качестве контрацептивов для кошек. При этом большинство коммерчески доступных препаратов с МА в составе рекомендуют применять кошкам, с целью задержки эструса, как можно более короткие сроки [11, 12, 47, 56].

Из указанного выше следует, что при разработке схемы применения МА для кошек необходимо учитывать факт взаимосвязи и взаимозависимости трех основных параметров: разовой дозы, кратности и длительности использования. Нарушение любого параметра режима применения не гарантирует отсутствие негативных последствий не только для половой функции, но и для нейроэндокринной регуляции всего организма.

С этой точки зрения установленный в настоящем исследовании факт крайне глубокого подавления репродуктивной функции, а также реакции организма, возможно связанные с угнетением ГГА-оси,

при применении МА согласно инструкции в схеме длительного поддержания полового покоя в течение полутора лет (18 месяцев) не являются неожиданными.

В инструкции по применению ЛП СексКонтроль отмечается возможность применения повторного курса данного препарата («...курс применения не более 18 месяцев, повторение курса возможно после проявления у кошки нормального полового цикла»), из этого следует, что сам факт восстановления эстрального цикла у кошки в обозримые сроки сомнению разработчиком не подвергается. Однако нам в нашем исследовании в течение 24 месяцев не удалось зафиксировать у кошек восстановления полового цикла. Наблюдаемое нами клиническое состояние кошек вызывает сомнения по поводу самой возможности скорого восстановления полового цикла животных в будущем. Вызывает сомнение безопасность для организма кошки применение МА в рекомендуемых дозах согласно инструкции, и инструкция в этой части должна быть существенно переработана.

Отдельно необходимо рассмотреть применение МА кошкам с продолжительностью эстрального цикла 3...5...7...8 недель в случае, когда владелец использует данный препарат только с целью прерывания половой охоты. У таких животных продолжительность применения составит 6...8 дней ежемесячно, а доза 30...40 мг МА на кошку в месяц, вместо 5...10 мг/кошку по схеме задержки течки. Последствия приема МА в таких дозах при условии регулярного ежемесячного применения будут крайне негативными. Но никаких ограничений или предупреждений в инструкциях по применению по этому поводу также нет.

Данные, полученные в настоящей работе, в совокупности с приведенными выше сведениями из научной литературы указывают на необходимость проведения дополнительных исследований с целью внесения уточнений в инструкции рассматриваемой группы моногормональных препаратов на основе МА в части снижения максимально возможного срока их курсового применения в обозначенных дозах без ущерба для репродуктивного здоровья кошек, в отношении определения возможности и сроков для проведения повторного курса. Также необходимо прояснить возможность/невозможность ежемесячного применения МА-содержащих препаратов по схеме прерывания половой охоты в отношении часто циклирующих кошек (6...12 раз в год), чтобы определить длительность перерыва между приемами с целью сохранения репродуктивного здоровья животного. В предлагаемом в настоящее время виде информация, приводимая в инструкции по применению моногормональных препаратов, вводит в заблуждение потребителя в плане необоснованного ожидания быстрого восстановления репродуктивной функции и отсутствия негативных последствий для организма кошки после проведения продолжительного курса.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность кандидату биологических наук Скуратовской Ольге Дмитриевне и ветеринарному врачу Пархоменко Сергею Александровичу за ценные критические замечания, оказавшие помощь в подготовке настоящей публикации.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Библиография

1. Авданина, Д.А. Гормональная контрацепция для домашних животных / Д.А. Авданина, С.В. Лихотина, В.А. Андрияшина // Ветеринар. — 2006. — № 1. — С. 18-19.
2. Гриненко, Г.С. Изучение новых прогестагенных препаратов для регуляции половой функции сельскохозяйственных животных / Гриненко Г.С., Клиньский Ю.Д., Кадатский Г.М., Жирков Г.Ф., Панфилова Л.Ф. // Гормональное животноводство. — 1977. — № 3. — С. 146-161.
3. Зейналов, О.А. Безопасное и эффективное применение орального бигормонального препарата для длительной регуляции репродуктивной функции у кошек в условиях домашнего содержания / О.А. Зейналов, Е.Е. Белова, С.В. Мукасеев, Д.В. Белоглазов // Российский ветеринарный журнал. — 2020. — № 1. — С. 14-20.
4. Зейналов, О.А. Восстановление репродуктивной функции кошек после длительного применения орального бигормонального препарата СЕКС БАРЬЕР® / О.А. Зейналов, Е.Е. Белова, С.В. Мукасеев, Д.В. Белоглазов // Ветеринария. — 2021. — №3. — С. 43-49.
5. Зейналов, О.А. Исследование эффективности и безопасности бигормонального контрацептивного препарата в долгосрочном эксперименте / О.А. Зейналов, Е.Е. Белова, С.В. Мукасеев, Д.В. Белоглазов // Российский ветеринарный журнал. — 2019. — №3. — С. 12-20.
6. Зейналов, О.А. Новые гестагенные препараты для ветеринарии / О.А. Зейналов, В.А. Андрияшина, Д.А. Авданина // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. — 2005. — № 1. — С. 16-19.
7. Зейналов, О.А. Сравнительная характеристика моногормональных и бигормональных гестаген-содержащих препаратов для подавления поведенческих проявлений половой охоты у кошек / О.А. Зейналов, Т.С. Савинова, В.А. Андрияшина // Российский ветеринарный журнал. — 2017. — № 2. — С. 33-35.
8. Зейналов, О.А. Экспресс-оценка клинического статуса и метаболического профиля кошек при разных методах регуляции половой функции / О.А. Зейналов, Е.Е. Белова, С.В. Мукасеев, Д.В. Белоглазов // Современная ветеринарная медицина. — 2019. — №5. — С. 20-23.
9. Зейналов, О.А. Синтез и биологическая активность синтетических производных 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона / О.А. Зейналов, В.В. Ядерец, Т.С. Стыценок, М.А. Петросян, В.А. Андрияшина // Химико-фармацевтический журнал. — 2012. — №4. — С.7-10.
10. Инструкция по ветеринарному применению лекарственного препарата СЕКС БАРЬЕР® капли для кошек [Электронный ресурс]. — URL: <https://galen.vetrf.ru/files/40f7841e-cdca-417d-a482-1fafad23acea> (дата обращения: 28.03.2023).
11. Инструкция по ветеринарному применению лекарственного препарата FELIPIL® [Электронный ресурс]. — <https://www.med-vet.fr/medicament-felipil-p9-92> (дата обращения: 09.08.2023).
12. Инструкция по ветеринарному применению лекарственного препарата MEGEPIL® Chat [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.med-vet.fr/medicament-megepil-chat-p1083> (дата обращения: 09.08.2023).
13. Инструкция по ветеринарному применению лекарственного препарата Пиллкан 5 [Электронный ресурс]. — URL: [https://galen.vetrf.ru/#/registry/pharm/registry?page=1&f\\_name=Пиллкан%205.%2020](https://galen.vetrf.ru/#/registry/pharm/registry?page=1&f_name=Пиллкан%205.%2020) (дата обращения: 28.03.2023).
14. Инструкция по ветеринарному применению лекарственного препарата СексКонтроль капли [Электронный ресурс]. — URL: <https://galen.vetrf.ru/files/instruction/1c46943c-6267-4785-bc0b-0307be92b9f4> (дата обращения: 28.03.2023).
15. Инструкция по ветеринарному применению лекарственного препарата Стоп-интим® капли [Электронный ресурс]. — [https://galen.vetrf.ru/#/registry/pharm/registry?page=1&f\\_name=Стоп-интим%20капли](https://galen.vetrf.ru/#/registry/pharm/registry?page=1&f_name=Стоп-интим%20капли).
16. Инструкция по ветеринарному применению лекарственного препарата ЭК-5 [Электронный ресурс]. — URL: [https://galen.vetrf.ru/#/registry/pharm/registry?page=1&f\\_name=ЭК%205.%202023](https://galen.vetrf.ru/#/registry/pharm/registry?page=1&f_name=ЭК%205.%202023) (дата обращения: 28.03.2023).
17. Карева, Е.Н. Влияние структуры синтетических гестагенов на их связывающие свойства с рецепторами прогестерона эндометрия /

- Е.Н. Карева, Г.С. Гриненко, Н.Д. Гаспарян, Е.В. Овчинникова, О.С. Горенкова // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2006. — №4. — С. 36-38.
18. Ланцова, В.Б. Синдром реинантного яичника у кошек — отдаленное неблагоприятное последствие хирургической кастрации / В.Б. Ланцова // Российский ветеринарный журнал. — 2018. — №4. — С. 6-8.
19. Лорикян А.Г. Биохимические особенности секреции кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у больных шизофренией: дисс. канд.мед.наук 03.01.04: защищена 12.10.15: утв. 12.10.15 / Лорикян Ани Гагиковна. М., 2015. — 124 с.
20. Новые синтетические аналоги прогестерона: от поиска действующего начала (молекулы) до клинического применения (обзор собственных исследований) / О.А. Зейналов, В.А. Андришина, В.В. Ядерец // Химико-фармацевтический журнал. — 2022. — Т. 56. — № 2. — С. 3-12.
21. Нуралиева Н.Ф., Юкина М.Ю., Трошина Е.А. Вторичная надпочечниковая недостаточность — новые аспекты диагностики и лечения. — Доктор. Ру. — 2021. — № 20(2). — С. 51-59. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-51-59.
22. Особенности секреции кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у больных с первым психотическим эпизодом / Л.Н. Горобец, А.Г. Лорикян, Н.М. Кутузова // Социальная и клиническая психиатрия. — 2014. — Т. 24. — № 2. — С. 5-10.
23. Agudelo, C.F. Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in cats. A review. / C.F. Agudelo // Vet Q. — 2005. — No. 27. — pp. 173-182.
24. Barakat, R.R. Principles and Practice of Gynecologic Oncology / R.R. Barakat, M. Markman, M. Randall. — Lippincott Williams & Wilkins, 2009. — pp. 447-449.
25. Canetta, R. Megestrol acetate / R. Canetta, S. Florentine, H. Hunter, Lenaz L. // Cancer Treatment Reviews. — September 1983. No. 10 (3). — pp. 141-157.
26. Chastain, C.B. Adrenocortical suppression in cats given megestrol acetate / Chastain C.B., Graham C.L., Nichols C.E. // Am J Vet Res. — 1981 Dec. — No. 42(12). — pp. 2029-2035.
27. Concannon, P.W. Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dogs and cats / P.W. Concannon, V.N. Meyers-Wallen // J Am Vet Med Assoc. — 1991 Apr. — Vol. 1. — No. 198(7). — pp. 1214-1225.
28. Cuerda, C. Treatment with nandrolone decanoate and megestrol acetate in HIV-infected men / C. Cuerda, A. Zugasti, I. Bretón, M. Cambor, P. Miralles, P. García // Nutrition in Clinical Practice. — February 2005. — No. 20 (1). — pp. 93-97.
29. Delitala, A.P., Primary symptomatic adrenal insufficiency induced by megestrol acetate / A.P. Delitala, G. Fanciulli, M. Maioli, G. Piga, G. Delitala // Neth J Med. — 2013 Jan. — No. 71(1). — pp. 17-21. PMID: 23412818.
30. Demirel, M.A. Ovarian remnant syndrome and uterine stump pyometra in three queens / M.A. Demirel, D.B. Acar // J Feline Med Surg. — 2012. — No. 14(12). — pp. 913-918.
31. Enginler, S.O. The effects of progesterone hormone applications used for suppression of estrus on mammary glands in queens / S.O. Enginler, A. Senunver // Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi. — 2011. — No. 17. — pp. 277-284.
32. Farrar, D.J. Megestrol acetate: promises and pitfalls / D.J. Farrar // AIDS Patient Care and STDs. — March 1999. — No. 13 (3). — pp. 149-152.
33. Fettman, M.J. Effects of neutering on bodyweight, metabolic rate and glucose tolerance of domestic cats / M.J. Fettman, C.A. Stanton, L.L. Banks, Hamar D.W., D.E. Johnson, R.L. Hegstad, S. Johnston // Res. Vet. Sci. — 1997. — No. 62. — pp. 131-136.
34. Geller, J. Megestrol acetate plus low-dose estrogen in the management of advanced prostatic carcinoma // The Urologic Clinics of North America. — February 1991. — No. 18 (1). — pp. 83-91.
35. Geller, J. Acute therapy with megestrol acetate decreases nuclear and cytosol androgen receptors in human BPH tissue. — Geller J., Albert J., Geller S. — The Prostate. — 1982. — No. 3 (1). — pp. 11-15.
36. Gosselin, Y. The use of megestrol acetate in some feline dermatological problems / Y. Gosselin, A. Chalifoux, M. Papageorges // Can Vet J. — 1981 Dec. — No. 22(12). — pp. 382-384. PMID: 7337916; PMCID: PMC1790016.
37. Hayden, D.W. Morphologic changes in the mammary gland of megestrol acetate treated and untreated cats: a retrospective study / D.W. Hayden, D.M. Barnes, K.H. Johnson // Vet Pathol. — 1989. — No. 26. — pp. 104-113.
38. Hayden D.W., Feline mammary hypertrophy/fibroadenoma complex: clinical and hormonal aspects / D.W. Hayden, S.D. Johnston, D.T. Kiang et al. // Am J Vet Res — 1981. — No. 42. — pp. 1699-1703.
39. Houdeshell, J.W. Megestrol acetate for control of estrus in the cat / J.W. Houdeshell P.W. Hennessey // Vet Med Small Anim Clin. — 1977 Jun. — No. 72(6). — pp. 1013-107. PMID: 586070.
40. Howell, M.P. Effects of genetically altered brain glucocorticoid receptor action on behavior and adrenal axis regulation in mice / M.P. Howell, L.J. Muglia // Front. Neuroendocrinol. — 2006. — Vol. 27. — No. 3. — pp. 275-284.
41. Kamstock, D.A. Cystic endometrial hyperplasia in cats: pathogenesis and implications for feline population control / D.A. Kamstock, T.J. Rosol // J Feline Med Surg. — 2008. — No. 10(5). — pp. 452-462.
42. Kutzler, M. Non-surgical methods of contraception and sterilization / M. Kutzler, A. Wood // Theriogenology. — 2006. — No. 66. — pp. 514-525.
43. Loprinzi, C.L. Phase III evaluation of 4 doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia / C.L. Loprinzi, A.M. Bernath, D.J. Schaid, J.A. Malliard, L.M. Athmann, J.C. Michalak, et al. // Oncology. — October 1994. — 51 Suppl 1. — pp. 2-7.
44. Lucas, S.S. Pyometra in Dogs and Cats: Review of 103 cases / S.S. Lucas, A.L. Lima de Oliveira, J.E. Wallau // Revista da Faculdade de Zootecnia, Veterinaria e Agronomia Uruguiana. — 2000. — No. 7. — pp. 99-103.
45. MacDougall, L.D. Mammary fibroadenomatous hyperplasia in a young cat attributed to treatment with megestrol acetate / L.D. MacDougall // Can Vet J. — 2003. — No. 44. — pp. 227-229.
46. Mansfield, P.D. The effects of megestrol acetate treatment on plasma glucose concentration and insulin response to glucose administration in cats / P.D. Mansfield, R.J. Kempainen, J.L. Sartin // J Am Anim Hosp Assoc. — 1986. — No. 22. — pp. 515-518.
47. Megestrol acetate: product profile end position paper (Feb.2009) [Электронный ресурс]. — URL: <http://stray-afp.org/wp-content/uploads/2012/07/Megestrol-Acetate-Product-Profile-and-Position-Paper.pdf> (Дата обращения 09.08.2023).
48. Mehta, K. Megace Mystery: A Case of Central Adrenal Insufficiency [Электронный ресурс]. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26770843/> (Дата обращения 20.08.2023).
49. Middleton, D.J. Suppression of cortisol responses to exogenous adrenocorticotrophic hormone, and the occurrence of side effects attributable to glucocorticoid excess, in cats during therapy with megestrol acetate and prednisolone / D.J. Middleton, A.D. Watson, C.J. Howe, I.D. Catterson // Can J Vet Res. — 1987 Jan. — No. 51(1). — pp. 60-65.
50. Nguyen, P.G. Effects of dietary fat and energy on body weight and composition after gonadectomy in cats / P.G. Nguyen, H.J. Dumon, B.S. Siliart, L.J. Martin, R. Sergheraert, V.C. Biourge // Am. J. Vet. Res. — 2004. — No. 65. — pp. 1708-1713.
51. O'Dair, H.A. Focal and generalized alopecia / O'Dair H.A., Foster A.P. // Vet Clin North Am Small Anim Pract. — 1995 Jul. — No. 25(4). — pp. 851-870.
52. Oen, E.O. The oral administration of megestrol acetate to postpone oestrus in cats / Oen E.O. // Nordisk Veterinaermedicin. — 1977. — No. 29. — pp. 287-291.
53. Peterson, M.E. Effects of megestrol acetate on glucose tolerance and growth hormone secretion in the cat / M.E. Peterson // Res Vet Sci. — 1987. — No. 42(3). — pp. 354-357.
54. Pukay, B.P. A hyperglycemia-glucosuria syndrome in cats following megestrol acetate therapy / B.P. Pukay // Can Vet J. — 1979. — No. 20. — pp. 117.
55. Reine, N.J. Cystic endometrial hyperplasia and pyometra in cats treated with megestrol acetate / N.J. Reine, E.C. Feldman, R.W. Nelson, et al. // J Am Vet Med Assoc. — 1987. — No. 191(3). — pp. 299-304.
56. Resume des caracteristiques du produit Megecat [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=MEGECAT> (дата обращения: 09.08.2023).
57. Romagnoli, S., Concannon, P. W. Clinical Use of Progestine in Bitches and Queens: A review. [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.ivis.org/library/recent-advances-small-animal-reproduction/clinical-use-of-progestins-bitches-and-queens-a> (дата обращения: 28.03.2023).
58. Romatowski, J. Use of megestrol acetate in cats / J. Romatowski // Journal of the American Veterinary Medical Association. — 1989. — No. 194. — pp. 700-702.
59. Russians are world's biggest cat lovers [Электронный ресурс]. — URL: [https://www.rbth.com/news/2017/04/11/russians-are-worlds-biggest-cat-lovers\\_739937](https://www.rbth.com/news/2017/04/11/russians-are-worlds-biggest-cat-lovers_739937) (дата обращения: 28.03.2023).
60. Schacter, L.P. Overview of hormonal therapy in advanced breast cancer / L.P. Schacter, M. Rozenzweig, R. Canetta, S. Kelley, C. Nicaise, L. Smaldone // Seminars in Oncology. — December 1990. — No. 17 (6 Suppl 9). — pp. 38-46.
61. Schindler, A.E. Pharmacology of Progestogens / A.E. Schindler // Progestogens in Obstetrics and Gynecology. — 2015. — No. 4. — pp. 33-40.
62. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas. 2008 Sep-Oct;61(1-2):171-80. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.11.013. PMID: 19434889.
63. Schumacher, M. Rapid membrane effects of steroid hormones: an emerging concept in neuroendocrinology / M. Schumacher // Trends Neurosci. — 1990. — Vol. 13. — pp. 359-362.
64. Stubbs, W.P. Megestrol acetate-induced endometrial hyperplasia in cats / W.P. Stubbs, M.S. Bloomberg, S.L. Scruggs // Vet Pathol. — 1988. — No. 25(1). — pp. 45-51.
65. Tejani, S. Davis's Pocket Clinical Drug Reference / S. Tejani, C Sanoski // F.A. Davis. 16 March 2009. — pp. 167-186.
66. Tisell, L.E. Androgenic properties and adrenal depressant activity of megestrol acetate observed in castrated male rats / L.E. Tisell, H. Salander // Acta Endocrinologica. — February 1975. — 78 (2). — 316-324.
67. Tomlinson, M.J. Feline mammary carcinoma: a retrospective evaluation of 17 cases / M.J. Tomlinson, L. Barteaux, L.E. Ferns et al. // Can Vet J. — 1984. — No. 25. — pp. 435-439.
68. Willemse, P.H. A randomized comparison of megestrol acetate (MA) and medroxyprogesterone acetate (MPA) in patients with advanced breast cancer / P.H. Willemse, E. van der Ploeg, D.T. Sleijfer, T. Tjabbes, H. van Veelen // European Journal of Cancer. — March 1990. — No. 26 (3). — pp. 337-343.
69. Wirfs, M.J. The APRN's Complete Guide to Prescribing Pediatric Drug Therapy 2 / M.J. Wirfs. — Springer Publishing Company, 26 July 2017. — pp. 18-22.