

Для цитирования: С.В. Мукасева Оценка переносимости антигельминтного препарата Supramil® таблетки собаками и кошками / Мукасева С.В., Зейналов О.А. // Российский ветеринарный журнал. — 2023. — № 3 — С. 39–49. DOI 10.32416/2500-4379-2023-3-39-49
 For citation: Mukaseev S.V., Zeinalov O.A., Tolerance study of anthelmintic drug Supramil® tablets in dogs and cats, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2023, No. 3, pp. 39–49. DOI 10.32416/2500-4379-2023-3-39-49

УДК 619: 616.995.1: 615
 DOI 10.32416/2500-4379-2023-3-39-49
 RAR

Оценка переносимости антигельминтного препарата Supramil® таблетки собаками и кошками

С.В. Мукасева¹, кандидат ветеринарных наук, ведущий ветеринарный врач (mukaseev@aspect-ag.com);
О.А. Зейналов², кандидат биологических наук, главный специалист по науке

¹ ООО «АГ «Аспект» (117246, г. Москва, Научный проезд д. 20 стр. 3, пом. 6).

² ООО «НПК «СКИФФ» (117246, г. Москва, Научный проезд д. 20, стр. 3, эт. 2, пом. 204).

В эксперименте на 30 собаках и 30 кошках разного возраста изучено влияние лекарственного препарата Supramil® таблетки в двукратно и трехкратно повышенной дозах на клиническое состояние, морфологические и биохимические показатели крови. Препарат собакам и щенкам вводили индивидуально перорально в двукратной (5,0 мг/кг по R-празиквантелу и 1,0 мг/кг по милбемицину оксиму) и трехкратной (7,5 мг/кг по R-празиквантелу и 1,5 мг/кг по милбемицину оксиму) терапевтической дозах ежедневно в течение 7 суток с интервалом 24 ч. Кошкам и котят препарат вводили индивидуально перорально в двукратной (5,0 мг/кг по R-празиквантелу и 4,0 мг/кг по милбемицину оксиму) и трехкратной (7,5 мг/кг по R-празиквантелу и 6,0 мг/кг по милбемицину оксиму) терапевтической дозах ежедневно в течение 7 суток с интервалом 24 ч. В течение всего периода исследования вели наблюдение за клиническим состоянием животных и их поведением. До введения препарата, на 8-е и 15-е сутки после последнего введения отбирали пробы крови для общеклинического и биохимического анализа. Результаты наблюдений за общим состоянием и поведением целевых животных, данные определения клинических и гематологических показателей свидетельствуют о хорошей переносимости препарата в повышенных дозах.

Ключевые слова: Supramil® таблетки, R-празиквантел, милбемицин оксим, переносимость, собаки, щенки, кошки, котята, клинические показатели, гематологические показатели (ОАК, БАК), безопасность.

Tolerance study of anthelmintic drug Supramil® tablets in dogs and cats

S.V. Mukaseev¹, PhD in Veterinary Sciences, Leading veterinarian (Mukaseev@aspect-ag.com);
O.A. Zeinalov², PhD in Biological Sciences, Chief Science Specialist

¹ LLC «AG «Aspect» (room 6, p. 3, 20, Nauchny proezd, Moscow, RF, 117246).

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

In an experiment on 30 dogs and 30 cats of different ages, the effect of the drug Supramil® tablets in twice and three times increased doses on the clinical condition, morphological and biochemical parameters of blood was studied. The drug was administered to dogs and puppies individually orally in two-fold (5.0 mg/kg for R-praziquantel and 1.0 mg/kg for milbemycin oxime) and three-fold (7.5 mg/kg for R-praziquantel and 1.5 mg/kg for milbemycin oxime) therapeutic doses daily for 7 days with an interval of 24 hours. The drug was administered individually to cats and kittens orally in two-fold (5.0 mg/kg for R-praziquantel and 4.0 mg/kg for milbemycin oxime) and three-fold (7.5 mg/kg for R-praziquantel and 6.0 mg/kg for milbemycin oxime) therapeutic doses daily for 7 days with an interval of 24 hours. During the entire study period, the clinical condition of the animals and their behavior were monitored. Before administration of the drug, on the 8th and 15th days after the last administration, blood samples were taken for cbc and biochemical blood test. The results of observations of the clinical condition and behavior of the target animals, data on the determination of clinical and hematological parameters indicate good tolerability of the drug in high doses.

Keywords: Supramil® tablets, R-praziquantel, milbemycin oxime, tolerability, dogs, puppies, cats, kittens, clinical parameters, cbc blood test, biochemical blood test, safety.

Препарат разработан и выведен на рынок при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере.

Сокращения: АЛАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза, БАК — биохимический анализ крови, ДВ — действующее вещество, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МДЖ — мелкие домашние животные, МТ — масса тела, ОАК — общий анализ крови, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Введение

Нематодозы, цестодозы и смешанные инвазии у кошек и собак остаются значимой проблемой для ветеринарных врачей и владельцев животных [1...3, 9, 11]. Основным мероприятием в лечении и профилактике гельминтозов МДЖ до настоящего времени является дегельминтизация. Однако, как показывает практика применения представленных на российском ветеринарном рынке антигельминтиков, не все они одинаково эффективны и безопасны для здоровья животных-компаньонов.

Поэтому разработка, токсикологическая и клиническая оценка, а также внедрение в практическую ветеринарию новых эффективных и безопасных средств лечения и профилактики гельминтозов домашних плотоядных сегодня в полной мере сохраняют свою актуальность.

Для решения этой задачи специалистами научно-внедренческого предприятия «Астрафарм» и научно-производственной компании «СКИФФ» [8] разработан новый лекарственный препарат для собак и кошек Supramil® таблетки, содержащий в качестве ДВ комбинацию R-празиквантела и мильбемицина оксима, предназначенный для лечения кишечных гельминтозов у собак и кошек, а также для профилактики дирофиляриоза.

R-празиквантел — один из 2-х оптических изомеров празиквантела, широко применяемого в составе коммерческих антигельминтных препаратов в виде рацемической смеси [12, 13, 17]. Появление целого ряда работ по исследованию свойств R-празиквантела, в которых представлены убедительные доказательства, что именно эта форма является активной составляющей рацемата, включающего R- и S- изомеры в соотношении 1:1, и определяет до 90 % его цестодоцидной активности, позволило исследователям прийти к заключению о предпочтительном применении празиквантела в виде R-энантиомера в связи с возможностью примерно двукратного снижения дозы ДВ [14, 15, 18...21]. Однако до настоящего времени медицина не располагает коммерческими антигельминтиками на основе R-празиквантела.

Что касается применения в ветеринарии, то в 2015 г. была предложена и защищена патентом РФ [7] жидкая форма антигельминтика для теплокровных, на основе которой создан первый комбинированный препарат для собак и кошек, являющийся на сегодняшний день единственным в мире ветеринарным антигельминтиком с R-празиквантелом. При этом наличие в составе препарата активного изомера вместо рацемата, традиционно применяемого в антигельминтиках, позволило значительно снизить дозу ДВ с сохранением высокой цестодоцидной эффективности препарата [4, 5, 10].

Мильбемицина оксим — соединение, относящееся к группе макроциклических лактонов, является продуктом ферментативной деятельности *Streptomyces hygroscopicus var. aureolacrimosus*. Активен в отношении личинок и имаго нематод, паразитирующих в желудочно-кишечном тракте кошек и собак, а также микрофилярий *D. immitis* и *D. repens*.

Импортные антигельминтики Мильбемакс (Elanco Europe Ltd, Великобритания), и Милпразон (KRKA, Словения), содержащие празиквантел и мильбемицина оксим показывают высокую эффективность в отношении нематод и цестод живот-

ных-компаньонов. Определенными недостатками данных препаратов являются принадлежность к III классу опасности (вещества умеренно опасные), а также использование, как и других ветеринарных антигельминтиках рацемического празиквантела, в общепринятой дозе 5 мг/кг.

Использование активного энантиомера празиквантела в составе препарата Supramil® таблетки вместо рацемата позволило вдвое снизить его дозировку при сохранении 100%-й цестодоцидной эффективности при разовом применении, а также существенно повысить безопасность нового антигельминтика до IV класса опасности (вещества малоопасные) по ГОСТ 12.1.007-76 [6] по сравнению с его ближайшими зарубежными аналогами.

Обязательный этап разработки ветеринарного препарата — оценка его переносимости целевыми видами животных при многократном введении в повышенных дозах для выявления совокупности функциональных и/или морфологических нарушений, возникающих после длительного применения испытуемого лекарственного средства и при его передозировке, а также возможного отдаленного действия.

Цель исследования

Изучить переносимость лекарственного препарата Supramil® таблетки при применении целевым видам животным — собакам и кошкам разных возрастных групп в повышенных дозах.

Материалы и методы

Исследование переносимости лекарственного препарата Supramil® таблетки проводили на клинически здоровых беспородных кошках и собаках в условиях приюта для безнадзорных животных в период с марта по апрель 2019 г. В эксперимент было включено 15 собак обоего пола в возрасте от 1 года до 2 лет, массой 12...27 кг; 15 щенков обоего пола в возрасте 3...6 месяцев, массой 6...12 кг, 15 кошек обоего пола в возрасте от 1 года до 2 лет, массой 3...4 кг и 15 котят обоего пола в возрасте 3...6 месяцев, массой 1...2 кг. Отобранные группы животных до начала эксперимента были помещены на 7 дней в групповые вольеры для адаптации. Животных кормили 2 раза в сутки в соответствии с их видом и возрастом полнорационными промышленными кормами. Поение осуществлялось ad libitum водопроводной водой.

Из 15 животных, относящихся к одному виду и возрастной группе, случайным образом формировали 2 опытные и 1 контрольную группу, по 5 голов

в каждой, используя в качестве критерия массу тела, так, чтобы индивидуальная масса животных не отличалась более чем на 20 % от среднего для группы значения.

Каждому животному, включенному в исследование, предварительно был имплантирован микрочип, позволяющий однозначно идентифицировать животное. Считывание уникального номера микрочипа осуществлялось посредством радиочастотной идентификации специальным сканером.

Согласно инструкции Supramil® таблетки применяются перорально, однократно, с профилактической и лечебной целью при заболеваниях, вызванных цестодами или нематодами, а также при смешанных нематодозно-цестодозных инвазиях.

Supramil® таблетки выпускают в пяти модификациях, различающихся содержанием ДВ в таблетке:

№1 — «Supramil® таблетки для щенков и собак массой до 5 кг», масса таблетки 103 мг; содержание R-празиквантела — 6,25 мг, мильбемицина оксима — 1,25 мг, 1 таблетка — на 2,5 кг МТ.

№2 — «Supramil® таблетки для щенков и собак массой до 20 кг», масса таблетки 103 мг; содержание R-празиквантела — 25,0 мг, мильбемицина оксима — 5,0 мг, 1 таблетка — на 10,0 кг МТ.

№3 — «Supramil® таблетки для собак массой от 20 до 50 кг», масса таблетки 309 мг; содержание R-празиквантела — 62,5 мг, мильбемицина оксима — 12,5 мг, 1 таблетка — на 25,0 кг МТ.

№4 — «Supramil® таблетки для котят и кошек массой до 2 кг», масса таблетки 103 мг; содержание R-празиквантела — 2,5 мг, мильбемицина оксима — 2,0 мг; 1 таблетка — на 1 кг МТ

№5 — «Supramil® таблетки для кошек массой от 2 кг», масса таблетки 103 мг; содержание

1. Схема исследования переносимости препарата Supramil® таблетки на целевых животных Design of an experiment to study Supramil® tablets tolerance in target animals

Показатель	Опытная группа 1	Опытная группа 2	Контроль
Собаки			
Количество животных	5	5	5
Путь введения	per os	per os	per os
Режим введения	1 раз в день 7 дней	1 раз в день 7 дней	1 раз в день 7 дней
Доза препарата	2 таб./25 кг	3 таб./25 кг	Плацебо 2 таб./25 кг
Доза по ДВ	R-празиквантел 5,0 мг/кг мильбемицина оксим 1,0 мг/кг	R-празиквантел 7,5 мг/кг мильбемицина оксим 1,5 мг/кг	-
Щенки			
Количество животных	5	5	5
Путь введения	per os	per os	per os
Режим введения	1 раз в день 7 дней	1 раз в день 7 дней	1 раз в день 7 дней
Доза препарата	2 таб./10 кг	3 таб./10 кг	Плацебо 2 таб./10 кг
Доза по ДВ	R-празиквантел 5,0 мг/кг мильбемицина оксим 1,0 мг/кг	R-празиквантел 7,5 мг/кг мильбемицина оксим 1,5 мг/кг	-
Кошки			
Количество животных	5	5	5
Путь введения	per os	per os	per os
Режим введения	1 раз в день 7 дней	1 раз в день 7 дней	1 раз в день 7 дней
Доза препарата	2 таб./4 кг	3 таб./4 кг	Плацебо 2 таб./4 кг
Доза по ДВ	R-празиквантел 5,0 мг/кг мильбемицина оксим 4,0 мг/кг	R-празиквантел 7,5 мг/кг мильбемицина оксим 6,0 мг/кг	-
Котята			
Количество животных	5	5	5
Путь введения	per os	per os	per os
Режим введения	1 раз в день 7 дней	1 раз в день 7 дней	1 раз в день 7 дней
Доза препарата	2 таб./1 кг	3 таб./1 кг	Плацебо 2 таб./1 кг
Доза по ДВ	R-празиквантел 5,0 мг/кг мильбемицина оксим 4,0 мг/кг	R-празиквантел 7,5 мг/кг мильбемицина оксим 6,0 мг/кг	-

R-празиквантела — 10,0 мг, мильбемицина оксима — 8,0 мг, 1 таблетка — на 4,0 кг МТ;

Таблетки Supramil® покрыты пленочной оболочкой, включающей добавку со вкусом говядины, что позволяет повысить привлекательность таблетки для животных, маскирует вкус и запах ДВ и облегчает проглатывание.

Препарат применяли перорально, индивидуально, один раз в день, в утреннее кормление с небольшим количеством корма, в течение 7 суток в дозах, указанных в таблице 1. В среднем животные, относящиеся к опытным группам 1, во всех случаях получали препарат в дозе по ДВ, вдвое превышающей указанную в инструкции, а для животных из опытных групп 2 она была в 3 раза больше рекомендуемой разработчиком.

В течение всего периода исследования вели ежесуточное наблюдение за клиническим состоянием животных и их поведением. Клиническое состояние оценивали в 1-е (до дачи препарата), 8-е и 15-е сутки. Оценка включала в себя взвешивание животных, измерение температуры тела (ректально, с помощью электронного термометра), определение артериального пульса методом пальпации плечевой артерии и частоты дыхания по движению грудной клетки и живота находящихся в покое животных.

В те же дни (утром, до кормления) с помощью вакуумной системы для взятия крови Improvacuter (Германия) брали пробы крови из *v. cephalica antibrachii* для общеклинического и биохимического анализа. При этом вечером дня перед взятием проб крови животных не кормили, чтобы исключить возможность искажения результатов общеклинических и биохимических показателей крови. Доступ к воде при этом не ограничивали.

Пробирки с венозной кровью помещали в термоконтейнер с хладагентом и доставляли в лабораторию с соблюдением температурного режима 2...8 °С.

Пробы крови для общего клинического анализа отбирали в пробирки с КЗ-ЭДТА, в количестве 1,0...1,5 мл. Общий анализ крови животных проводился в Независимой ветеринарной лаборатории «Шанс-Био» на автоматическом ветеринарном гематологическом анализаторе МЕК 6550 (Nihon Kohden, Япония). При подсчете лейкограммы мазки крови окрашивали по Май-Грюнвальду; микроскопию окрашенных мазков проводили на оборудовании Meiji Techno, Nikon (Япония) при увеличении ($\times 1000$), с иммерсией.

Пробы крови для биохимического анализа (1,5...2,0 мл) отбирали в пробирку с активатором свертывания. Биохимический анализ крови животных проводили в той же лаборатории на биохимическом анализаторе AU 480 (Beckman Coulter, США). Определяемые показатели: билирубины (фракционно), АсАТ, АлАТ, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, ЩФ, альфа-амилаза, глюкоза и ЛДГ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Student 200», значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате ежедневного наблюдения за поведением животных в течение всего экспериментального периода было установлено, что животные опытных групп потребляли корм и воду в тех же количествах, что и животные контрольных групп, были активны, не проявляли признаков беспокойства или вялости; состояние шерстного покрова и видимых слизистых оболочек у всех подопытных животных было удовлетворительным и не изменялось в ходе эксперимента.

Динамика МТ у щенков и котят является важным показателем, который отражает рост и развитие организма. Статистически значимых различий между группами в приросте МТ животных ни через 8, ни через 15 суток после введения препарата не установлено. Другие клинические показатели за период эксперимента полностью соответствовали физиологической норме во всех исследуемых группах. Температура тела, частота пульса и дыхания у подопытных щенков и котят характеризовали их как интенсивно растущих и жизнеспособных особей.

В целом, полученные на этом этапе эксперимента результаты свидетельствуют об отсутствии негативного влияния препарата в повышенных дозах на клинические показатели целевых животных всех возрастных групп.

При оценке результатов морфологического анализа крови животных установлено, что количество эритроцитов, лейкоцитов и концентрация гемоглобина у животных опытных и контрольных групп статистически не различались и находились в пределах физиологической нормы как до начала опыта, так через 8 и 15 суток после начала применения препарата.

Анализ лейкограммы собак, представленный в таблице 2, свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий между 1-й и 2-й опытными группами, а также между опытными группами и контролем во все дни исследования и практически по всем показателям, кроме количества палочкоядерных нейтрофилов, которое увеличивалось к 15-му дню у собак 2-й группы по сравнению с контролем. В связи с отсутствием статистически значимых изменений по другим маркерам бактериального воспаления, данное отклонение признано нами не имеющим клинического значения и, в частности, может быть связано с реакцией организма животных на высокую антигенную нагрузку в межсезонье.

При анализе результатов лейкограммы кошек, приведенных в таблице 3, отмечается повышение

2. Влияние лекарственного препарата Supramil® таблетки на лейкограмму собак Effect of the Supramil® tablets on the leukogram of dogs

Показатель, %	Контроль n=5	1-я группа, 2ТД n=5	2-я группа, 3ТД n=5
1-е сутки (до введения препарата)			
Палочкоядерные нейтрофилы	1,80±1,30	1,60±1,14	1,60±1,52
Сегментоядерные нейтрофилы	51,20±5,58#	51,20±6,26#	52,8±11,80#
Эозинофилы	9,00±2,74	19,40±4,16	17,40±6,02
Моноциты	0,80±0,45#	1,20±0,84#	2,60±2,30
Базофилы	0,00	0,00	0,00
Лимфоциты	37,20±6,30#	26,60±3,36	25,60±7,54
8-е сутки			
Палочкоядерные нейтрофилы	1,20±0,84	0,60±0,55	0,00
Сегментоядерные нейтрофилы	52,60±7,76#	61,40±6,88	54,2±11,32#
Эозинофилы	10,60±4,33	13,20±3,11	14,00±8,00
Моноциты	2,40±1,82	3,00±1,00	2,60±1,82
Базофилы	0,00	0,00	0,00
Лимфоциты	33,20±7,79	21,80±5,17	30,00±9,51
15-е сутки			
Палочкоядерные нейтрофилы	3,20±1,09	5,6±3,65#	6,20±1,30*#
Сегментоядерные нейтрофилы	55,60±3,51#	57,6±11,35#	50,40±6,19#
Эозинофилы	8,40±2,97	9,40±3,13	10,00±2,34
Моноциты	4,40±1,95	7,20±2,95	4,40±2,07
Базофилы	0,00	0,00	0,00
Лимфоциты	28,40±3,20	20,20±9,88	29,00±4,3

* $p < 0,05$ — разница между опытной и контрольной группой значима, # — значения, выходящие за границы референтного интервала; 2ТД — двукратная терапевтическая доза, 3ТД — трехкратная терапевтическая доза

3. Влияние лекарственного препарата Supramil® таблетки на лейкограмму кошек Effect of the Supramil® tablets on the leukogram of cats

Показатель, %	Контроль n=5	1-я группа, 2ТД n=5	2-я группа, 3ТД n=5
1-е сутки (до введения препарата)			
Палочкоядерные нейтрофилы	0	0,6±1,34	0
Сегментоядерные нейтрофилы	67,4±7,8	68,4±6,11	53,6±7,67
Эозинофилы	5,0±3,39	8,4±4,67#	6,4±2,07
Моноциты	3,4±2,19	1,8±2,49	3,0±1,6
Базофилы	0	0	0
Лимфоциты	24,2±8,87	20,8±4,87#	37,0±6,04
8-е сутки			
Палочкоядерные нейтрофилы	1,4±0,89	0,2±0,45	0
Сегментоядерные нейтрофилы	54,0±9,87	59,0±7,84	64,8±11,8
Эозинофилы	3,8±2,59	7,2±3,9#	4,6±2,07
Моноциты	0,6±0,89	1,4±0,55	1,8±0,84
Базофилы	0	0	0
Лимфоциты	40,2±10,06	31,2±5,76	28,8±12,46
15-е сутки			
Палочкоядерные нейтрофилы	2,2±1,48	2,8±0,84	1,4±1,14
Сегментоядерные нейтрофилы	40,8±4,87	52,0±11,42	50,2±13,93
Эозинофилы	2,6±2,19	5,4±0,89	4,0±2,91
Моноциты	5,0±1,73#	4,6±2,41#	3,6±2,07
Базофилы	0	0	0
Лимфоциты	49,4±5,13	35,2±10,06	40,8±13,03

— значения, выходящие за границы референтного интервала; 2ТД — двукратная терапевтическая доза, 3ТД — трехкратная терапевтическая доза

4. Влияние лекарственного препарата Supramil® таблетки на биохимические показатели крови собак Effect of the Supramil® tablets on the biochemical parameters of the dog's blood

Показатель	Контроль n=5	1-я группа, 2ТД n=5	2-я группа, 3ТД n=5
1-е сутки (до введения препарата)			
Билирубин общий, мкмоль/л	2,48±0,44	2,1±0,51	2,36±0,66
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,24±0,17	0,2±0,2	0,12±0,08
АсАТ, Ед/л	35±7,38	44±12,25#	34,2±14,39
АлАТ, Ед/л	33,2±13,9	34,4±10,45	45,8±17,43
Мочевина, ммоль/л	6,04±1,24	5,12±1,05	6,3±2,09
Креатинин, мкмоль/л	88,8±12,48	75,8±25,16	75,8±17,63
Общий белок, г/л	70,4±5,94	67,8±7,12	78,8±3,03#
Альбумин, г/л	35,6±1,95	30,8±2,49	37,4±3,65
ЩФ, Ед/л	39,0±22,91	53,4±52,25	83,8±36,74#
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	1013±318,1	937,2±357,71	970,8±202,54
Глюкоза, ммоль/л	364±0,6	3,4±0,66	3,68±0,45
ЛДГ, Ед/л	109,8±82,2	73,8±36,44	70,0±33,65
8-е сутки			
Показатель	Контроль n=5	1-я группа, 2ТД n=5	2-я группа, 3ТД n=5
Билирубин общий, мкмоль/л	2,94±1,03	2,06±0,32	1,98±0,38
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,46±0,19	0,22±0,16	0,3±0,16
АсАТ, Ед/л	31,4±3,65	26,0±1,41	27,6±5,32
АлАТ, Ед/л	31,4±15,04	59,8±22,6	52,4±31,28
Мочевина, ммоль/л	5,04±1,56	7,46±2,5	8,98±3,27
Креатинин, мкмоль/л	82,8±16,24	73,8±14,7	70,6±11,7
Общий белок, г/л	63,0±3,39	61,8±3,27	68,0±4,18
Альбумин, г/л	31,4±2,3	27,2±1,48	29,4±0,55
ЩФ, Ед/л	34,0±16,69	85,2±45,1#	93,2±28,28#
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	813±184,49	960,4±334,18	832,6±390,78
Глюкоза, ммоль/л	3,42±0,44	3,94±0,3	4,28±0,34
ЛДГ, Ед/л	141±100,16	38,8±11,28	70,0±64,72
15-е сутки			
Показатель	Контроль n=5	1-я группа, 2ТД n=5	2-я группа, 3ТД n=5
Билирубин общий, мкмоль/л	3,58±0,7	2,62±0,43	2,84±0,81
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,66±0,25	0,44±0,05	0,4±0,14
АсАТ, Ед/л	32,6±10,38	53,4±21,87#	35,8±6,26
АлАТ, Ед/л	31,2±9,28	60±17,65#	67,8±12,68* #
Мочевина, ммоль/л	6,26±0,56	7,28±2,27	12,62±4,84
Креатинин, мкмоль/л	87,8±18,31	77,0±19,94	103,8±23,29
Общий белок, г/л	69,2±8,58	64,4±3,51	70,0±3,94
Альбумин, г/л	32,4±1,95	30,6±2,07	32,4±0,89
ЩФ, Ед/л	47,0±34,93	84,6±60,26#	106,0±46,11#
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	963,8±227,2	1031,4±379,8	892,8±346,2
Глюкоза, ммоль/л	3,46±0,5	3,52±0,26	2,88±0,56
ЛДГ, Ед/л	126±57,28	132,4±71,73	133,2±67,93

* $p < 0,05$ — разница между данной и контрольной группой значима, # — значения, выходящие за границы референтного интервала; 2ТД — двукратная терапевтическая доза, 3ТД — трехкратная терапевтическая доза

5. Влияние лекарственного препарата Supramil® таблетки на биохимические показатели крови щенков Effect of the Supramil® tablets on the biochemical parameters of the puppy's blood

Показатель	Контроль n=5	1-я группа, 2ТД n=5	2-я группа, 3ТД n=5
1-е сутки (до введения препарата)			
Билирубин общий, мкмоль/л	2,64±0,99	1,78±0,29	2,48±0,73
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,40±0,14	0,24±0,09	0,42±0,37
АсАТ, Ед/л	53,00±4,36	39,60±15,82	48,20±9,52
АлАТ, Ед/л	42,80±8,87	24,40±3,51	38,00±3,46
Мочевина, ммоль/л	6,28±1,78	5,62±1,68	4,50±1,29
Креатинин, мкмоль/л	75,80±10,92	68,40±21,03	83,00±14,78
Общий белок, г/л	66,20±3,03#	65,80±8,14#	64,40±2,41#
Альбумин, г/л	36,20±2,17	30,20±2,28	35,20±0,84
ЩФ, Ед/л	72,20±90,36	112,20±59,85	94,20±34,10
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	795,00±175,87	904,00±170,35	911,40±125,86
Глюкоза, ммоль/л	3,58±0,48	3,62±0,65	4,26±0,74
ЛДГ, Ед/л	55,80±10,50	212,40±112,00	64,40±10,21
8-е сутки			
Билирубин общий, мкмоль/л	3,00±0,95	2,14±0,56	1,92±0,29
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,46±0,19	0,32±0,18	0,34±0,09
АсАТ, Ед/л	32,60±5,81	36,60±10,90	30,40±7,78
АлАТ, Ед/л	29,80±16,66	23,60±3,05	91,60±12,4
Мочевина, ммоль/л	3,96±0,90	5,86±0,95	7,45±2,46
Креатинин, мкмоль/л	71,00±12,41	66,20±17,34	82,60±21,14
Общий белок, г/л	58,40±3,97#	61,60±7,06#	57,80±3,27#
Альбумин, г/л	32,10±2,59	27,20±2,17	29,80±2,68
ЩФ, Ед/л	66,40±78,75	110,80±59,95	102,20±39,83
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	813,20±191,56	798,00±106,94	907,80±367,30
Глюкоза, ммоль/л	4,52±0,50	4,12±0,47	4,06±0,55
ЛДГ, Ед/л	47,20±21,38	349,60±187,62#	66,20±9,31
15-е сутки			
Билирубин общий, мкмоль/л	3,80±1,15	2,04±0,61	2,36±0,45
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,46±0,17	0,40±0,14	0,34±0,18
АсАТ, Ед/л	43,40±3,21	41,20±8,10	39,00±8,77
АлАТ, Ед/л	32,00±10,93	32,20±6,38	49,00±24,25
Мочевина, ммоль/л	4,50±1,02	7,14±1,78	7,02±2,28
Креатинин, мкмоль/л	67,60±5,18	75,00±16,45	80,20±10,18
Общий белок, г/л	58,80±3,83#	63,40±7,06#	60,60±2,61#
Альбумин, г/л	33,80±3,56	30,20±2,59	32,80±1,48
ЩФ, Ед/л	87,80±114,0	135,20±91,27	113,80±29,94
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	799,80±263,30	876,20±102,50	887,20±258,92
Глюкоза, ммоль/л	3,84±0,38	3,70±0,49	3,66±0,56
ЛДГ, Ед/л	105,20±22,50	382,20±99,41#	101,40±20,06

— значения, выходящие за границы референтного интервала; 2ТД — двукратная терапевтическая доза, 3ТД — трехкратная терапевтическая доза

количества эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов в некоторых группах животных, которое, однако, не может считаться имеющим клиническое значение, поскольку, во-первых, отмеченные изменения белой крови зарегистрированы как для опытных, так и для соответствующих им контрольных групп животных, а во-вторых, они не демонстрируют характерной для связи с негативным действием препарата динамики во времени.

Анализ результатов морфологического анализа крови щенков и котят также не выявил значимых отклонений в количестве эритроцитов и лейкоцитов, в концентрации гемоглобина и показателях лейкограммы как до опыта, так через 8 и 15 суток после начала применения препарата.

Полученные при определении гематологических показателей данные свидетельствуют об отсутствии угнетающего действия исследуемого препарата на костномозговое кроветворение и лимфопоэз у целевых животных всех возрастных групп, несмотря на его применение в кратно повышенных дозах в течение 7-ми суток.

Результаты биохимического исследования крови собак, приведенные в таблице 4, не выявили статистически значимых различий между опытными группами и контролем, а также между опытными группами №№1 и 2 по определяемым показателям во все дни исследования. Вместе с тем, при анализе полученных данных выявлено повышение активности некоторых ферментов с выходом значений за пределы референтного диапазона. Однако обнаруженные отклонения явно не носят системного и при этом связанного с применением препарата характера (см. показатель АсАТ, который повышен только в одной группе 2, причем до начала эксперимента и на 15-е сутки, тогда как на 8-й день исследования он находится в пределах нормы) и/или незначительны по величине (см. активность АлАТ, «выход» которой за верхний предел физиологической нормы (58 Ед/л), отмеченный на 15-е сутки, составляет 3...17 %). Поэтому с высокой степенью вероятности их можно трактовать как неспецифическую физиологическую реакцию алиментарного характера.

Наблюдаемое относительное повышение активности ЩФ во все контрольные точки исследования у собак группы №2, помимо того, что оно не является значимым, не может рассматриваться как результат применения антигельминтика в отсутствие лабораторных признаков нарушения желчеоттока, а также значимого и устойчивого повышения активности печеночных аминотрансфераз.

Результаты биохимического исследования крови щенков, представленные в таблице 5, свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий по всем показателям между опытными группами и контролем, а также между опытными группами №№1 и 2 во все дни исследования. При этом следует отметить, что на всех сроках и во

всех 3-х группах щенков определялось повышение содержания общего белка на 3...18 %. В связи с тем, что увеличение количества белка на все сроках обнаруживалось не только в опытных, но и в контрольной группе животных, а также при отсутствии изменений по альбумину, данное отклонение нельзя считать имеющим клиническое значение. В частности, оно может быть связано с латентным переболеванием молодыми животными теми или иными инфекциями в период смены сезона.

Анализ результатов биохимических параметров крови кошек, приведенных в таблице 6, также не выявил статистически значимых различий ни между 1-й и 2-й опытными группами, ни между опытными группами и контролем во все дни исследования.

Установленное незначительное повышение АлАТ, общего белка и альфа-амилазы, не имеет клинического значения, поскольку, во-первых, по отмеченным показателям не наблюдается динамики во времени, а, во-вторых, изменения зарегистрированы как в опытных, так и в контрольной группе.

По данным биохимического анализа крови котят, результаты которого представлены в таблице 7, также может быть сделан вывод об отсутствии статистически значимых различий между опытными и контрольными животными по всем исследуемым показателям.

Несмотря на то, что во всех группах отмечено повышение содержания общего белка на 6...20 % от верхней границы референтного диапазона, этот факт не может быть связан с применением препарата, поскольку указанное повышение количества белка обнаруживается не только в опытных, но и в контрольных группах. Кроме того, выявленное отклонение не может считаться показателем клинически значимого нарушения метаболизма протеина в связи с отсутствием изменений по другому маркеру белкового обмена — альбумину. По тем же причинам не признано клинически значимым повышение активности альфа-амилазы, которое не демонстрирует динамики в ходе применения препарата и регистрируется как в контрольных, так и в опытных группах.

Суммируя результаты биохимического анализа крови подопытных и контрольных животных, можно заключить, что 7-дневное применение целевым животным разных возрастных групп исследуемого препарата в повышенных дозах не оказывает гепато- и нефротоксического действия, а также негативного влияния на белоксинтетическую функцию печени и углеводный обмен.

Заключение

Специалистами научно-внедренческого предприятия «Астрафарм» и научно-производственной компании «СКиФФ» разработан комбинированный анти-

6. Влияние лекарственного препарата Supramil® таблетки на биохимические показатели крови кошек
Effect of the Supramil® tablets on the biochemical parameters of the cat's blood

Показатель	Контроль n=5	1-я группа, 2ТД n=5	2-я группа, 3ТД n=5
1-е сутки (до введения препарата)			
Билирубин общий, мкмоль/л	2,48±0,54	2,42±0,36	2,72±0,43
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,44±0,21	0,4±0,21	0,3±0,22
АсАТ, Ед/л	25,2±7,6	26,8±4,66	30,4±4,16
АлАТ, Ед/л	39,0±12,37	566±9,32	736±30,68
Мочевина, ммоль/л	8,38±0,82	9,38±0,73	8,82±1,89
Креатинин, мкмоль/л	102,8±25,52	107,6±19,2	108,0±29,3
Общий белок, г/л	71±36,76	81,4±5,27#	82,8±7,33#
Альбумин, г/л	36,2±5,26	34,6±3,51	332±1,3
ЩФ, Ед/л	41,0±10,37	34,2±9,26	34,0±14,28
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	1078,6±128,97	1151,6±151,05	1026,2±374,1
Глюкоза, ммоль/л	3,68±0,86	3,44±0,6	3,26±0,23
ЛДГ, Ед/л	195±68,76	179,2±50,07	137,8±74,96
8-е сутки			
Билирубин общий, мкмоль/л	2,08±0,28	2,16±0,25	2,18±0,36
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,32±0,18	0,3±0,16	0,28±0,19
АсАТ, Ед/л	27,8±11,5	23,0±4,64	26,0±6,82
АлАТ, Ед/л	50,2±19,07	53,6±13,83	55,2±13,31
Мочевина, ммоль/л	10,26±1,7	8,54±1,18	9,1±1,96
Креатинин, мкмоль/л	150,8±20,08	100,2±16,44	111,2±34,0
Общий белок, г/л	82,2±9,42#	78,8±9,52	75,8±6,76
Альбумин, г/л	31,0±2,34	29,6±1,14	30,4±0,55
ЩФ, Ед/л	38,6±13,85	35,2±7,73	35,6±9,07
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	1379,0±272,36#	1064,2±338,1	1124,4±409,36
Глюкоза, ммоль/л	4,3±1,62	4,58±0,46	3,74±1,6
ЛДГ, Ед/л	182,8±97,49	108,2±56,52	123,4±35,2
15-е сутки			
Билирубин общий, мкмоль/л	2,5±0,48	2,64±0,86	2,88±0,61
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,56±0,19	0,5±0,22	0,56±0,18
АсАТ, Ед/л	29,6±4,67	27,8±7,01	25,0±5,96
АлАТ, Ед/л	60,6±25,86	63,2±12,99#	59,6±13,13
Мочевина, ммоль/л	9,32±0,76	8,98±1,12	9,1±1,96
Креатинин, мкмоль/л	138,6±21,43	113,6±11,28	122,4±25,82
Общий белок, г/л	83,0±9,43#	83,8±7,66#	79,8±6,61#
Альбумин, г/л	33,2±2,5	34,6±2,88	33,8±2,17
ЩФ, Ед/л	43,2±13,83	41,2±12,75	38,8±11,84
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	1255,4±70,09#	1117,6±144,24	1156,0±183,43
Глюкоза, ммоль/л	3,26±0,71	3,14±0,41	3,26±0,34
ЛДГ, Ед/л	193,6±53,72	148,2±39,79	123,4±35,27

— значения, выходящие за границы референтного интервала, 2ТД — двукратная терапевтическая доза, 3ТД — трехкратная терапевтическая доза

7. Влияние лекарственного препарата Supramil® таблетки на биохимические показатели крови котят

Effect of the Supramil® tablets on the biochemical parameters of the cat's blood

Показатель	Контроль n=5	1-я группа, 2ТД n=5	2-я группа, 3ТД n=5
1-е сутки (до введения препарата)			
Билирубин общий, мкмоль/л	2,32±0,47	2,28±0,36	2,2±0,53
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,52±0,29	0,24±0,15	0,3±0,25
АсАТ, Ед/л	18,8±5,63	22,0±4,85	29,2±2,95
АлАТ, Ед/л	34,6±7,60	37,4±10,55	44,6±4,4
Мочевина, ммоль/л	8,32±1,83	8,8±1,14	8,64±1,16
Креатинин, мкмоль/л	117,2±26,07	100,6±31,55	115,0±26,2
Общий белок, г/л	92,0±8,15#	90,0±12,16#	86,6±18,4#
Альбумин, г/л	36,0±5,34	33,2±3,11	34,8±2,95
ЩФ, Ед/л	34,2±9,03	31,6±12,22	39,8±14,1
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	1071,6±186,58	1280,0±212,68	1145,2±353,5
Глюкоза, ммоль/л	3,56±0,77	3,68±0,59	3,10±0,5
ЛДГ, Ед/л	91,4±37,68	177,6±85,83	156,4±55,6
8-е сутки			
Билирубин общий, мкмоль/л	2,24±0,53	2,4±0,32	2,1±0,3
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,32±0,16	0,34±0,05	0,4±0,11
АсАТ, Ед/л	17,8±4,49	22,6±11,5	21,8±3,03
АлАТ, Ед/л	34,6±6,73	43,0±13,43	36,6±7,3
Мочевина, ммоль/л	9,08±1,23	9,9±0,99	8,86±1,07
Креатинин, мкмоль/л	114,4±21,57	138,4±25,77	145±24,29
Общий белок, г/л	83,0±8,51#	85,0±7,9#	86,6±8,96#
Альбумин, г/л	32,4±4,56	33,2±3,89	31,6±3,05
ЩФ, Ед/л	37,2±13,0	33,2±14,24	35,6±14,93
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	1186,6±145,4	1286,8±233,2#	1246,6±99,2#
Глюкоза, ммоль/л	5,1±1,12	4,74±1,22	4,36±2,05
ЛДГ, Ед/л	75,6±29,28	70,6±31,1	163,6±122,96
15-е сутки			
Билирубин общий, мкмоль/л	2,62±0,37	2,9±0,63	2,5±0,23
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,42±0,13	0,5±0,18	0,5±0,17
АсАТ, Ед/л	20,60±5,02	25,2±9,42	24,8±3,42
АлАТ, Ед/л	38,2±5,06	53,2±24,3	41,4±8,85
Мочевина, ммоль/л	8,60±0,70	8,9±0,34	8,5±0,8
Креатинин, мкмоль/л	150,2±19,18	140,6±21,51	139,4±24,6
Общий белок, г/л	85,4±8,17#	86,4±8,85#	86±8,6#
Альбумин, г/л	35,0±4,00	35,0±2,74	32±3,67
ЩФ, Ед/л	43,4±15,69	38,4±15,32	39,8±13,52
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	1223,6±106,3#	1232,2±156,36#	1119,3±96,7
Глюкоза, ммоль/л	4,2±0,90	3,94±1,13	3,84±1,2
ЛДГ, Ед/л	143,8±73,28	165,4±129,1	177±73,96

— значения, выходящие за границы референтного интервала, 2ТД — двукратная терапевтическая доза, 3ТД — трехкратная терапевтическая доза

гельминтный препарат для собак и кошек Supramil® таблетки, содержащий в качестве ДВ R-празиквантел и мильбемицина оксим, предназначенный для лечения кишечных гельминтозов у собак и кошек, а также для профилактики диروفилариоза.

В результате проведенных исследований установлено, что ежедневное применение собакам, щенкам, кошкам и котят в течение 7-ми суток лекарственного препарата Supramil® таблетки в дозе, которая в два-три раза превышает рекомендуемую в Инструкции, не оказывает отрицательного влияния на общее состояние животных, их физиологический статус и поведение. В ходе эксперимента также не отмечено статистически значимых изменений морфологического состава и биохимических показателей крови целевых животных.

Полученные результаты исследования подтверждают безопасность применения препарата в рекомендуемом режиме дозирования.

Конфликт интересов

Производителем препарата «Supramil® таблетки» и спонсором данного исследования являются НВП «Астрафарм» и ООО «НПК «СКИФФ». Решение о публикации результатов научной работы принадлежит разработчикам.

Библиография

1. Василевич, Ф.И., Инвазионные болезни и паразиты плотоядных животных: монография / Ф.И. Василевич, Н.В. Есаулова, Р.М. Акбаев. — М.: ЗооВетКнига, 2019. — 314 с.
2. Заиченко, И.В. Гельминтозы плотоядных городской популяции: распространение, диагностика, лечение: автореф. дисс. ... канд. вет. наук / И.В. Заиченко. — Ставрополь, 2012. — 20 с.
3. Коняев, С.В. Распространение *Dirofilaria immitis* в странах бывшего СССР. / С.В. Коняев // Современная ветеринарная медицина. — 2019. — №5. — С. 26-41.
4. Оробец, В.А. Эффективность нового антигельминтного препарата Празител® Особый при лечении кишечных гельминтозов собак старше 6 лет / В.А. Оробец, О.И. Севостьянова, И.В. Заиченко, С.В. Мукасеев // Российский ветеринарный журнал. — 2018. — №2. — С. 45-48.
5. Оробец, В.А. Оценка терапевтической эффективности суспензии Празител® Особый при кишечных гельминтозах щенков и котят / В.А. Оробец, О.И. Севостьянова, И.В. Заиченко, С.В. Мукасеев // Российский ветеринарный журнал. — 2019. — № 7 — С. 25-32.
6. Оробец, В.А. Токсикологическая оценка антигельминтного препарата для собак и кошек Supramil® таблетки / В.А. Оробец, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // Ветеринария. — 2022. — №6 — С. 55-63.
7. Патент RU 2613490 C2. Композиция на основе R(-)-празиквантела для лечения и профилактики гельминтозов у теплокровных. Владелец патента: Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная компания «СКИФФ». Автор: Золотарева Вера Анатольевна. Начало действия: 2015.01.27. Публикация: 2017.03.16. Подача: 2015.01.27
8. Патент RU 2722272 C1. Средство для лечения и профилактики нематодозов и цестодозов у мелких домашних животных Владелец патента: Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная компания «СКИФФ». Авторы: Кокорина Любовь Михайловна, Зейналов Орхан Ахмед оглы. Начало действия: 2019.04.30. Публикация: 2020.05.28. Подача: 2019.04.30.
9. Пешков, Р.А. Эпизоотологический анализ токсокароза плотоядных и гельминтологическая оценка внешней среды в мегаполисе Москвы: автореф. дис. ... канд. вет. наук / Р.А. Пешков. — М., 2010. — 23 с.
10. Празител Особый. Уникальное решение для профилактики и лечения гельминтозов у кошек и собак старше 6 лет // VetPharma. — 2017. — №3 (37). — С. 20-27.
11. Фадеева, А.Н. Паразитарные болезни домашних плотоядных в условиях Нижнего Новгорода / А.Н. Фадеева, Н.Г. Горчакова // Ветеринария. — 2016. — №6. — С. 33-35.
12. Andrews, P. Praziquantel / P. Andrews, H. Thomas, R. Pohlke, J. Seubert // Med. Res. Rev. — 1983. — No. 3. — pp. 147-200.
13. Cioli, D. Schistosomiasis control: Praziquantel forever? / D. Cioli, L. Pica-Mattocchia, A. Basso, A. Guidi // Mol Biochem Parasitol. — 2014. — No. 195(1). — pp. 23-29.
14. Liu, Y.H. Levo-praziquantel versus praziquantel in experimental and clinical treatment of schistosomiasis japonica / Y.H. Liu, M.X. Qian, X.G. Wang, et al. // Chin. Med. J. (Engl). — 1993. — No. 106. — pp. 593-596.
15. Meister, I. Activity of praziquantel enantiomers and main metabolites against *Schistosoma mansoni* / I. Meister, K. Ingram-Sieber, N. Cowan, M. Todd, M.N. Robertson, C. Meli, M. Patra, G. Gasser, J. Keiser // J. Antimicrob Agents Chemother. — 2014 Sep 30. — No. 58(9). — pp. 5466-5472.
16. Meyer, T. A new incentive to switch to (R)-Praziquantel in schistosomiasis treatment / T. Meyer, H. Sekljic, S. Fuchs, H. Bothe, D. Schol-Imeyer, C. Miculka, Taste A. // PLoS Negl. Trop. Dis. — 2009. — No. 3. — pp. 357.
17. Olliaro, P. The little we know about the pharmacokinetics and pharmacodynamics of praziquantel (racemate and R-enantiomer) / P. Olliaro, P. Delgado-Romero, J. Keiser // J. Antimicrob. Agents Chemother. — 2014. — No. 69(4). — pp. 863-870.
18. Shuhua, X. Tegumental changes in adult *Schistosoma mansoni* harboured in mice treated with praziquantel enantiomers / X. Shuhua, S. Binggui, J. Chollet, M. Tanner // Acta Trop. — 2000 Sep 18. — No. 76(2). — pp. 107-117.
19. Tanaka, M. A comparison of the antischistosomal effect of levo- and dextro-praziquantel on *Schistosoma japonicum* and *S. mansoni* in mice / M. Tanaka, H. Ohmae, H. Utsunomiya, T. Nara, Y. Irie, K. Yasurao-oka // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 1989. — No. 41. — pp. 198-203.
20. Wu, M.H. Comparison of the therapeutic efficacy and side effects of a single dose of levo-praziquantel with mixed isomer praziquantel in 278 cases of schistosomiasis japonica / M.H. Wu, C.C. Wei, Z.Y. Xu, H.C. Yuan, W.N. Lian, Q.J. Yang, M. Chen, Q.W. Jiang, C.Z. Wang, S.J. Zhang et al. // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 2000. — No. 45. — pp. 345-349.
21. Xiao, S. Scanning electron microscope observation on tegumental alteration of *Schistosoma japonicum* induced by levo- and dextro-praziquantel / S. Xiao, B. Shen // Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi. — 1995. — No. 13(1). — pp. 46-50.