

Для цитирования: Оробец, В.А. Фармако-токсикологическая характеристика нового нестероидного противовоспалительного препарата для ветеринарного применения Фирококсиб-АСТРА® таблетки / В.А. Оробец, Е.С. Кастарнова, С.В. Мукасейев, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2025. — № 1. — С. 27–35. DOI: 10.32416/2500-4379-2025-1-27-35
For citation: Orobets V.A., Kastarnova E.S., Mukaseev S.V., Zeynalov O.A., Pharmacotoxicological characteristics of a new non-steroidal anti-inflammatory drug for veterinary use Firocoxib-ASTRA® tablets, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2025, No. 1, pp. 27–35. DOI: 10.32416/2500-4379-2025-1-27-35

УДК 619:615
 DOI 10.32416/2500-4379-2025-1-27-35
 RAR

Фармако-токсикологическая характеристика нового нестероидного противовоспалительного препарата для ветеринарного применения Фирококсиб-АСТРА® таблетки

В.А. Оробец¹, доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и фармакологии (orobets@yandex.ru);
Е.С. Кастарнова¹, кандидат биологических наук, научный сотрудник кафедры терапии и фармакологии;
С.В. Мукасейев², кандидат ветеринарных наук, ведущий ветеринарный врач;
О.А. Зейналов², кандидат биологических наук, главный специалист по науке.

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный аграрный университет (355017, РФ, г. Ставрополь, пер. Зоотехнический 12).

² ООО «БиоФерон» (119234, г. Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1, стр. 77, этаж/комн. 1/101А).

В данной статье изложены результаты токсикологической оценки нового воспроизведенного лекарственного препарата (ЛП) для ветеринарного применения Фирококсиб-АСТРА® таблетки, который является полным аналогом импортного ЛП Превикокс. ДВ препарата фирококсиб — современный представитель НПВП семейства коксибов, селективный ингибитор ЦОГ-2. Благодаря высокому профилю гастроинтестинальной безопасности препарат более предпочтителен для собак по сравнению с другими, менее избирательными, «традиционными» НПВП. Фирококсиб-АСТРА® показан собакам при остеоартрите и остеоартрозе, травмах суставов, воспалительных процессах мягких тканей и для послеоперационного контроля боли. Благодаря высокой селективности и низкому риску развития нежелательных реакций он может использоваться как для кратковременного устранения острой боли, так и для длительного контроля хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата.

LD₅₀ препарата для крыс составляет 2410±27,46 мг/кг, что, согласно ГОСТ 12.1.007-76, позволяет отнести его к III классу опасности — «Вещества умеренно опасные».

По результатам оценки субхронической пероральной токсичности установлено, что применение препарата в течение 42 суток во всех испытанных повышенных дозах не вызывает значимых изменений в клиническом состоянии и гематологических показателях экспериментальных животных. Не установлено негативного воздействия на основные физиологические функции организма, отсутствуют патоморфологические изменения, что подтверждает хорошую переносимость препарата.

Фирококсиб-АСТРА® не обладает аллергизирующими свойствами, выявляемыми в провокационной кожной, конъюнктивной и назальной пробах, а также не вызывает дегрануляции тучных клеток, выходящей за пределы нормы. Таким образом, результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод, что ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки не обладает токсическими и аллергизирующими свойствами, и хорошо переносится лабораторными животными.

Ключевые слова: Фирококсиб-АСТРА® таблетки, фирококсиб, LD₅₀, острая пероральная токсичность, субхроническая пероральная токсичность, аллергизирующие свойства, крысы, морские свинки, кровь, гематология, биохимия.

Pharmacotoxicological characteristics of a new non-steroidal anti-inflammatory drug for veterinary use Firocoxib-ASTRA® tablets

V.A. Orobets¹, Grand PhD in Veterinary Sciences, professor, Head of Therapy and Pharmacology Department (orobets@yandex.ru);
E.S. Kastarnova¹, PhD in Biology Science, Research Associate of Therapy and Pharmacology Department
S.V. Mukaseev², PhD in Veterinary Science, Leading veterinarian;
O.A. Zeynalov², PhD in Biology Science, chief science specialist.

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Agrarian University» (12, Zootechnical side-street, Stavropol, RF, 355017).

² LLC «BioFeron» (1, building 77, floor/room. 1/101A, st. Leninskie Gory, Moscow, RF, 119234).

This article presents the results of the toxicological evaluation of a new generic drug for veterinary use Firocoxib-ASTRA® tablets, which is a complete analogue of the imported drug Previcox. The active ingredient of the drug firocoxib is a modern representative of the NSAID family of coxibs, a selective COX-2 inhibitor. Due to its high gastrointestinal safety profile, the drug is more preferable for dogs compared to other, less selective NSAIDs. Firocoxib-ASTRA® is indicated for dogs with osteoarthritis and osteoarthrosis, joint injuries, inflammatory processes of soft tissues and for postoperative pain control. Due to its high selectivity and low risk of adverse reactions, it can be used both for short-term relief of acute pain and for long-term control of chronic diseases of the musculoskeletal system.

LD_{50} of the drug for rats is 2410 ± 27.46 mg/kg, which, according to GOST 12.1.007-76, allows it to be classified as hazard class III — «Moderately hazardous substances».

Based on the results of the subchronic oral toxicity assessment, it was found that the use of the drug for 42 days in all tested increased doses does not cause significant changes in the clinical condition and hematological parameters of experimental animals. No negative impact on the main physiological functions of the body was found, there are no pathomorphological changes, which confirms the good tolerability of the drug.

Firocoxib-ASTRA® does not have allergenic properties detected in provocative skin, conjunctival and nasal tests, and does not cause mast cell degranulation beyond the normal range.

Thus, the results of this study allow us to conclude that the new drug Firocoxib-ASTRA® tablets does not have toxic and allergenic properties, and is well tolerated by laboratory animals.

Keywords: Firocoxib-ASTRA® tablets, firocoxib, LD_{50} , acute oral toxicity, subchronic oral toxicity, allergenic properties, rats, guinea pigs, blood, hematology, biochemistry.

Сокращения: АЛАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза, ДВ — действующее вещество, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛП — лекарственный препарат, МПД — максимально переносимая доза, НПВП — нестероидный/е противовоспалительный/е препарат/ы, ПГ — простагландины, РНДТК — реакция непрямо́й дегрануляции тучных клеток, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЦОГ — циклооксигеназа, LD_{50} — lethal dose (полудетальная доза).

Введение

Распространенность заболеваний собак, сопровождающихся болью и воспалением, является значительной, что делает их лечение одной из приоритетных задач ветеринарной медицины [2, 9, 19]. Среди наиболее частых патологий опорно-двигательного аппарата следует отметить остеоартрит/остеоартроз, миозиты, бурситы, дисплазию тазобедренного сустава, межпозвоночные грыжи, а также травматические повреждения. Воспаление и боль, ограничивая подвижность животных, вызывают острый или хронический стресс, ухудшая общее состояние их здоровья и благополучие [18, 19].

Остеоартрит и остеоартроз — одни из самых распространенных заболеваний; чаще страдают собаки крупных пород, у которых нагрузка на суставы вследствие большой массы тела выше, причем заболеваемость увеличивается с возрастом [23, 24, 42, 45]. Дисплазия тазобедренного сустава также часто встречается среди собак крупных пород, проявляясь с раннего возраста и прогрессируя с течением времени, что приводит к хронической боли и нарушению функции суставов [15, 47]. Отмеченные патологии не только ограничивают подвижность, но и влияют на поведение и психо-эмоциональный статус, снижая качество взаимодействия между питомцем и владельцем.

Травматические повреждения суставов и мышц, миозиты и тендиниты могут возникать у рабочих собак всех возрастов и пород, особенно у тех, кто регулярно подвергается повышенным физическим нагрузкам. Эти состояния сопровождаются острым воспалительным процессом, требующим немедленного лечения для предотвращения дальнейших осложнений.

Эффективный контроль боли и воспаления у собак — одна из приоритетных задач клинической ветеринарной практики. Боль — это наиболее неприятное проявление многих заболеваний опорно-двигательного аппарата и мягких тканей, именно она в большей степени определяет тяжесть страдания, функциональные нарушения и снижение локомоторной активности животных. Более того, хроническая боль, оказывая существенное негативное влияние на физиологические функции организма, значительно ухудшает качество жизни собак и снижает удовлетворенность владельцев от общения с питомцем [19].

Главным инструментом купирования воспалительных процессов и связанной с ними острой или хронической боли являются НПВП. Уникальное сочетание анальгетической, противовоспалительной и жаропонижающей активности, удобство использования и доступность заслуженно определили их популярность у ветеринарных врачей разной специализации. Особое значение НПВП имеют при лечении остеоартрита/остеоартроза и в реабилитационном периоде после ортопедических операций, выступая в роли основного средства симптоматической терапии [2, 9, 19, 24, 29, 41]. Однако на фоне приема НПВП могут возникать те или иные осложнения со стороны ЖКТ [16, 17, 20, 30, 32, 33, 48], печени [11, 34, 39], почек [13, 27].

Фармакологической «мишенью» НПВП является фермент ЦОГ-2, который активно синтезируется в области тканевого повреждения клетками «воспалительного ответа» [14, 44]. Благодаря работе этого фермента в пораженной области резко повышается концентрация ПГ, важнейших медиаторов боли и воспаления. НПВП подавляют их биосинтез, что и определяет специфическую активность этой группы препаратов [31, 41].

Однако в организме млекопитающих присутствует другой фермент, очень похожий на ЦОГ-2, но имеющий совершенно иное предназначение, — ЦОГ-1. Его синтез не требует внешней стимуляции, он функционирует постоянно, и, хотя продукт его работы такой же, как у ЦОГ-2 (синтез тех же самых ПГ), физиологический эффект при этом совсем другой. Вне области повреждения ПГ являются важными регуляторами — «тканевыми гормонами», отвечающими, в частности, за поддержание функционального состояния слизистой оболочки ЖКТ, свертываемости крови и почечного кровотока [25, 29, 41].

Такие НПВП-неселективные ингибиторы ЦОГ, как кетопрофен, толфенамовая кислота и другие, не «различают» ЦОГ-2 и ЦОГ-1, блокируя оба этих фермента [31, 41, 49]. Несмотря на целевое анальгетическое и противовоспалительное действие, за счет ингибирования ЦОГ-1 они при длительном применении снижают защитный потенциал слизистой оболочки ЖКТ, в результате чего могут развиваться ее повреждения разной степени тяжести [17, 37].

Учитывая широкое использование НПВП в ветеринарной практике, профилактика осложнений, связанных с их применением, рассматривается как важная практическая задача, которая опирается на два подхода. Первый из них предусматривает переход на новые, более безопасные НПВП, ингибирующие только ЦОГ-2 и за счет этого не оказывающие существенного негативного влияния на ЖКТ и другие органы-мишени [12, 14, 19], второй — профилактическое назначение совместно с НПВП гастропротектора [3, 4]. Очевидно, что высокоселективные к ЦОГ-2 НПВП являются наиболее актуальными для использования, как в ветеринарии, так и в медицине.

Ситуация на рынке ветеринарных препаратов в России в последние несколько лет кардинально изменилась из-за ухода из нашей страны ряда зарубежных компаний-производителей. Этот процесс привел к дефициту многих импортных лекарственных средств, в т. ч. и НПВП, которые ранее активно использовались в лечении собак, а также к существенному росту цен на соответствующие препараты, попадающие на рынок по «параллельному импорту» и появлению контрафактной продукции. Поэтому в сложившихся условиях разработка доступных и качественных отечественных дженериков НПВП — высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 становится крайне важной для обеспечения благополучия мелких домашних животных и устойчивого развития ветеринарной отрасли в условиях экономических санкций и геополитической нестабильности.

Учитывая вышеизложенное, в 2022 г. на научно-производственной базе НВП «Астрафарм» специалисты ООО «БиоФерон» начали разработку серии препаратов-дженериков для профессиональной аудитории ветеринарных врачей. Первым в этой линейке наиболее востребованных специалистами воспроизведенных препаратов стал НПВП из семейства коксибов (от англ. COX-2 inhibitors) [12, 14, 35, 36] Фирококсиб-АСТРА® таблетки, который является полным аналогом зарубежного ЛП Превикокс [5]. Новый препарат разрешен к применению щенкам с 10-недельного возраста и миниатюрным собакам от 3 кг и выпускается в форме таблеток, обладающих привлекательным ароматом и вкусом, для собак мелких, а также средних и крупных пород с содержанием 57 мг и 227 мг фирококсиба, соответственно [10].

Фирококсиб-АСТРА® — современный безопасный и эффективный инструмент для ситуационного и курсового контроля состояний, связанных с болью и воспалением у собак. ДВ разработано для высокоселективного ингибирования ЦОГ-2, которая отвечает за синтез ПГ, индуцирующих воспаление, боль

и отек, что позволяет минимизировать воздействие на ЦОГ-1, участвующую в поддержании нормального функционирования слизистой оболочки ЖКТ, почек и свертываемости крови, это делает его более безопасным по сравнению с НПВП предыдущих поколений [22, 33, 38, 43, 48].

Фирококсиб отличается высокой биодоступностью и быстрым началом действия (15 минут), что делает его максимально эффективным как для купирования острой боли, в том числе и после хирургических вмешательств, так и для длительного применения при таких хронических заболеваниях, как остеоартрит/остеоартроз. Кроме того, фармакокинетические свойства фирококсиба обеспечивают его равномерное распределение в тканях, включая пораженные суставы, что усиливает терапевтический эффект. Он демонстрирует устойчивую эффективность при длительном применении, при этом риск развития осложнений остается низким даже у пожилых собак или животных с хроническими патологиями опорно-двигательного аппарата [21, 26, 28, 35, 46, 48].

Применение Фирококсиб-АСТРА® особенно актуально при таких состояниях, как остеоартрит и остеоартроз, воспалительные процессы мягких тканей и послеоперационный контроль боли. Он быстро и эффективно уменьшает болевые ощущения, снижает воспаление и восстанавливает подвижность.

Ключевым преимуществом Фирококсиб-АСТРА® является его хорошая переносимость у собак, включая чувствительных к «традиционным» неселективным к ЦОГ-2 НПВП. Это связано с тем, что он минимально влияет на слизистую оболочку ЖКТ, функцию почек и тромбоцитов, что особенно важно для пожилых животных или собак с риском нарушений отмеченных функций. Его селективность также позволяет использовать препарат для курсового применения при хронических патологиях скелетно-мышечной системы, обеспечивая стабильное облегчение боли, что способствует улучшению качества жизни и благополучия животных.

Удобство применения нового препарата — еще один важный фактор, позволяющий повысить приверженность владельцев назначенной ветеринарным врачом противовоспалительной терапии, особенно длительной. Фирококсиб-АСТРА® выпускается в форме ароматизированных жевательных таблеток, которые хорошо принимаются большинством собак, что значительно упрощает соблюдение рекомендаций по лечению для владельцев животных. Дозировка препарата подбирается индивидуально в зависимости от массы тела животного, а удобное деление таблетки на 2 или 4 части гарантирует максимальную точность его дозирования, что позволяет легко контролировать эффективность и безопасность терапии.

Цель исследования

Поскольку обязательным этапом разработки нового препарата, внедряемого в клиническую ветеринарную практику, является оценка его токсико-

логических свойств, целью настоящей работы стало определение параметров острой и субхронической токсичности, а также аллергизирующего действия ЛП для ветеринарного применения Фирококсиб-АСТРА® таблетки с использованием стандартных экспериментальных моделей.

Материалы и методы

Токсикологическую оценку ЛП Фирококсиб-АСТРА® на лабораторных животных проводили на базе лаборатории доклинических исследований факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» в соответствии с приказом [6] и руководствами [7, 8].

В экспериментах использовали обе модификации исследуемого препарата с содержанием в 1 таблетке 57 и 227 мг фирококсиба, минимальная терапевтическая доза ДВ для собак составляет 5,0 мг/кг.

Характеристика экспериментальных животных. Белые аутбредные крысы массой 180...220 г, морские свинки массой 250...300 г. Поставщик лабораторных животных предоставил документы, свидетельствующие о последнем контроле состояния здоровья животных. Все экспериментальные животные ранее не участвовали в опытах. Для оценки токсикологических параметров препарата было использовано 110 нелинейных крыс и 36 морских свинок.

Подопытные животные были помещены в комнату карантинирования и адаптации на 14 суток. Во время этого периода осуществляли ежедневный осмотр состояния животных. Животные с обнаруженными в ходе осмотра отклонениями в экспериментальные группы включены не были. После карантинного периода животные были переведены в экспериментальный зал вивария. Каждому животному был присвоен индивидуальный номер, помечаемый на шерсти. Клетки снабжались этикетками с указанием шифра исследования, вида, пола и номера группы животных.

Крыс содержали в поликарбонатных клетках, покрытых стальными решетчатыми крышками с кормовым углублением, по 5 голов. В качестве подстила использовали древесные опилки. Морских свинок содержали в металлических клетках с сетчатым полом по 6 особей.

Животных кормили *ad libitum* комбикормом полнорационным экструдированным для лабораторных животных (крыс, мышей, хомяков) ГОСТ Р 51849-2011 Р.5 (поставщик ООО «Лабораторкорм», г. Москва). Поение — вволю из стандартных поилок для грызунов водопроводной водой, соответствующей ГОСТу «Вода питьевая».

Температуру и влажность в экспериментальной и карантинной секциях вивария контролировали ежедневно с помощью гигрометров психрометрических ВИТ-2. Температурно-влажностный режим

находился в пределах нормы: температура воздуха 20...26°C; относительная влажность 30...70%.

Все болезненные манипуляции с животными проведены в соответствии с Директивой 2010/63/EU [40].

Определение острой пероральной токсичности ЛП. Острую токсичность определяли на белых крысах ($n=70$, масса 180...220 г) обоего пола после 14-дневного карантина и клинического осмотра, проведенных с целью исключить возможность использования в опыте больных животных. Перед началом эксперимента подопытные животные были поделены на 7 групп: одну контрольную и 6 опытных по 10 голов в каждой. Условия содержания крыс опытных и контрольной групп в ходе исследования были идентичными.

Перед началом опыта всех животных содержали на 12-часовой голодной диете без ограничения воды. Из таблеток исследуемого препарата *ex tempore* дисперсионным методом готовили суспензию на 1%-м растворе крахмала, которую крысам опытных групп вводили в желудок с помощью металлического атравматического зонда в дозах 800, 1600, 2300, 2700, 3000 и 3400 мг/кг. Животным контрольных групп аналогичным способом вводили 1%-й раствор крахмала.

После введения суспензии исследуемого препарата за животными вели наблюдение в течение 4-х ч, затем с интервалом 1 ч в течение первых 12 ч. Период наблюдения за крысами опытных и контрольной групп составлял 14 суток. Оценивали следующие показатели: поведение, дыхание, состояние шерстного и кожного покровов, характер двигательной активности, цвет слизистых оболочек, реакция на раздражители, координация движений, потребление корма и воды, массу тела в динамике.

Для расчета средней смертельной дозы и других параметров острой токсичности использовали метод пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксона [1], величины LD_{16} и LD_{84} находили графически на основании пробитов и доз в мг/кг массы животных, показатель ошибки средней дозы эффекта — SLD_{50} — аналитически и графически. Полученную величину LD_{50} классифицировали по 4 классам опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76.

Определение субхронической пероральной токсичности ЛП. Субхроническую токсичность определяли на белых аутбредных крысах обоего пола массой 180...220 г, из которых по принципу аналогов были сформированы 3 опытные и 1 контрольная группа по 10 голов в каждой. Перед началом опыта всех животных содержали на 12-часовой голодной диете без ограничения воды.

Крысам опытных групп в течение 42 суток ежедневно, индивидуально, перорально давали с помощью металлического атравматического зонда суспензию препарата, приготовленную на 1%-м растворе крахмала, в дозах $1/10 LD_{50}$ (241,0 мг/кг), $1/20 LD_{50}$ (120,5 мг/кг), $1/50 LD_{50}$ (48,2 мг/кг) исходя из ранее определенной среднесмертельной дозы. Животные контрольной группы в течение 42 суток

получали 1%-й раствор крахмала в максимальном объеме. В течение 52 суток с момента первого введения суспензии препарата наблюдали за общим состоянием и поведением экспериментальных животных, реакцией на раздражители (звук, свет), проявлением симптомов интоксикации.

При изучении субхронической токсичности при внутрижелудочном введении повышенных доз препарата оценивали общее состояние крыс, их реакцию на внешние раздражители (тактильные, звуковые, световые), определяли динамику массы тела, показатели крови (гематокрит, гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, лейкограмма; билирубины, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТ, мочевины, креатинин, холестерин, общие липиды, белок, глюкоза), проводили аутопсию с анализом массовых коэффициентов органов, фиксировали патоморфологические (макроскопические изменения внутренних органов) и определяли зависимость токсического эффекта от уровней доз. Для оценки обратимости возможных токсических эффектов в ходе субхронического опыта патоморфологические, гематологические показатели оценивали через 1 и 10 суток после последнего применения суспензии исследуемого препарата.

Гематологические показатели (общеклинический и биохимический анализ) экспериментальных крыс определяли на анализаторах DF50 Vet (Dymind, Китай) и Accent 200 (PZ Cormay S.A., Польша).

Определение алергизирующих свойств. Для проведения экспериментов по принципу аналогов были сформированы 3 опытные и 3 контрольные группы морских свинок разного пола массой 250...300 г по 6 особей в каждой.

Провокационная кожная проба. Для предварительной сенсibilизации животным опытных групп на выстриженный участок кожи размером 3×3 см в середине боковой поверхности туловища наносили по 3 капли раствора ЛП в виде 30%-й суспензии на 1%-м растворе крахмала из расчета 20 повторных накожных аппликаций по 5 раз в неделю. Первое тестирование проводили после 10 аппликаций, но, т.к. проявлений аллергического характера зарегистрировано не было, опыт был продолжен и число аппликаций было доведено до 20.

Морским свинкам контрольной группы на кожу наносили 1%-й раствор крахмала без добавления препарата в той же дозе. В течение всего периода опыта вели наблюдение за общим клиническим состоянием животных, местной температурой кожи, покраснением кожи, наличием расчесов, отека, утолщением кожной складки и болезненной реакцией (при пальпации места обработки).

Конъюнктивальная проба. Под верхнее веко правого глаза животного вводили по одной капле суспензии препарата в 1%-м растворе крахмала, а в левый глаз, служивший контролем, вводили аналогичное количество дистиллированной воды.

Реакцию учитывали через 15 мин (быстрая реакция) и через 24 ч (гиперчувствительность замедленного типа) и оценивали по следующей шкале (в баллах):

- 1 — легкое покраснение слезного протока;
- 2 — покраснение слезного протока и склеры в направлении к роговице;
- 3 — покраснение всей конъюнктивы и склеры.

Назальная проба. В правую половину носа закапывали пипеткой 1 мл суспензии препарата в 1%-м растворе крахмала, в левый носовой ход, служивший контролем, вводили аналогичное количество дистиллированной воды. Если через 10...20 мин после введения появлялись признаки гиперемии слизистой оболочки, чихание, отек или усиление секреции слизи, пробу считали положительной.

Реакция непрямо́й дегрануляции тучных клеток. Для постановки реакции получали сыворотку крови от опытных и контрольных морских свинок на 10-е, 15-е и 30-е сутки от начала сенсibilизации. Тучные клетки выделяли из перитонеальной жидкости 2-х интактных крыс-самцов после внутрибрюшинного введения им 8...10 мл стерильного физиологического раствора с гепарином, подогретого до 37 °С. Затем на предметные стекла, предварительно окрашенные 0,3%-м спиртовым раствором нейтрального красного, наносили по 0,03 мл исследуемой сыворотки крови, тучных клеток и тестируемого препарата в разведении 1:100. В контрольной пробе использовали сыворотку крови от животных контрольной группы, тучные клетки и препарат в разведении 1:100. Препараты накрывали покровным стеклом, края которого смазывали вазелином и инкубировали 15 мин в термостате при 37 °С, после чего изучали под микроскопом при увеличении ×20 и подсчитывали 100 клеток, среди которых определяли долю дегранулированных (в процентах). Реакцию оценивали как отрицательную, если процент разрушенных тучных клеток в пробе не превышал 10.

Обработка результатов экспериментов. Для обработки результатов использовали общепринятые параметрические и непараметрические статистические критерии.

Результаты и обсуждение

Острая пероральная токсичность. Результаты исследования острой пероральной токсичности ЛП для ветеринарного применения Фирококсиб-АСТРА® таблетки при внутрижелудочном введении белым крысам представлены в табл. 1, 2 и на рисунке.

Таким образом, средняя смертельная доза ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки при внутрижелудочном введении крысам составляет $2410 \pm 27,46$ мг/кг, что, согласно ГОСТ 12.1.007-76, позволяет отнести исследуемый препарат к III классу опасности — «Вещества умеренно опасные».

Субхроническая пероральная токсичность. Многократное применение ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки во всех испытанных дозах не вызывает значимых изменений в клиническом состоянии крыс. Поведенческие реакции, поедание корма и потребление воды, частота дыхания у всех животных опытных групп оставались в пределах нормы

1. Расчет LD_{50} ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки методом Миллера и Тейнтера Calculation of LD_{50} of Firocoxib-ASTRA® tablets by the Miller and Tainter method

Группа	Доза, мг/кг	Число крыс		Гибель, %	Соответствующие пробиты
		выживших	павших		
1	800	10	0	0	3,04
2	1600	8	2	20,0	4,16
3	2300	6	4	40,0	4,75
4	2700	5	5	50,0	5,00
5	3000	3	7	70,0	5,52
6	3400	0	10	100,0	6,96

2. Параметры острой пероральной токсичности ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки для крыс, мг/кг Parameters of acute oral toxicity of the Firocoxib-ASTRA® tablets for rats, mg/kg

Параметры токсичности					SLD50
МПД	LD16	LD50	LD84	LD100	
800	1485,71	2410,0	3133,33	3400,0	±27,46

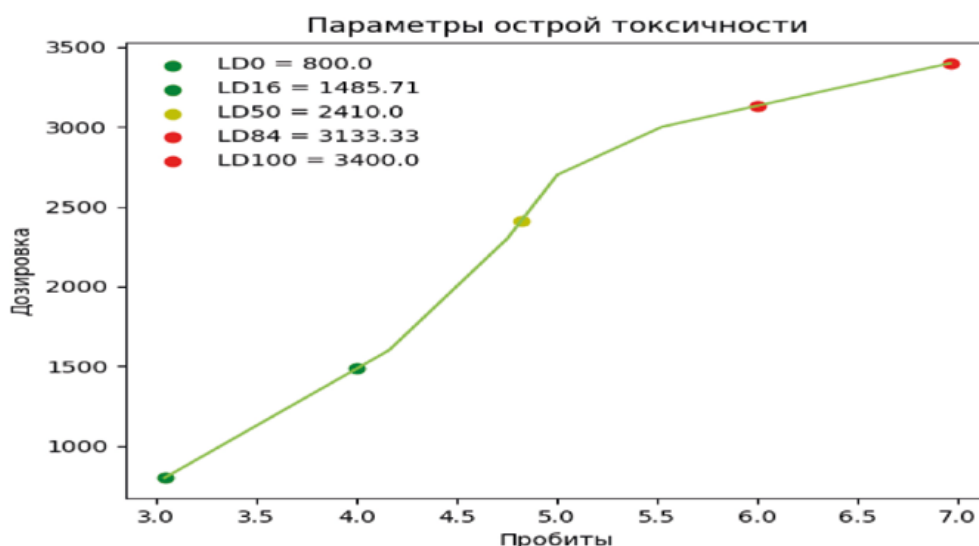


Рис. Параметры острой пероральной токсичности ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки
Acute oral toxicity parameters of Firocoxib-ASTRA® tablets

и не отличались от контроля. За период наблюдения у экспериментальных крыс не было выявлено расстройств пищеварения и мочеотделения. Случаев летального исхода среди животных в ходе опыта также не зарегистрировано. Крысы охотно поедали корм, равномерно прибавляли в массе тела, статистически значимых различий по данному показателю во всех испытанных дозах отмечено не было (табл. 3).

При оценке влияния исследуемого ЛП на функциональное состояние ЦНС отмечено, что во время его применения крысы адекватно реагировали на внешние раздражители и сохраняли двигательную активность, сопоставимую с активностью контрольных животных.

Результаты анализа периферической крови крыс после многократного применения повышенных доз ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки показали, что

количество эритроцитов, лейкоцитов и лейкограмма в испытуемом диапазоне доз существенно не изменялись и варьировались в пределах контрольных величин. Все незначительные изменения, обнаруженные в гематологической картине подопытных крыс, соответствовали референтным значениям. Препарат во всех испытанных дозах не оказывал влияния на содержание эозинофилов, что может служить косвенным доказательством отсутствия алергизирующего действия.

По данным оценки биохимических показателей крови, у животных опытных групп не отмечено статистически значимых различий при сопоставлении с аналогичными показателями контрольных крыс. Не выявлено патологических сдвигов в значениях показателей, характеризующих белоксинтезирующую функцию печени — концентрации общего

3. Динамика массы тела крыс при внутрижелудочном введении повышенных доз ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки в течение 42 суток

Dynamics of body weight of rats with intragastric administration of increased doses of the Firocoxib-ASTRA® tablets for 42 days

Группа, доза	Средняя масса тела крыс, г, в разные сроки эксперимента, сутки			
	1-е	14-е	21-е	42-е
Контроль, n=10	181,2±3,12	192,1±3,51	202,7±3,38	214,2±3,63
1/10 LD ₅₀ , n=10	183,1±2,45	195,3±3,15	204,8±3,47	214,8±3,43
1/20 LD ₅₀ , n=10	180,7±3,15	193,2±3,34	203,2±2,52	214,6±2,35
1/50 LD ₅₀ , n=10	187,4±5,26	196,8±5,35	205,1±5,61	215,1±5,64

белка и альбумина. Уровень ферментемии обеих аминотрансфераз претерпевал незначительные колебания в диапазоне, принимаемом за условную норму для данного вида животных, что подтверждает отсутствие активации процессов цитолиза. Таким образом, ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки в испытуемом диапазоне доз не оказывает отрицательного воздействия на функциональное состояние печени.

Содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови у подопытных крыс после длительного применения исследуемого препарата не изменялось по сравнению с контрольными величинами.

Результаты морфометрического анализа свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий по относительной массе внутренних органов у крыс, которым многократно вводили испытуемый препарат в изученных дозах, по сравнению с аналогичными показателями у контрольных животных (табл. 4).

Длительное применение ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки в повышенных дозах крысам не оказывает

влияния на поведенческие реакции животных и их общий вид.

Таким образом, не установлено негативного воздействия ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки после внутрижелудочного введения крысам в течение 42 суток на показатели крови и основные физиологические функции организма; отсутствуют патоморфологические изменения, что подтверждает хорошую переносимость исследуемого препарата модельными животными.

Аллергизирующие свойства. Результаты исследования посредством провокационной кожной, конъюнктивной и назальной пробы, а также в РНДТК приведены ниже.

Провокационная кожная проба. При оценке сенсibilизирующего действия ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки каких-либо изменений на месте его нанесения на кожу морских свинок за весь период наблюдений выявлено не было.

Конъюнктивная проба. При визуальной оценке состояния конъюнктивы, роговицы и век глаз опытных животных установлено, что ЛП Фи-

4. Влияние многократного применения повышенных доз ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки на массу внутренних органов крыс

Effect of repeated administration of increased doses of the Firocoxib-ASTRA® tablets on the weight of internal organs in rats

Орган	Группа, доза			
	Контроль	1/10 LD ₅₀	1/20 LD ₅₀	1/50 LD ₅₀
Через сутки после последнего введения				
Печень	24,8±0,78	26,8±0,65	25,7±1,58	26,8±0,35
Почки	5,68±0,65	5,43±0,47	5,59±0,76	6,47±0,59
Лёгкие	3,38±0,52	3,53±0,57	3,86±0,58	3,62±0,43
Селезёнка	2,48±0,67	2,37±0,87	2,69±0,73	2,38±0,62
Сердце	2,48±0,79	2,58±0,64	2,58±0,75	2,45±0,75
Через 10 суток после последнего введения				
Печень	27,3±0,65	29,2±1,68	29,49±1,53	28,7±0,76
Почки	6,68±0,75	5,68±0,45	5,86±0,12	6,42±0,37
Лёгкие	3,68±0,64	4,38±0,67	3,63±0,38	3,65±0,37
Селезёнка	2,37±0,69	2,47±0,58	2,78±0,98	2,59±0,76
Сердце	3,25±0,76	2,62±0,36	2,53±0,75	2,64±0,91

рококсиб-АСТРА® таблетки не вызывает изменений конъюнктивы, как сразу после инстилляций его суспензии, так и на протяжении всего опыта (табл. 5), поэтому данную пробу оценили, как отрицательную.

5. Конъюнктивальная проба у морских свинок после инстилляций суспензии ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки

Conjunctival test in guinea pigs after instillation of the suspension of the Firocoxib-ASTRA® tablets

Группа	Реакция конъюнктивы, балл		
	15 мин	24 ч	48 ч
Фирококсиб-АСТРА®, n=6	0	0	0
Контроль, n=6	0	0	0

Назальная проба. В результате постановки назальной пробы у подопытных животных не выявлено признаков отека, покраснения слизистой оболочки, усиления слизиотделения и других патологических изменений поэтому тест оценили, как отрицательный.

Реакция непрямо́й дегрануляции тучных клеток. В связи с тем, что процент дегранулированных тучных клеток в опытных группах <10%, РНДТК является отрицательной (табл. 6).

6. Результаты реакции непрямо́й дегрануляции тучных клеток, %

Results of the indirect mast cell degranulation reaction, %

Сутки	Фирококсиб-АСТРА®, n=6	Контроль, n=6
10-е	5,64±0,75	6,07±0,49
20-е	5,25±0,90	6,53±0,88
30-е	7,63±1,04	6,77±1,31

Таким образом, ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки не обладает алергизирующими свойствами, выявляемыми в провокационной кожной, конъюнктивальной и назальной пробе, а также не вызывает дегрануляции тучных клеток, выходящей за пределы нормы.

Заключение

Специалистами ООО «БиоФерон» (Москва) разработан воспроизведенный НПВП для ветеринарного применения Фирококсиб-АСТРА® таблетки, который является полным аналогом импортного ЛП Превикокс. ДВ препарата фирококсиб — современный представитель НПВП семейства коксибов, селективный ингибитор ЦОГ-2. Благодаря высокому профилю гастроинтестинальной безопасности препарат более предпочтителен для собак по сравнению с другими, менее избирательными, «традиционными» НПВП (кетопрофен, толфенамовая кислота).

Препарат Фирококсиб-АСТРА® таблетки показан собакам при остеоартрите и остеоартрозе, травмах

суставов, воспалительных процессах мягких тканей и для послеоперационного контроля боли. Благодаря высокой селективности и низкому риску развития нежелательных реакций данный препарат может использоваться как для кратковременного устранения острой боли, так и для длительного контроля хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Препарат Фирококсиб-АСТРА® выпускается в форме привлекательных ароматизированных жевательных таблеток, хорошо поедаемых собаками, легкое деление которых на 2 или 4 части гарантирует максимальную точность дозирования, что значительно упрощает соблюдение владельцами рекомендаций ветеринарного врача по лечению, а также позволяет контролировать эффективность и безопасность терапии разной длительности.

LD₅₀ ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки для крыс составляет 2410±27,46 мг/кг, что, согласно ГОСТ 12.1.007-76, позволяет отнести его к III классу опасности — «Вещества умеренно опасные».

По результатам оценки субхронической пероральной токсичности ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки на крысах установлено, что его применение в течение 42 суток во всех испытанных повышенных дозах не вызывает значимых изменений в клиническом состоянии экспериментальных животных. Все изменения, обнаруженные в гематологической картине подопытных крыс, соответствовали физиологическим нормам для данного вида животных. Не установлено негативного воздействия на основные физиологические функции организма, отсутствуют патоморфологические изменения, что подтверждает хорошую переносимость препарата.

ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки не обладает алергизирующими свойствами, выявляемыми в провокационной кожной, конъюнктивальной и назальной пробе, а также не вызывает дегрануляции тучных клеток, выходящей за пределы нормы.

Таким образом, результаты данного экспериментального исследования позволяют сделать вывод, что ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки не обладает значимыми токсическими и алергизирующими свойствами и хорошо переносится лабораторными животными.

Конфликт интересов

Разработчиком ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки и спонсором данного исследования является ООО «БиоФерон». Решение о публикации результатов исследования принадлежит разработчику.

Библиография

- Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. — Ленинград: Государственное издательство медицинской литературы, 1963. — 151 с.
- Данилевская, Н.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и их использование в практической ветеринарии / Н.В. Данилевская // Ветеринар. — 2000. — № 4. — С. 34-37.
- Каратеев, А.Е. Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксибы или комбинация «традиционных» НПВП и гастропротектора? / А.Е. Каратеев // РМЖ. — 2013. — № 13. — С. 673.

4. Кемельман, Е.Л., Оценка частоты возникновения гастроэнтерологических осложнений при назначении собакам карпрофена в комбинации с омепразолом / Е.Л. Кемельман, К.С. Варенов, А.А. Архипова // РВЖ МДЖ. — 2015. — №1. — С. 16-19.
5. Превикокс таблетки 57 мг и 227 мг Инструкция по ветеринарному применению лекарственного препарата [Электронный ресурс]. — URL: <https://galen.vetr.ru/files/instruction/1b2e0703-a97b-46a9-b8dd-9899639215f6> (дата обращения 09.01.2025).
6. Приказ Министерства сельского хозяйства РФ №101 от 06.03.2018 г. «Об утверждении Правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения». Зарегистрирован в Минюсте России 05.06.2018 № 51296.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / А.Н. Миронов, Н.Д. Бунятян и др. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
9. Сотников, В.В. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВП) в ветеринарной практике / В.В. Сотников // Ветеринарный Петербург. — 2011. — №2. — С. 33-35.
10. Фирококсіб-АСТРА® таблетки Инструкция по ветеринарному применению лекарственного препарата [Электронный ресурс]. — URL: <https://galen.vetr.ru/files/c6b589ad-ca70-48bc-81fc-58de1c3cb966> (дата обращения 09.01.2025).
11. Aithal, G.P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity/ G.P. Aithal, C.P. Day // Clinics in Liver Disease. — 2007. — No. 11. — pp. 563-575.
12. Bergh, M.S. The coxib NSAIDs: potential clinical and pharmacological importance in veterinary medicine / M.S. Bergh, S.C. Budsberg // J Vet Intern Med. — 2005. No. 19. — pp. 633-43.
13. Bostrom, I.M. Effects of carprofen on renal function and results of serum biochemical and hematologic analyses in anesthetized dogs that had low blood pressure during anesthesia / I.M. Bostrom, G.C. Nyman, P.E. Lord, et al. // Am J Vet Res. — 2002. — No. 63. — pp. 712-721.
14. Clark, T.P. The clinical pharmacology of cyclooxygenase-2-selective and dual inhibitors / T.P. Clark // Vet Clin North America Small Anim Pract. — 2006. — No. 36(5). — pp. 1061-85.
15. Dassler, C.L. Canine hip dysplasia: diagnosis and nonsurgical treatment / CL. Dassler. In: Slatter D, editor. Textbook of small animal surgery. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders, 2002. — pp. 2019-29.
16. Doig, P.A. Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis / P.A. Doig, K.A. Purbrick, J.E. Hare, et al. // Can Vet J. — 2000. — No. 41. — pp. 296-300.
17. Forsyth, S.F. Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs / S.F. Forsyth // JSAP. — 1998. — Vol. 39. — Iss. 9. — pp. 421-424.
18. Fox, S.M. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs / S.M. Fox. In Chronic Pain in Small Animal Medicine. 1st ed. London: Manson Publishing Ltd, 2010. — p. 138-163.
19. Gruen, M.E. Pain Management Guidelines for Dogs and Cats / M.E. Gruen, B.D.X. Lascelles, E. Collieran, et al. // J Am Anim Hosp Assoc. — 2022. — No. 58(2). — pp. 55-76. doi:10.5326/JAAHA-MS-7292.
20. Gwaltney-Brant, S.M. Toxicology of pain medications / S.M. Gwaltney-Brant // Proceedings of the Central Veterinary Conference (CVC), Baltimore, MD, 2010.
21. Hanson, P.D. Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions / P.D. Hanson, K.C. Brooks, J. Case, M. Conzemius, W. Gordon, J. Schuessler, et al. // Vet Ther. — 2006. — No. 7(2). — pp. 127-40.
22. Hazewinkel, H.A., = Comparison of the effects of firocoxib, carprofen and vedaprofen in a sodium urate crystal induced synovitis model of arthritis in dogs / H.A. Hazewinkel, W.E. van den Brom, L.F. Theyse, M. Pollmeier, P.D. Hanson // Res Vet Sci. — 2008. — No. 84(1). — pp. 74-9.
23. Innes, J.F. Arthritis / J.F. Innes. In: Tobias KM, Johnston SA, editors. Veterinary surgery small animal. St Louis (MO): Elsevier Saunders, 2012. — pp. 1078-111.
24. Johnston, S.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for the management of canine osteoarthritis / S.A. Johnston, S.C. Budsberg // Vet Clin North Am Small Anim Pract. — 1997. — No. 27. — pp. 841-862.
25. Jones, C.J. Physiologic characteristics and clinical importance of the cyclooxygenase isoforms in dogs and cats / C.J. Jones // J Am Vet Med Assoc. — 2000. — No. 217. — pp. 721-729.
26. Joubert, K.E. The effects of firocoxib (Previcox) in geriatric dogs over a period of 90 days / K.E. Joubert // J. S. Afr. Vet. Assoc. — 2009. — Vol. 80. — No. 3. — pp.179-184.
27. Ko, J.C. Renal effects of carprofen administered to healthy dogs anesthetized with propofol and isoflurane / J.C. Ko., T. Miyabiyashi, R.E. Mandsager, et al. // J Am Vet Med Assoc. — 2000. — No. 217. — pp. 346-349.
28. Kondo, Y. Efficacy and safety of firocoxib for the treatment of pain associated with soft tissue surgery in dogs under field conditions in Japan / Y. Kondo, K Takashima., S. Matsumoto, et al. // J Vet Med Sci. — 2012. — No. 74(10). — pp. 1283-1289. doi:10.1292/jvms.11-0306.
29. KuKanich, B. Clinical pharmacology of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dogs / B. KuKanich, T. Bidgood, O. Knesl // Vet Anaesth Analg, — 2012. — No. 39(1). — pp. 69-90.
30. Lascelles, B.D. Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002-2003) / B.D. Lascelles, A.T. Blikslager, S.M. Fox, D. Reece // J Am Vet Med Assoc. — 2005. — No. 227(7). — pp. 1112-1117. doi:10.2460/javma.2005.227.1112.
31. Lees, P. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest / P. Lees, M.F. Landoni, J. Giraudel, P.L. Toutain // Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. — 2004. — No. 27. — pp. 479-490.
32. Little, D. Cyclooxygenase (COX) inhibitors and the intestine / D. Little, S.L. Jones, A.T. Blikslager // Journal of Veterinary Internal Medicine. — 2007. — No. 21(3). — pp. 367-77.
33. Luna, S.P.L. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs / S.P.L. Luna, A.C. Basilio, P.V.M Steagall, et al. // Am J Vet Res. — 2007. — No. 68. — pp. 258-264.
34. MacPhail, C.M. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs / C.M. MacPhail, M.R. Lappin, D.J. Meyer, S.G. Smith, C.R.L. Webster, P.J. Armstrong // Journal of the American Veterinary Medical Association. — 1998. — No. 212(12). — pp. 1895-901.
35. McCann, M.E. In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis / M.E. McCann, R. Donald, D Zhang., C. Brideau, W.C. Black, P.D. Hanson, et al. // American Journal of Veterinary Research. — 2004. — No. 65(4). — pp. 503-12.
36. Millis, D.L. The effect of deracoxib, a new COX-2 inhibitor, on the prevention of lameness induced by chemical synovitis in dogs / D.L. Millis, J.P. Weigel., T. Moyers, et al. // Vet Ther. — 2002. — No. 3. — pp. 453-464.
37. Monteiro-Steagall, B.P. Systematic Review of NSAIDs-Induced Adverse Effects in Dogs / B.P. Monteiro-Steagall, P.V.M Steagall., B.D.X. Lascelles // J. Vet Inter. Med. — 2013. — Vol. 27. — Iss. 5. — pp. 1011-1019.
38. Murrell, J. Firocoxib / J. Murrell // Companion Animal. — 2009. — No. 14 (3). — pp. 47-49.
39. Nakagawa, K. Hepatocellular toxicosis associated with the alternate administration of carprofen and meloxicam in a Siberian Husky / K. Nakagawa, T. Yamagami, N. Takemura // Journal of Veterinary Medical Science. — 2005. — No. 67(10). — pp. 1051-3.
40. National Competent Authorities for the implementation of Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes. Working document on a severity assessment framework. Brussels, 11-12 July 2012;
41. Papich, M.G. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals / M.G. Papich // Vet Clin Small Anim. — 2008. — No. 38. — pp. 1243-1266.
42. Pettitt, R.A. Investigation and management of canine osteoarthritis / R.A. Pettitt, A.J. German // In Pract. — 2015 Nov. — Vol. 11. — No. 37(Suppl 1). — pp. 1-8.
43. Pollmeier, M. Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis / M. Pollmeier, C. Toulemonde, C. Fleishman, P.D. Hanson // Vet Rec. — 2006. — No. 159(17). — pp. 547-51.
44. Price, T., Molecular and Cell Biology of Pain / T. Price, G. Dussor. 1st Edition. Academic Press, 2015. — 648 p.
45. Roitner, M. Prevalence of osteoarthritis in the shoulder, elbow, hip and stifle joints of dogs older than 8 years / J. Klever, S. Reese, A. Meyer-Lindenberg // Vet J. — 2024. — No. 305. — pp. 106132. doi:10.1016/j.tvjl.2024.106132.
46. Ryan, W.G. Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, firocoxib: a 1,000 dog study / W.G. Ryan, K. Moldave, D. Carithers // Vet Ther. — 2006. — No. 7(2). — pp. 119-126.
47. Smith, G.K. Pathogenesis, diagnosis, and control of canine hip dysplasia / G.K. Smith, G.T. Karbe, K.A. Agnello, et al. In: Tobias KM, Johnston SA, editors. Veterinary surgery small animal. St Louis (MO): Elsevier Saunders; 2012. — pp. 824-48.
48. Steagall, P.V. Evaluation of the adverse effects of oral firocoxib in healthy dogs / P.V. Steagall, F.B. Mantovani, T.H. Ferreira, E.S. Salcedo, F.Q. Moutinho, S.P. Luna // J Vet Pharmacol Ther. — 2007. — No. 30(3). — pp. 218-223. doi:10.1111/j.1365-2885.2007.00842.x.
49. Wilson, J.E. Determination of expression of cyclooxygenase-1 and -2 isozymes in canine tissues and their differential sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs / J.E. Wilson, N.V. Chandrasekharan, K.D. Westover, K.B. Eager, D.L. Simmons // American Journal of Veterinary Research. — 2004. — No. 65(6). — pp. 810-8.