

Для цитирования: Леонард, Р.А. Оценка эффективности препарата Гамавит при коррекции ренальной анемии у кошек с ХБП: контролируемое рандомизированное исследование / Р.А. Леонард, Т.Е. Зарипова, А.Н. Балахонов, Н.Ю. Вдовина, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин, А.В. Санин // Российский ветеринарный журнал. — 2020. — № 5. — С. 8–20. DOI: 10.32416/2500-4379-2020-5-8-20

УДК 619: 616.61: 615

For citation: Leonard R.A., Zaripova T.E., Balakhonov A.N., Vdovina N.Yu., Narovlyanskiy A.N., Pronin A.V., Sanin A.V., Evaluation of Gamavit effectiveness for correction of renal anemia in cats with chronic kidney disease: a controlled randomized study, Russian veterinary journal (Rossijskiy veterinarnyj zhurnal), 2020, No. 5, pp. 8–20. DOI: 10.32416/2500-4379-2020-5-8-20

Оценка эффективности препарата Гамавит при коррекции ренальной анемии у кошек с ХБП: контролируемое рандомизированное исследование

Р.А. Леонард¹, кандидат ветеринарных наук, президент Научно-практической ассоциации ветеринарных нефрологов и урологов (НАВНУ), главный ветврач клиники «Доберман» (vetnefro@mail.ru);

Т.Е. Зарипова², главный ветврач клиники «ОРИКС» (zt9162548919@gmail.com);

А.Н. Балахонов¹, ветврач клиники «Доберман»;

Н.Ю. Вдовина¹, фельдшер клиники «Доберман»;

А.Н. Наровлянский³, доктор биологических наук, профессор, зав. лаб. цитокинов (narovl@yandex.ru);

А.В. Пронин³, доктор биологических наук, профессор, зам. директора по научной работе (proninalexand@yandex.ru);

А.В. Санин³, доктор биологических наук, зав. лаб. клеточного иммунитета (saninalex@inbox.ru).

¹ Ветеринарная клиника «Доберман» (454008, РФ, г. Челябинск, пр-т Победы, д. 186а).

² Ветеринарная клиника «ОРИКС» (123060, РФ, г. Москва, ул. Расплетина, д. 32, стр. 1)

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18).

Ренальная анемия — одно из частых осложнений хронической болезни почек (ХБП) у кошек, значимо снижающее качество жизни животных. Чаще всего механизм развития ренальной анемии связан с недостаточностью эндогенного эритропоэтина (ЭПО) или с сокращением срока жизни эритроцитов, вызванным уремической интоксикацией. Поскольку анемия приводит к усугублению тяжести ренальной гипертензии и других симптомов ХБП, особую актуальность приобретает поиск эффективных лекарственных средств, способных стимулировать эритропоэз при ХБП и при этом не обладающих нефротоксическими свойствами.

Цель работы состояла в изучении эффективности подключения к схеме лечения кошек с ХБП Гамавита — комплексного препарата, действующими веществами которого являются иммуностимулятор — нуклеионат натрия и экстракт плаценты денатурированной.

В исследование были включены 20 кошек разных пород в возрасте от 5 до 16 лет с ХБП III...IV стадии по классификации IRIS, сопровождающейся анемией и снижением показателя гематокрита от 25 и до 16 %. Пациентов распределили на 2 равных группы — контрольную (n=10) и опытную (n=10) в случайном порядке с помощью метода блочной рандомизации. В контрольной группе использовали стандартную нефропротективную схему терапии. В опытной группе дополнительно применяли «Гамавит®», раствор для инъекций 10 мл». Гамавит вводили в дозе 0,5 мл/кг 1 раз в сутки, в одно и то же время. Общий курс составил 14 дней (7 дней в/в и 7 дней п/к). Условия кормления и содержания животных опытной и контрольной групп были идентичными. Для кормления использовали стандартизированный серийный корм — Purina CatChow Adult с курицей/индейкой/лососем. Доступ к питьевой воде — ad libitum.

По окончании исследования оценка терапевтической эффективности проводилась комплексно с учетом данных клинического осмотра, результатов общего и биохимического анализов крови. Дополнительно оценивали наличие побочных эффектов.

Исходная численность эритроцитов, а также показатель гематокрита и уровень гемоглобина в опытной и контрольной группах были на нижней границе нормы либо ниже референсных значений. В ходе эксперимента у животных опытной группы уже через 2 недели данные показатели пришли в норму, тогда как в контрольной группе существенных изменений не было. Статистически значимая разница между опытной и контрольной группами сохранялась до конца наблюдения (p=0,001).

Уровни креатинина и мочевины в сыворотке крови животных обеих групп были и оставались стабильно высокими, однако в опытной группе в ходе эксперимента удалось добиться существенного снижения данных показателей.

Исходный уровень ЭПО в обеих группах был существенно ниже, чем у здоровых животных. В ходе эксперимента достигнуть нижней границы нормального значения не удалось, что позволяет сделать вывод о том, что стимуляция показателей эритропоэза в опытной группе, наблюдаемая под действием Гамавита, не связана со стимуляцией выработки эндогенного ЭПО.

Таким образом, в ходе исследования выявлено, что Гамавит стимулирует эритропоэз у кошек с ХБП III...IV стадией, а именно, достоверно повышает количество эритроцитов, уровень гематокрита и гемоглобина, проявляя этот эффект в совокупности со снижением показателей уремической интоксикации (уровней креатинина и мочевины), приводит к улучшению общего состояния пациентов и регрессу ряда важных клинических проявлений.

Поскольку в процессе данного исследования у Гамавита не было выявлено каких-либо нефротоксичных свойств и нежелательных взаимодействий с препаратами стандартной нефропротективной терапии, то он может быть рекомендован к широкому использованию у кошек в качестве одного из патогенетических, симптоматических и лечебно-профилактических средств в комплексной терапии ХБП на доклинических и клинических этапах заболевания.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, эритропоэз, гематокрит, гамавит, креатинин, кошки.

Evaluation of Gamavit effectiveness for correction of renal anemia in cats with chronic kidney disease: a controlled randomized study

R.A. Leonard¹, PhD in veterinary science, President of Russian Scientific and Practical Association of Veterinary Nephrologists and Urologists (NAVNU), chief veterinarian of clinic «Doberman»;

T.E. Zaripova², chief veterinarian of clinic «Orix» (zt9162548919@gmail.com);

A.N. Balakhonov¹, veterinarian of clinic «Doberman»;

N.Yu. Vdovina¹, veterinary assistant of clinic «Doberman»;

A.N. Narovlyanskiy³, D.Sc. in Biology, professor, head of the cytokines lab. (narovi@yandex.ru);

A.V. Pronin³, D.Sc. in Biology, professor, deputy director for science (proninalexand@yandex.ru);

A.V. Sanin³, D.Sc. in Biology, professor, head of the cellular immunity lab. (saninalex@inbox.ru),

¹ Veterinary clinic «Doberman», (186a, prospect Pobedy, Chelyabinsk, RF, 454008).

² Veterinary clinic «ORIX», (32, b. 1, Raspletina str., Moscow, RF, 123060).

³ The Gamaleya Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology (18, Gamaleya str., Moscow, 123098)

Renal anemia is one of the most common complications of chronic kidney disease (CKD) in cats, which significantly reduces their life quality. Most often, the mechanism of renal anemia development is associated with insufficiency of endogenous erythropoietin (EPO), or with a reduction in the life of red blood cells caused by uremic intoxication. Since anemia increases the severity of renal hypertension and other CKD symptoms, the search for effective drugs that can stimulate erythropoiesis in CKD and do not have nephrotoxic properties is particularly relevant.

The aim of the work was to study the effectiveness of Gamavit in the treatment regimen for cats with CKD compared with the standard treatment protocol. Active ingredients of Gamavit are sodium nucleinate and denaturated placenta extract. The study included 20 cats of different breeds aged from 5 to 16 years with CKD stage III-IV according to the IRIS classification, accompanied by anemia and a decrease in hematocrit in the range from 25 to 16%. Patients were randomly divided into 2 equal groups — control (n=10) and experimental (n=10) using the block randomization method. In the control group a standard nephroprotective therapy regimen was used. In the experimental group Gamavit was added to the standard regimen. Gamavit was administered at a dose of 0.5 ml/kg 1 time per day, at the same time, during 14 consecutive days (7 days i/v and 7 days s/c).

The conditions for feeding and keeping animals of the experimental and control groups were identical. For feeding, we used a standardized serial diet — Purina CatChow Adult with chicken/turkey/salmon. Access to drinking water — ad libitum.

The initial number of red blood cells, as well as the hematocrit index and hemoglobin level in the experimental and control groups were at the lower limit of the norm or below the reference values. During the study, in the experimental group of the patients, these indicators returned to normal after 2 weeks, while in the control group there were no significant changes. The statistically significant difference between the experimental and control groups remained until the end of the observation (p=0.001).

Levels of creatinine and urea in the blood serum of the patients of both groups consistently high throughout the study, but in the experimental group a significant decrease in these indicators was found.

The initial level of EPO in both groups was significantly lower than in healthy cats. During the experiment, it was not possible to reach the lower limit of the normal value, which allows us to conclude that the stimulation of erythropoiesis indicators in the experimental group, observed under the influence of Gamavit, is not associated with the stimulation of endogenous EPO production.

Thus, the study revealed that Gamavit stimulates erythropoiesis in cats with CKD stage III-IV, significantly increasing the number of red blood cells, and the levels of hematocrit and hemoglobin. This effect, combined with a decrease in uremic intoxication values (creatinine and urea levels), lead to an improvement in the general condition of patients and regression in a number of important clinical manifestations.

Since no nephrotoxic effects and undesirable interactions with drugs of standard nephroprotective therapy were detected in the process of this study, Gamavit can be recommended for widespread use in cats as one of the pathogenetic, symptomatic, and therapeutic and prophylactic drugs in the complex therapy of CKD at the preclinical and clinical stages of the disease.

Keywords: chronic kidney disease, anemia, erythropoiesis, hematocrit, gamavit, creatinine, cats.

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, в/в — внутривенно, Д0 — день 0, КИ — клиническое исследование, п/к — подкожно, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, УЗИ —

ультразвуковое исследование, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭПО — эритропоэтин, Нб — haemoglobin (гемоглобин), IRIS — International Renal Interest Society (Международное общество изучения заболеваний почек)

Введение

Ренальная анемия — одно из многочисленных осложнений ХБП у кошек, значительно снижающее качество жизни животных [14]. Анемию выявляют примерно у 30...65 % кошек с ХБП [30].

Чаще всего механизмы развития и стойкости ренальной анемии связывают с недостаточностью эндогенного ЭПО (снижением его выработки почками или уменьшением активности его рецепторных взаимодействий) либо с сокращением срока жизни эритроцитов, во многом обусловленном уремической интоксикацией [14, 33, 35].

Анемия неизбежно приводит к развитию гипоксии тканей и органов, а также к снижению общей и специфической резистентности организма, при этом особенно серьезно страдают от гипоксии почки, так как процессы реабсорбции в их канальцевом аппарате требуют больших затрат кислорода и энергии. Таким образом, анемия усугубляет тяжесть ренальной гипертензии и других симптомов ХБП. Это обуславливает актуальность поиска эффективных лекарственных средств, способных влиять на качественные и количественные показатели эритропоэза и при этом не обладающих нефротоксическими свойствами [13, 31].

Коммерческие препараты на основе ЭПО, видоспецифические для собак и кошек, до сих пор не разработаны, а рекомбинантные ЭПО, помимо высокой стоимости, обладают значительной реактогенностью [14, 32, 34, 39]. Побочные эффекты включают в себя рвоту, гипертензию, судорожные припадки и лихорадку [30].

Цель исследования

Изучить эффективность включения в схему лечения кошек с ХБП Гамавита — комплексного отечественного препарата, действующими веществами которого являются иммуностимулятор — нуклеинат натрия и экстракт плаценты денатурированной. Гамавит применяют в ветеринарии для повышения резистентности организма [1, 7, 8, 24, 28], коррекции анемии [1, 22, 23, 26, 27], восстановления биохимических параметров крови при паразитарных инвазиях [1, 8, 12, 17, 26], детоксикации [9, 10, 15, 16, 18, 19, 21, 25] и иных целей [5, 6, 9, 20].

Материалы и методы

Исследование проводили в период с 14.01.2020 по 25.02.2020 на базе стационара ветеринарной клиники «Доберман» (г. Челябинск).

Животные и критерии их включения в эксперимент. Целевые животные — коты и кошки разных пород с ХБП III...IV стадии по классификации IRIS, сопровождающейся анемией и снижением показателя гематокрита от 25 и до 16%.

Критерии включения животных в исследование:

- ХБП* III...IV стадии по классификации IRIS;
- снижение показателя гематокрита от 25 и до 16 %;
- стабильное состояние (на фоне стандартной нефропротективной терапии) в течение не менее 1 недели;
- возраст от 5 до 16 лет включительно.

* Диагноз ХБП ставили на основании результатов неинвазивных методов диагностики: биохимического анализа крови, общеклинического анализа мочи и УЗИ.

Были сформированы две группы целевых животных: опытная (n=10) и контрольная (n=10). Животных по группам распределяли в случайном порядке; для обеспечения равномерного распределения использован метод блочной рандомизации. Распределяли по группам сразу после включения животных в исследование.

Особые условия. Условия кормления и содержания животных опытной и контрольной групп были идентичными. Для кормления использовали стандартизированный серийный корм — Purina CatChow Adult с курицей/индейкой/лососем. Доступ к питьевой воде — ad libitum.

Схемы лечения. Схема лечения (стандартная нефропротективная терапия) **в контрольной группе** приведена в таблице 1.

Схема лечения **в опытной группе** заключалась в следующем. Эффективность препарата «Гамавит®», раствор для инъекций 10 мл» оценивали в сравнении со стандартной схемой нефропротективной терапии. Препарат вводили в дозе 0,5 мл/кг 1 раз в сутки, в одно и то же время, дополнительно к стандартному протоколу. Общий курс составил 14 дней (7 дней в/в и 7 дней п/к).

Оценка общего клинического состояния животных. Оценивали следующие показатели: общее состояние, активность, аппетит, гидратация кожного покрова, качество шерстного покрова, наличие уремического поражения кожи, изменения глазного дна.

Пробы крови для **общеклинического анализа** брали перед началом лечения (на момент включения в КИ (Д0), затем на 14-й (Д14), 28-й (Д28) и 42-й (Д42) день после начала лечения согласно плану КИ.

Исследование выполнено в лаборатории ветеринарной клиники «Доберман», г. Челябинск, с использованием гематологического анализатора WML-420B (Wondcon Pets Division, Китай, 2018 года выпуска).

Пробы крови для **биохимического анализа** брали перед началом лечения (на момент включения в КИ (Д0), затем на 42-й (Д42) день после начала лечения согласно плану КИ.

Взятие и отправка проб крови проведены согласно стандартным правилам. Биохимическое исследование выполнено в лаборатории ветеринарной клиники «Доберман», г. Челябинск, с использованием биохимического анализатора BioChemSA (НТИ, США, 2013).

Ультрасонографическое исследование проводили, чтобы исключить макроструктурные изменения почек и мочевого пузыря, однократно до начала лечения, с использованием аппарата УЗИ Diagnostic ultra sound systems 2200V, HDI-Lim, США, 2013 года выпуска

Оценка терапевтической эффективности. По окончании исследования оценивали терапевтическую эффективность комплексным методом: с учетом данных клинического осмотра, результатов общего и биохимического анализов крови. Дополнительно оценивали наличие побочных эффектов.

Оценка общего клинического состояния: отсутствие новых осложнений ХБП (появление дегидратации, изменение качества шерсти, анорексия, астения, парез задних конечностей, гидроторакс, гидроперикард, значительное ухудшение состояния глазного дна, кровоизлияния в переднюю камеру глаза, галитоз), отсутствие усугубления уже имеющихся признаков.

1. Схема лечения в контрольной группе (стандартный протокол) Treatment regimen in the control group (standard protocol)		
Препарат	Цель использования	Доза
Нефропротекция		
Телмисартан (Микардис, Семинтра)	Блокатор рецепторов ангиотензина. Контроль гиперактивности РААС, вазодилатация первичной микро капиллярной сети почек, ангиопротекция, нефропротекция	Внутрь 1 мг/кг 1 раз в сутки, 42 дня
Сулодексид+дерматан сульфат (ВесселДуэФ, Ангиофлюкс)	Ангиопротекция, улучшение реологических свойств крови, нефропротекция	Раствор 300 ЛЕ/мл: 0,3 мл п/к или в/в 1 раз в сутки, 42 дня
Торасемид (Диувер, Триграмм)	Профилактика застойных явлений в организме (гидроторакс, гидроперикард), контроль гиперактивности РААС (свойства и АПФ), умеренное форсирование диуреза	Внутрь 0,625 мг/кг 1 раз в 48 ч, 42 дня
Севеламер (Ренагель, Селамирекс)	Блокада всасывания фосфора в кишечнике. Контроль Са/Р обмена, компенсированной и декомпенсированной гиперфосфатемии, косвенно — гиперпаратиреоза	Табл. 800 мг: по ¼ табл. внутрь 3 раза в сутки, 42 дня
Парикальцитол (Земплар)	Блокатор кальциевых рецепторов паращитовидной железы. Контроль гиперфункции паращитовидной железы, нивелирование действия паратгормона (ведущий «уремический» токсин) на свои рецепторы 1 типа (костная ткань) и 2 типа (большинство иных тканей организма)	1 мкг/животное внутрь 1 раз в 72 ч, 42 дня
Прочие препараты		
Дисоль или 4% раствор или гидрокарбонат натрия	Профилактика/терапия метаболического ацидоза и гиповолемии	15...25 мл/кг в/в симптоматически 1...2 раза в сутки
Нефротект + Липофундин 10%	Раствор аминокислот и жиров для парентерального питания	10... 15/15...20 мл/кг симптоматически при анорексии
Пантопрозол (Нольпаза)	Профилактика/лечение уреимического гастрита	Симптоматически 20 мг/животное внутрь или в/в 1 раз в сутки
Метоклопрамид (Церукал)	Противорвотный и прокинетический препарат	Симптоматически в/в, п/к 0,625 мг/кг или 1 мг/кг внутрь 2...3 раза в сутки симптоматически
Прамипексол (Мирапекс 0,25 мг)	Дофаминомиметик (агонист дофаминовых рецепторов). (Дефицит дофамина является одной из ведущих причин развития хронического дистресса и экзогенной депрессии у кошек.)	0,03...0,05 мг/кг 1...4 раза в сутки симптоматически для стресснеустойчивых животных

Изменения в анализах крови: стабилизация/редукция уровня азотемии; нормализация показателей красной крови относительно исходных значений.

Статистический анализ данных проведен с использованием программы IBM SPSS statistic 26 общепринятыми методами. Для анализа показателей использован многомерный дисперсный анализ ANOVA (линейная модель с повторными измерениями). При межгрупповом сравнении использован критерий Манна-Уитни. Результаты в таблицах представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Различия между группами считаются статистически значимыми, если значение p не превысит 0,05, а наблюдаемая мощность будет не ниже 80 %.

Результаты и обсуждение

Для проведения исследования предварительно было отобрано 20 кошек с диагнозом ХБП III...IV стадии по классификации IRIS с анемией. Диагноз был поставлен

комплексно на основании анамнеза, данных клинического осмотра с учетом результатов неинвазивных методов исследования. Исключенных из исследования кошек не было. На момент включения в исследование все животные получали стандартную нефропротективную терапию в течение не менее 1 недели.

Общее состояние пациентов на протяжении всего периода наблюдений было стабильным. Значимого ухудшения во время лечения не отмечено ни у одного из них. При первичном осмотре у части животных отмечали ухудшение качества кожи и шерсти, признаки уреимического дерматита (в том и другом случае, являющиеся, предположительно, следствием гиперпаратиреоза) и поражения глазного дна (следствие системной гипертензии).

В ходе исследования у пациентов опытной группы вышеописанные клинические проявления становились менее выраженными или, по крайней мере, не ухудшались.

При **ультрасонографии почек** в опытной и контрольной группах были выявлены структурные изменения почек от средней до тяжелой степени (УЗИ признаки нефросклероза 3...4-й степени). Значимых изменений после исследования в обеих группах зафиксировано не было.

Результаты **исследования показателей крови** животных опытной и контрольной групп приведены в таблицах 2...6.

Исходный уровень эритроцитов в опытной и контрольной группе (Д0) был на нижней границе нормы либо ниже референсных значений; согласно показателю критерия Манна-Уитни, различия в группах незначимы. В ходе эксперимента у животных опытной группы уже через 2 недели данный показатель пришел в норму, тогда как в контрольной группе существенных изменений не было (рис.1). Статистически значимая разница между опытной и контрольной группами сохранялась до конца наблюдения ($p=0,001$). При этом наблюдаемая мощность многомерного критерия время*группа составила 97,9 %.

В начале эксперимента уровень гематокрита в опытной и контрольной группе находился ниже нормы;

согласно критерию Манна-Уитни, различия между группами незначимы. В ходе эксперимента у пациентов опытной группы уже через 2 недели данный показатель пришел в норму и находился в ее пределах до конца срока наблюдения, тогда как в контрольной группе существенных изменений не было и до конца опыта показатель гематокрита оставался ниже нормы (рис.2). Различия между группами статистически значимы, $p=0,001$. При этом наблюдаемая мощность многомерного критерия время*группа составила 98%.

В начале эксперимента показатель гемоглобина в опытной и контрольной группах был ниже нормы; согласно критерию Манна-Уитни, различия в группах незначимы. В ходе эксперимента данный показатель в опытной группе достиг нижней границы нормы уже через 2 недели, постепенно возрастая к концу срока наблюдения, тогда как в контрольной группе уровень гемоглобина оставался ниже нормы в течение всего эксперимента (рис. 3). Наблюдаемая мощность многомерного критерия время*группа составила 90,4 %.

Уровень креатинина в сыворотке крови животных опытной и контрольной групп был и оставался стабильно высоким; согласно критерию Манна-Уитни,

2. Содержание эритроцитов, $\bullet 10^{12}$ /л, в крови у животных опытной и контрольной групп
Levels of red blood cells, $\bullet 10^{12}$ /l, in the blood of experimental and control animals

Срок исследования	Норма	Опытная группа (n=10)	Контрольная группа (n=10)	Значимость, p ANOVA/ Манна-Уитни
Д0 (1)	5,60...10,00	5,680±0,512	5,220±1,059	0,001/0,075
2 недели (Д14)		7,140±1,495	5,230±1,277	0,001/0,005
4 недели (Д28)		7,660±1,420	5,260±1,356	0,001/0,002
6 недель (Д42)		7,990±1,038	5,240±1,256	0,001/0,000

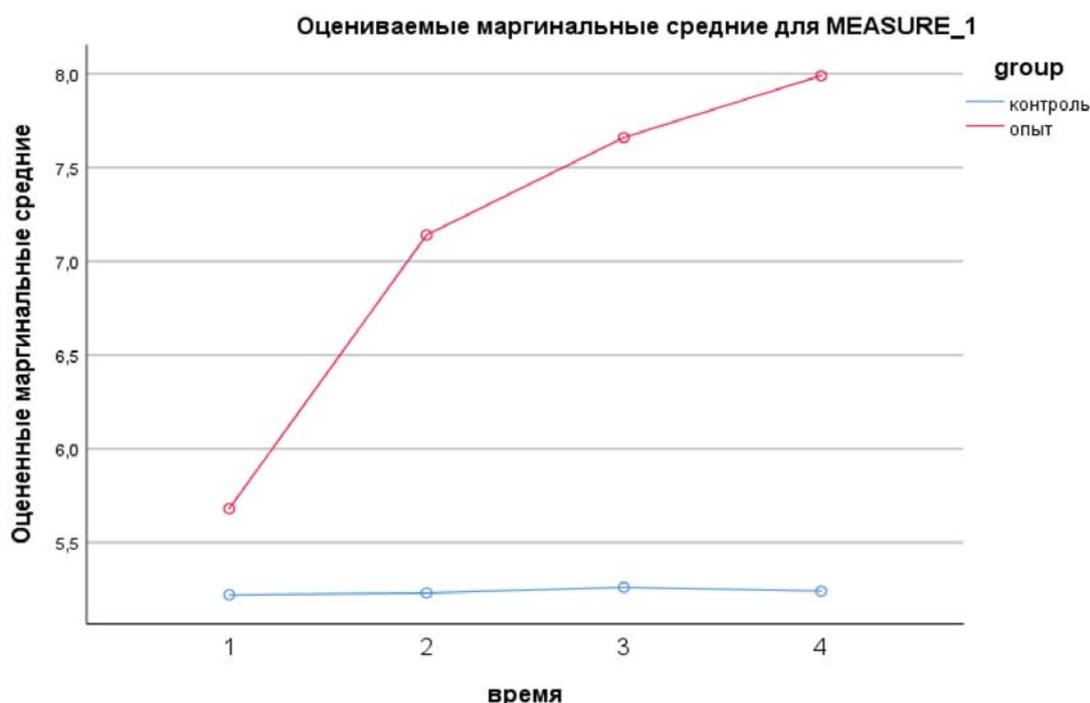


Рис. 1. Содержание эритроцитов в крови

Fig.1. Levels of red blood cells. Estimated marginal averages for Measure-1

3. Показатель гематокрита, %, в крови у животных опытной и контрольной групп Hematocrit index, %, in the blood of experimental and control animals				
Срок исследования	Норма	Опытная группа (n=10)	Контрольная группа (n=10)	Значимость, р ANOVA/ Манна-Уитни
Д0 (1)	29,0...48,0	22,700±1,215	22,880±0,892	0,001/0,853
2 недели (Д14)		32,180±9,151	22,430±1,153	0,001/0,052
4 недели (Д28)		37,02±7,851	21,720±2,989	0,001/0,000
6 недель (Д42)		36,250±8,364	21,340±2,892	0,001/0,000

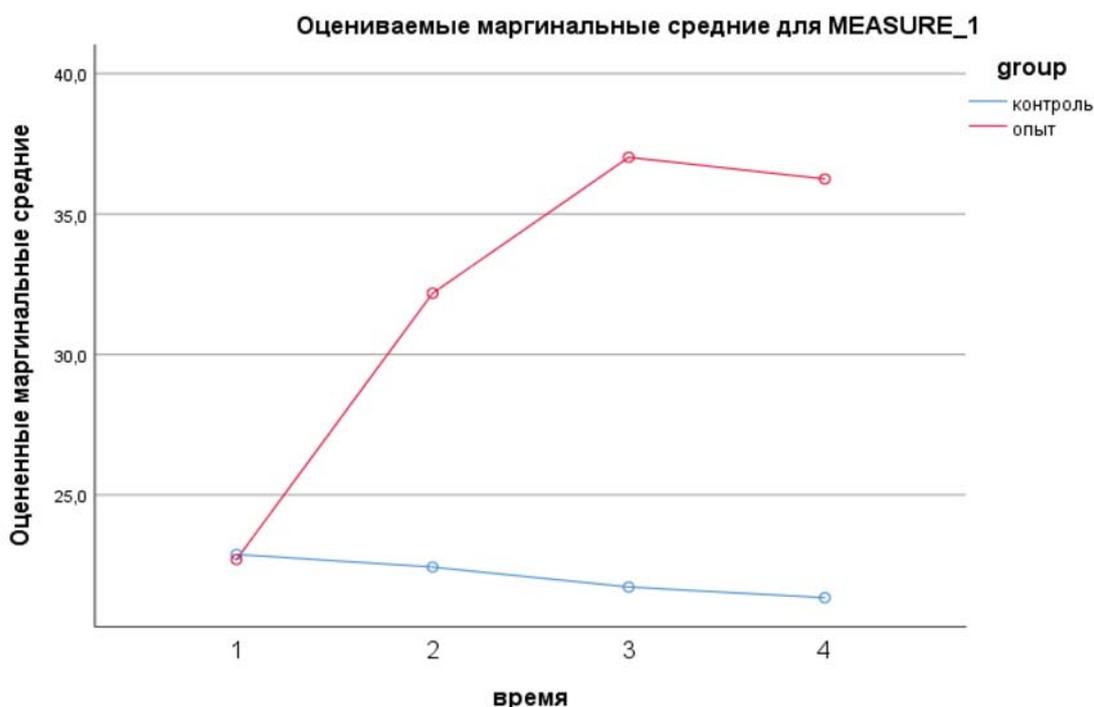


Рис. 2. Показатель гематокрита
Fig. 2. Hematocrit index. Estimated marginal averages for Measure-1

4. Содержание гемоглобина, г/л, в крови у животных опытной и контрольной групп Hemoglobin levels, g/l, in the blood of experimental and control animals				
Срок исследования	Норма	Опытная группа (n=10)	Контрольная группа (n=10)	Значимость, р ANOVA/ Манна-Уитни
Д0 (1)	90...150	82,480±9,235	85,190±6,200	0,01/0,739
2 недели (Д14)		91,900±17,791	85,630±5,990	0,01/0,315
4 недели (Д28)		96,980±18,512	83,950±7,536	0,01/0,029
6 недель (Д42)		99,830±17,237	80,420±8,414	0,01/0,003

различия между группами незначимы. Наблюдаемые у пациентов в Д0 показатели креатинина соответствуют стадии III по классификации IRIS (умеренная ренальная азотемия). Однако в опытной группе в ходе эксперимента удалось значительно снизить его уровень (рис. 4). При этом наблюдаемая мощность многомерного критерия время* группа равна 96 %.

Уровень мочевины у животных опытной и контрольной группы был и оставался выше референсных значений на всем протяжении эксперимента; согласно критерию Манна-Уитни, различия в группах незначимы. Однако в опытной группе удалось добиться существенного снижения данного показателя с 16,70 до 10,68 ммоль/л к концу наблюдения, тогда как в конт-

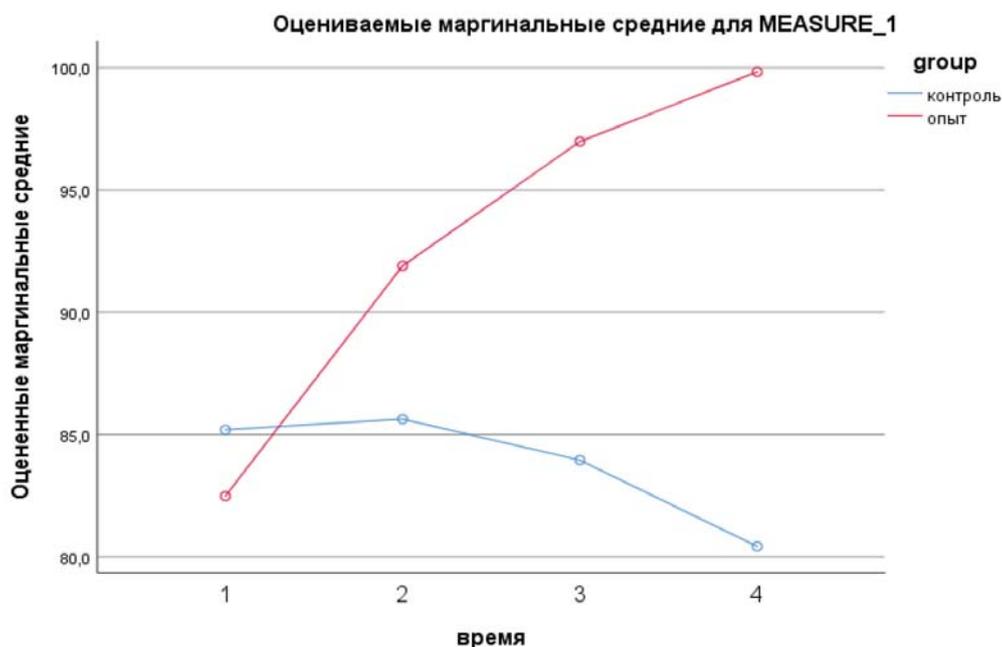


Рис. 3. Содержание гемоглобина

Fig. 3. Hemoglobin levels. Estimated marginal averages for Measure-1

5. Содержание креатинина, ммоль/л, в сыворотке крови у животных опытной и контрольной групп
Serum creatinine levels, mmol/l, in experimental and control animals

Срок исследования	Норма	Опытная группа (n=10)	Контрольная группа (n=10)	Значимость, р ANOVA/ Манна-Уитни
Д0 (1)	45...140	304,9±130,679	319,2±150,045	0,001/0,739
6 недель (Д42)		255,1±115,544	325,8±159,562	0,001/0,143

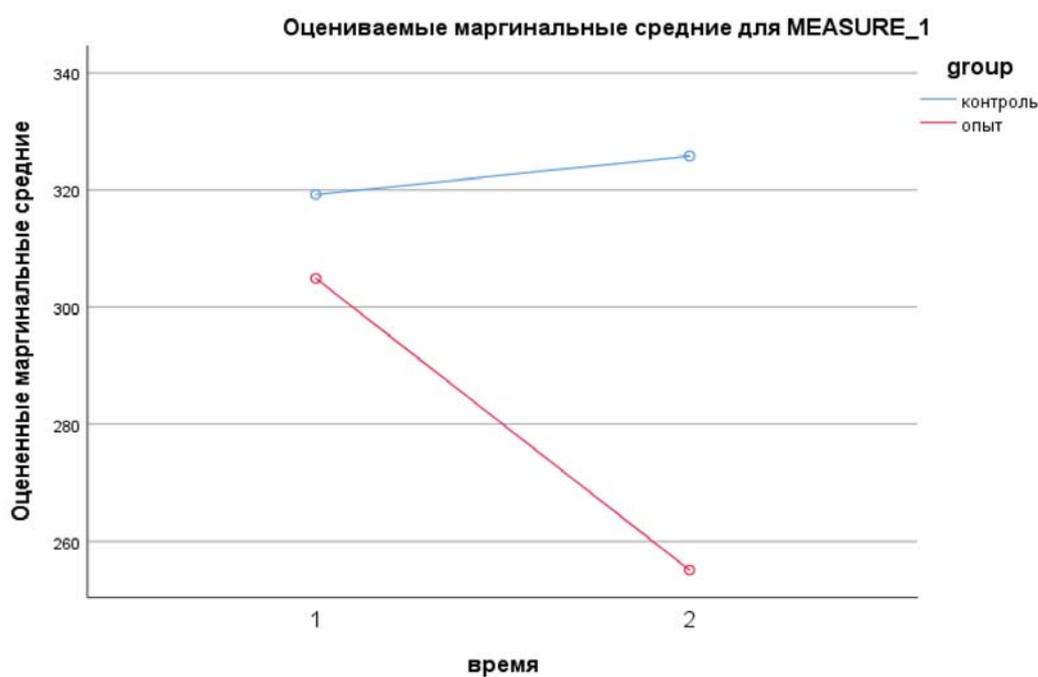


Рис. 4. Содержание креатинина в сыворотке крови

Fig. 4. Serum creatinine levels. Estimated marginal averages for Measure-1

6. Содержание мочевины, ммоль/л, в сыворотке крови у животных опытной и контрольной групп
Serum urea levels, mmol/l, in experimental and control animals

Срок исследования	Норма	Опытная (n=10)	Контрольная (n=10)	Значимость, р ANOVA/ Манна-Уитни
Д0 (1)	4,0...8,5	16,700±6,499	13,7±3,780	0,075/0,247
6 недель (Д42)		10,680±2,372	15,730±5,217	0,075/0,023

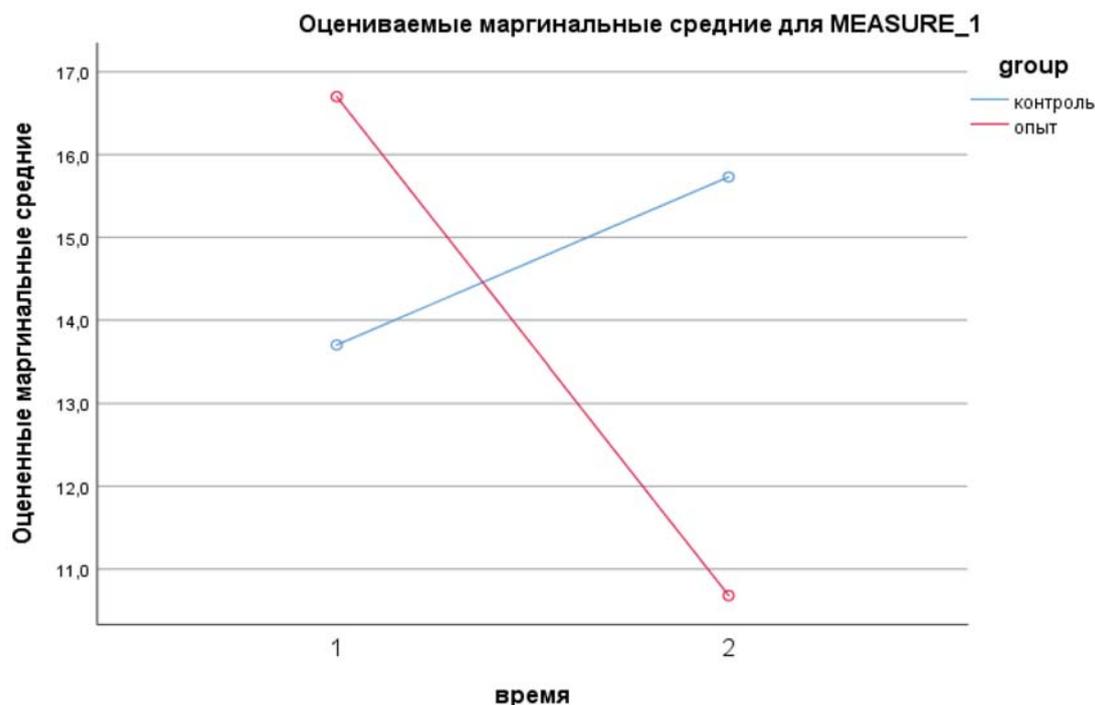


Рис. 5. Содержание мочевины в сыворотке крови
Fig. 5. Serum urea levels. Estimated marginal averages for Measure-1

роле уровень мочевины на Д42 составлял 15,73 ммоль/л (рис. 5). Наблюдаемая мощность многомерного критерия время*группа составила 95 %.

Наличие ЭПО-дефицитной анемии у подопытных кошек, вызванной ХБП, определяли на основании снижения концентрации ЭПО ниже нормы, выведенной специально для данного исследования путем определения уровня ЭПО у 12 клинически здоровых кошек в возрасте от 1 до 5 лет обоего пола с ХБП 1-й степени по классификации IRIS (патологические изменения: такие, как протеинурия, гипостенурия и агранулоцитарная лейкоцитурия, регистрируются у этих животных только в анализах мочи).

Содержание ЭПО оценивали на момент включения в КИ (Д0), затем на 14-й (Д14) и 42-й (Д42) день. За референсный интервал нормальных значений принят уровень ЭПО, полученный при исследовании крови клинически здоровых кошек — от 9 до 38 мЕ /мл [36, 38].

Исходный уровень ЭПО как в опытной, так и в контрольной группе был существенно ниже, чем у здоровых животных. В ходе эксперимента достигнуть нижней границы нормального значения не удалось, оцененные маргинальные показатели $M \pm m$

составляли для контрольной группы $4,797 \pm 1,925$, а для опытной $6,610 \pm 1,925$. Наблюдаемая мощность многомерного критерия время*группа составила 15%. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что стимуляция показателей эритропоэза (повышение численности эритроцитов, увеличение показателя гематокрита и уровня гемоглобина), наблюдаемая под действием Гамавита, не связана со стимуляцией выработки эндогенного ЭПО.

Сравнительная оценка терапевтической эффективности двух схем лечения приведена в таблице 7.

Ренальная анемия — одно из многочисленных осложнений ХБП у кошек, значительно снижающее качество их жизни. Ренальная анемия, как правило, развивается у пациентов с тяжелыми деструктивными изменениями почечной паренхимы (обычно это процессы склерозирования не менее 75 % органа). По мере прогрессирования заболевания почек происходит потеря клеток почек, способных вырабатывать ЭПО. Развивается анемия, которая может усугубляться кровопотерей и укороченным сроком жизни эритроцитов вследствие уремического синдрома [14]. В подавляющем числе случаев нозологической формой нефропатии, приведшей к этому типу анемии, является

именно ХБП [13, 29]. Ведущими механизмами развития и стойкости ренальной анемии являются:

- недостаточность эндогенного ЭПО: как абсолютный дефицит этого гормона (снижение выработки почками), так и выраженное уменьшение активности его рецепторных взаимодействий (относительный дефицит);

- сокращение срока жизни эритроцитов, во многом связанное с уремической интоксикацией; а уровень гемолиза, значительно превосходящий физиологическую норму (у здоровых животных в сутки разрушается/регенерируется не более 2 % эритроцитов), — не только значимый этиологический фактор развития анемии, но и одна из причин, усугубляющих почечное поражение, поскольку гемоглобин, попадающий в первичную мочу, вызывает канальцевую деструкцию/дисфункцию, и без того являющуюся неотъемлемой частью патогенеза ХБП;

- нарушение обмена железа, фолиевой кислоты и цианокобаламина в организме больных животных [13, 14, 36].

Анемия неизбежно приводит к развитию гипоксии тканей и органов, а также к снижению общей и специфической резистентности организма, при этом почки страдают от гипоксии достаточно серьезно, так как процессы реабсорбции в канальцевом аппарате этого органа требуют больших затрат кислорода и энергии. Таким образом, хроническая анемия приводит к усугублению тяжести ренальной гипертензии и других признаков, поэтому поиск средств, способных влиять на качественные и количественные показатели красной крови, при этом не обладающих нефротоксическими свойствами, является актуальной клинической проблемой [13].

Отечественные ветеринарные специалисты уже предполагают успешным опытом применения Гамавита для коррекции анемии и детоксикации организма при ХБП [3, 4, 20]. В данных работах показано, что использование Гамавита способствовало как восстановлению красного ростка кроветворения, так и снижению повышенного уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови кошек и собак. Немаловажно, что Гамавит также повышает естественную резистентность организма, стимулируя активность естественных киллеров и другие показатели [2, 5...7, 9, 12, 17, 22].

В настоящем КИ использование в течение 14 дней в процессе исследования Гамавита в экспериментальной группе привело к существенному улучшению большинства показателей красной крови, что является следствием стимулирующего влияния препарата на костномозговое кроветворение. Уже в Д14 отмечено возвращение к норме численности эритроцитов, показателя гематокрита и содержания гемоглобина. Ранее различными исследователями было показано, что Гамавит лечит анемию и восстанавливает эритроидный росток гемопоэза при стрессе [5], врожденном дефиците железа [6], кровепаразитарных заболеваниях и гельминтозах собак [1, 12, 22, 24], кошек [1, 17, 26, 40], северных оленей [15, 28] и других животных [16], при экспериментальном токсикозе, вызванном антипаразитарными препаратами [21]. Также Гамавит стимулирует эритропоэз при макроцитарной анемии, вызванной фенилгидразином [27], для которой характерны анизо- и пойкилоцитоз, уменьшение концентрации гемоглобина и количества эритроцитов [11]. Поскольку механизм развития токсической анемии под действием фенилгидразина связан с блокадой связывания ЭПО с рецепторами, приводящей к нарушению сигнального

7. Терапевтическая эффективность лечения кошек с ренальной анемией при ХБП III...IV стадии Therapeutic effectiveness of treatment of cats with renal anemia in III...IV stage of CKD		
Признак	Опытная группа	Контрольная группа
Общее клиническое состояние		
Новые осложнения в общем состоянии	Нет	Нет
Усугубление признаков почечной недостаточности	Нет	Нет
Анализ мочи:		
снижение тяжести протеинурии	Да	Да
снижение тяжести гипостенурии	Да	Да
Анализ крови:		
повышение содержания ЭПО	Нет	Нет
повышение показателя гематокрита	Да*	Нет
повышение содержания гемоглобина	Да*	Нет
повышение количества эритроцитов	Да*	Нет
снижение уровня анизоцитоза эритроцитов	Да*	Нет
повышение средней концентрации Hb в эритроцитах	Да*	Нет
повышение среднего объема эритроцитов	Да*	Нет
повышение среднего содержания Hb в эритроците	Да*	Нет
снижение содержания креатинина в сыворотке крови	Да	Нет
снижение содержания мочевины в сыворотке крови	Да	Нет

* через 2 недели эксперимента

пути JAK-STAT и подавлению созревания эритроцитов [37], можно предположить, что активные компоненты Гамавита воздействуют на JAK-STAT, повышая эффективность связывания ЭПО с рецепторами.

Поскольку в данном КИ показано, что Гамавит не способствует выработке эндогенного ЭПО при ренальной анемии, механизм стимуляции красного ростка кроветворения (численности эритроцитов, уровня гемоглобина и показателя гематокрита) скорее связан с ранее выявленной в эксперименте способностью активных компонентов препарата стимулировать пролиферацию стволовых кроветворных клеток и/или ранних эритроидных предшественников [27].

Согласно полученным данным, подавлению эритропоэза, которое клинически проявляется эритропенией и анемией, может способствовать высокий уровень мочевины в крови [29]. В нашем КИ уровни креатинина и мочевины у пациентов опытной и контрольной групп были и оставались выше референсных значений на всем протяжении эксперимента, однако в группе с применением Гамавита удалось добиться существенного снижения данных показателей. Креатинин и мочевина постоянно продуцируются в организме, в связи с чем они являются одними из самых доступных для врачей в рутинной практике маркеров, указывающих на нарушение функции почек.

Важно отметить, что хотя уровни мочевины и креатинина не достигли нормы на Д42, качество жизни животных в опытной группе резко улучшилось, что может быть связано с системным снижением интоксикации организма животного. В ряде других работ с применением Гамавита также наблюдалась нормализация данных показателей [2...4, 12, 18, 20, 27]. Снижение показателей уремии интоксикации под действием Гамавита также может способствовать стимуляции красного ростка гемопоэза, поскольку при данной интоксикации срок жизни эритроцитов может сокращаться [33, 35].

Поскольку в процессе проведенного КИ у Гамавита не было выявлено каких-либо нефротоксичных свойств и нежелательных взаимодействий с препаратами стандартной нефропротективной терапии, то он может быть рекомендован одним из препаратов первого выбора для лечения ХБП III...IV стадий у кошек.

Результаты проведенного КИ у кошек с ЭПО дефицитной анемией на фоне ХБП III...IV стадии продемонстрировали эффективность использования Гамавита для стимуляции эритропоэза.

Гамавит может быть рекомендован к широкому использованию у кошек в качестве одного из патогенетических, симптоматических и лечебно-профилактических средств в комплексной терапии ХБП на доклинических и клинических этапах заболевания.

Поскольку ХБП является хроническим и неуклонно прогрессирующим заболеванием, рекомендовано дальнейшее исследование лечебно-профилактических свойств препарата Гамавит в терапевтических схемах, длительностью более 2-х недель и у пациентов с III...IV степенью ХБП.

Выводы

1. Препарат «Гамавит® раствор для инъекций 10 мл» в рекомендованных производителем дозах оказывает

положительное влияние на эритропоэз у кошек с ХБП III...IV стадией, а именно: достоверно повышает количество эритроцитов, уровень гематокрита и гемоглобина проявляя, таким образом, антишеемические и антигипоксантажные свойства; повышает объем щелочного буфера крови и предупреждает развитие дыхательного и канальцевого ацидоза; уменьшает выраженность ряда клинических проявлений у пациентов с ХБП, связанных с дыхательной и сердечной недостаточностью;

2. Восстановление физиологически обусловленного уровня гематокрита в организме пациентов с III...IV степенями ХБП на фоне применения Гамавита привело к улучшению их общего состояния и регрессу ряда клинических проявлений.

3. Гамавит не обладает нефротоксическими свойствами у кошек с III...IV степенями ХБП и снижает показатели уремии интоксикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют о существовании конфликта интересов. А.В. Санин, А.Н. Наровлянский и А.В. Пронин являются разработчиками лекарственного препарата Гамавит®.

Библиография

1. Анников, В.В. Эффективность Гамавита при проведении дегельминтизации котят и щенков / В.В. Анников, А.В. Красников, А.В. Санин // Ветеринарная клиника. — 2018а — № 5. — С. 24-25.
2. Анников, В.В. Эффективность гамавита при терапии боррелиоза у собак / В.В. Анников, Л.В. Анникова, А.В. Санин, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин, В.Ю. Санина, Т.Н. Кожевникова // Ветеринария Кубани. — 2018б. — № 4. — С. 15-18.
3. Анников, В.В. Оценка терапевтической эффективности гамавита в составе комплексной терапии при лечении кошек на второй азотемической стадии хронической почечной недостаточности / В.В. Анников, Л.В. Анникова, М.А. Кольдяева, Е.С. Платицына Труды Всероссийского НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я.П. Коваленко. — 2018. — Т. 80. — № 2. — С. 14-17.
4. Бакулина, Е.А. Случай терапии хронической почечной недостаточности у кошек / Е.А. Бакулина // Труды Всероссийского НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я.П. Коваленко. — 2018. — Т. 80. — № 2. — С. 36-39.
5. Вишневская, Т.Я. Сравнительный анализ гематологических показателей крови при стрессе и его иммунокоррекция препаратом гамавит / Т.Я. Вишневская, Л.Л. Абрамова // Материалы одиннадцатой Сибирской ветеринарной конференции «Актуальные вопросы ветеринарной медицины», Тюмень 5-7 апреля 2012. — С. 59-60.
6. Глаголева, Т.И. Ферроглюкин и гамавит в коррекции антиагрегационных свойств сосудов у новорожденных телят с дефицитом железа / Т.И. Глаголева, С.Ю. Завалишина, И.Н. Медведев // Успехи современного естествознания. — 2013. — № 5. — С. 17.
7. Григорьева, Е.А. Воздействие препарата гамавит на активность естественных киллерных клеток / Е.А. Григорьева, А.В. Пронин, А.В. Санин, А.Н. Наровлянский, Т.Ю. Тимофеева, В.Ю. Санина, Т.Н. Степанова, Е.В. Герасимова, А.М. Иванова, Т.Н. Кожевникова // Ветеринария Кубани. — 2016. — № 4. — С. 27-28.
8. Гришина, Е.А. Биохимическое обоснование применения комплексной терапии в острой фазе экспериментальных гельминтозов животных / Е.А. Гришина, А.А. Еровиченков // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9. — № 3. — С. 32-39.
9. Гришина, Е.А. Исследование активности окислительного стресса у животных в острой стадии гельминтоза и на фоне терапии / Е.А. Гришина // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. — 2017. — № 10. — С. 84-90.
10. Зарипова, Т.Е. Острое отравление у собаки: клинический случай / Т.Е. Зарипова, Е.А. Бакулина, С.Э. Жавнис // Ветеринарная клиника. — 2017. — № 8. — С. 10-12.
11. Козловская, К.С. Сравнительная характеристика костномозгового кроветворения и состава периферической крови при моделировании приобретенной токсической гемолитической анемии 2-бутоксиэтанолом и фенилгидразином / К.С. Козловская, М.В. Киланова, Е.А. Мамаева, П.В. Косарева, Е.И. Самоделькин // Сборник научных трудов «Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом». — Новосибирск, 2016. — С. 68-71.

12. Леонард, Р.А. Влияние гамавита, фосфенила и максидина на ряд биохимических показателей крови собак, больных пироплазмозом / Р.А. Леонард // Ветеринарная клиника. — 2006. — № 3. — С. 2-5.
13. Леонард, Р.А. Рекомендации НАВНУ: Хроническая болезнь почек у собак и кошек — основополагающие принципы диагностики и скрининга / Р.А. Леонард // Режим доступа: <http://vetnefro.ru/?r=pub&one=60>.
14. Леонард, Р.А. Ренальная анемия: особенности этиопатогенеза и методы коррекции / Р.А. Леонард // Современная ветеринарная медицина. — 2017. — № 1. — С. 38-43.
15. Либерман, Е.Л. Опыт применения гамавита при лечении кровепаразитарных болезней северных оленей / Е.Л. Либерман, Х. Георгиу, В.В. Белименко // Российский ветеринарный журнал. СХЖ. — 2014. — № 4. — С. 31-33.
16. Обрывин, В.Н. Влияние препаратов гамавит и гала-вет на токсический иммунодефицит у белых крыс / В.Н. Обрывин, Г.А. Жоров, П.Н. Рубченков // Ветеринарная патология. — 2008. — № 3. — С. 119-125.
17. Переслегина, И.О. Эффективность применения гамавита при токсокарозе у кошек / И.О. Переслегина, Т.Н. Кожевникова // Известия Оренбургского аграрного университета. — 2018. — № 6(74). — С. 162-163.
18. Переслегина, И.О. Клинические случаи хронического отравления кошек: опыт применения препарата Гамавит / И.О. Переслегина, Т.С. Дубровина, Т.Ю. Клинцева, С.Н. Зотова, Т.Н. Кожевникова, А.В. Санин // Ветеринария Кубани. — 2017. — № 5. — С. 23-26.
19. Переслегина, И.О. Эффективность гамавита при отравлении кошки ивермектином / И.О. Переслегина // Школа науки. — 2018. — № 6. — С. 14-15.
19. Савойская, С.Л. Применение гемостимулятора и детоксиканта при лечении собак на III азотемической стадии хронической почечной недостаточности / С.Л. Савойская, Т.Н. Кожевникова, А.А. Санина // Европейское научное объединение. — 2019. — № 9-2 (55). — С. 116-117.
20. Саличев, А.В. Рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование антитоксического действия гамавита и гамавитфорте в эксперименте in vivo с применением Имидокарба дипропионата / А.В. Саличев, С.В. Ожерелков, А.В. Измествьева, А.А. Виденина, А.В. Санин. // Ветеринария Кубани. — 2011. — № 6. — С. 22-25.
21. Самойлова, Е.С. Из опыта применения антиоксидантов в комплексной схеме лечения бабезиоза собак / Е.С. Самойлова, М.А. Дерхо // Ветеринарный врач. — 2009. — № 1. — С. 13-16.
22. Санин, А.В. Гамавит — эффективное средство при экстракорпускулярных анемиях / А.В. Санин // Ветеринарная клиника. — 2009. — № 4. — С. 16-19.
23. Санин, А.В. Особенности применения иммуномодуляторов при паразитарных инвазиях / А.В. Санин, О.Ю. Сосновская, В.Ю. Санина, Т.Н. Кожевникова, И.К. Васильев, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин // Ветеринария Кубани. — 2010. — № 2. — С. 15-18.
24. Санин, А.В. Протективный эффект Гамавита при острой интоксикации, вызванной четыреххлористым углеродом в эксперименте / А.В. Санин, С.В. Ожерелков, О.Ю. Сосновская, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин // Российский ветеринарный журнал. СХЖ. — 2015. — № 2. — С. 40-42.
25. Санин, А.В. Гамавит повышает эффективность терапии гемобартонеллеза (гемоплазмоза) у кошек: контролируемое исследование / А.В. Санин, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин, Т.Н. Кожевникова, А.Д. Агафонова, Л.В. Анникова, В.В. Анников // Российский ветеринарный журнал. — 2017. — № 2. — С. 28-32.
26. Санин, А.В. Гамавит для коррекции токсической гемолитической анемии и стимуляции эритропоэза / А.В. Санин, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин, Т.Н. Кожевникова, О.Ю. Сосновская, С.Э. Жавнис, С.В. Ожерелков, Д.А. Климова // Ветеринария. — 2018. — № 10. — С. 54-59.
27. Сибен, А.Н. Влияние иммуномодуляторов и антгельминтиков на состояние крови северных оленей / А.Н. Сибен, Е.Л. Либерман, Е.А. Силиванова // Вестник ветеринарии. — 2015. — № 3 (74). — С. 64-69.
28. Данн, М.Дж. Почечная эндокринология / М.Дж. Данн. — М.: Медицина, 1987. — 672 с.
29. Chalhoub, S. The use of Darbepoetin to stimulate erythropoiesis in anemia of kidney disease in cats: 25 Cases / S. Chalhoub, C.E. Langston, J. Farrelly // *J. Vet. Intern. Med.* — 2012 — No. 26(2) — pp. 363-369.
30. Chikazawa, S. A review of anaemia of inflammatory disease in dogs and cats / S. Chikazawa, Dunning M. // *Journal of Small Animal Practice*. — 2016. — No. 57(7). — pp. 348-353. DOI: 10.1111/jsap.12498
31. Cowgill, L.D. Use of recombinant human erythropoietin for management of anemia in dogs and cats with renal failure / L.D. Cowgill, K.M. James, J.K. Levy, J.K. Browne, A. Miller, R.T. Lobingier, J.C. Egrie // *J Am Vet Med Assoc.* — 1998 Feb — Vol. 15. — No. 212(4) — pp. 521-528.
32. Elliot, J. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995 / J. Elliot, P.J. Barber // *J Small Anim Pract.* — 1998. — No. 39. — pp. 78-85.
33. Erslev, A.J. Erythropoietin in the pathohogenesis and treatment of the anemia of chronic renal failure / A.J. Erslev, A. Besarab // *Kidney Int.* — 1997. — No. 51. — pp. 622-630.
34. Grauer, G.F. Treatment Guidelines for Chronic Kidney Disease in Dogs & Cats / G.F. Grauer // *International Renal Interest Society Recommendations*. http://iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019
35. *Nephrology and urology of small animals* / edited by Joe Bartges, David J. Polzin. Wiley-Blackwell, 2011, 920 c.
36. Pandey, K. Molecular mechanism of phenylhydrazine induced haematotoxicity: a review / K. Pandey, A.K. Meena, A. Jain, R.K. Singh // *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*. — 2014. — Vol. 2. — No. 3. — pp. 390-394.
37. Pechereau, D. Plasma erythropoietin concentrations in dogs and cats: reference values and changes with anaemia and/or chronic renal failure / D. Pechereau, P. Martel, J.P. Braun // *Res.Vet.Sci.* — 1997. — Vol. 62. — Is. 2. — pp. 185-188.
38. Sanderson, S. Use of Erythropoietin and Calcitriol for Chronic Renal Failure in Dogs and Cats / S. Sanderson // *WSAVA World congress proceedings, 2005, May 11-15, Mexico-city, Mexico*. pp. 361-363.
39. <https://zoosecrets.ru/anemiya-u-koshek-lechenie-preparaty>.

References

1. Annikov V.V., Krasnikov A.V., Sanin A.V., E' ffektivnost' Gamavita pri provedenii degel' mintizacii kotyat i shhenkov [Gamavit efficacy during deworming of kittens and puppies], *Veterinarnaya klinika [Veterinary clinic]*, 2018a, No. 5, pp. 24-25.
2. Annikov V.V., Annikova L.V., Sanin A.V., Narovlyanskij A.N., Pronin A.V., Sanina V.Yu., Kozhevnikova T.N., E' ffektivnost' gamavita pri terapii borrelioza u sobak [Gamavit efficacy in the treatment of borreliosis in dogs], *Veterinariya Kubani [Veterinary science of the Kubans]*, 2018b, No. 4, pp. 15-18.
3. Annikov V.V., Annikova L.V., Kol'dyaeva M.A., Platicyna E.S., Ocenka terapevticheskoy e' ffektivnosti gamavita v sostave kompleksnoj terapii pri lechenii koshek na vtoroj azotemicheskoj stadii khronicheskoj pochechnoj nedostatochnosti [Evaluation of Gamavit therapeutic efficacy in the complex therapy of cats at the second azotemic stage of chronic renal failure]. *Trudy Vserossijskogo NII e' ksperimental' noj veterinarii im.Ya.R.Kovalenko [Proceeding of All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after Y.R. Kovalenko]*, 2018, Vol. 80, No. 2, pp. 14-17.
4. Bakulina E.A., terapii khronicheskoj pochechnoj nedostatochnosti u koshek [Case of chronic renal failure treatment in cats], *Trudy Vserossijskogo NII e' ksperimental' noj veterinarii im.Ya.R.Kovalenko [Proceeding of All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after Y.R. Kovalenko]*, 2018, Vol. 80, No. 2, pp. 36-39.
5. Vishnevskaya T.Ya., Abramova L.L., Sravnitel' ny' j analiz gematologicheskix poka-zatelej krovi pri stresse i ego immunokorrekcija preparatom gamavit [Comparative analysis of hematological blood indices during stress and their correction with gamavit], In *Proceeding of 11th Sibirskaya veterinary conferences «Vital problems of veterinary medicine»*, Tyumen 5-7 April 2012, pp. 59-60.
6. Glagoleva T.I., Zavalishina S.Yu., Medvedev I.N., Ferroglyukin i gamavit v korrekcii antiagregacionny' x svojstv sosudov u novorozhdenny' x telyat s deficitom zheleza [Ferroglycin and gamavit correct anti-aggregation properties of blood vessels in newly born calves with iron deficiency], *Uspexi sovremennogo estestvoznaniya [Success of contemporary natural science]*, 2013, No. 5, pp. 17.
7. Grigor'eva E.A., Pronin A.V., Sanin A.V., Narovlyanskij A.N., Timofeeva T.Yu., Sanina V.Yu., Stepanova T.N., Gerasimova E.V., Ivanova A.M., Kozhevnikova T.N., Vozdejstvie preparata gamavit na aktivnost' estestvenny' x killerny' x kletok [Effect of gamavit on the activity of natural killer cells], *Veterinariya Kubani [Veterinary science of the Kubans]*, 2016, No. 4, C. 27-28.
8. Grishina E.A., Erovičenkov A.A., Bioximicheskoe obosnovanie primeneniya kom-pleksnoj terapii v ostroj faze e' ksperimental' ny' x gel' mintozov zhivotny' x. [Biochemical justification of complex therapy usage in the acute phase of experimental helminthiasis in animals], *Zhurnal infektologii [Journal infectology]*, 2017, Vol. 9, No. 3, pp. 32-39.
9. Grishina E.A., Issledovanie aktivnosti oksilitel' nogo stressa u zhivotny' x v ostroj stadii gel' mintoza i na fone terapii [Study of the activity of oxidative stress in animals in the acute stage of helminthiasis and during therapy], *Veterinariya, zootexniya i biotexnologiya [Veterinary, animal sciences and biotechnology]*, 2017, No. 10, pp. 84-90.
10. Zariپova T.E., Bakulina E.A., Zhavnis S.E., Ostroe otravlenie u sobaki: klinicheskij sluchaj [Acute poisoning in a dog: a clinical case], *Veterinarnaya klinika [Veterinary clinic]*, 2017, No. 8, pp. 10-12.
11. Kozlovskaya K.S., Kilanova M.V., Mamaeva E.A., Kosareva P.V., Samodelkin E.I., Sravnitel' naya karakteristika kostnomozgovogo krovotvoreniya i sostava periferi-cheskoj krovi pri modelirovanii priobretennoj toksicheskoj gemoliticheskoj anemii 2-butoksie' tanolom i fenilgidrazinom [Comparative

НОВАЯ УПАКОВКА – ГАМАВИТ И ФОСПРЕНИЛ

УДОБНО ДЛЯ ВСЕХ



MICRO-PLUS



- ◆ Гамавит и Фоспренил в индивидуальной упаковке по 1 флакону 10 мл.
- ◆ Удобно для аптек и зоомагазинов, на каждой упаковке нанесен индивидуальный штрих-код
- ◆ Подходит, в первую очередь, для владельцев кошек, мелких собак, грызунов, а также всех, кому необходим малый объем препаратов
- ◆ Упаковки Гамавит и Фоспренил по 5 флаконов по-прежнему остаются в продаже!

Разработчик:
ЗАО "Микро-Плюс"
+7(495)234-59-31
info@micro-plus.ru
www.micro-plus.ru

Генеральный дистрибьютор:
ТД "Гама-Маркет"
8-800-700-12-10
info@gama-market.ru
www.gama-market.ru

- characteristics of bone marrow hematopoiesis and peripheral blood composition in experimental toxic hemolytic anemia induced by 2-butoxyethanol and phenylhydrazine, In Collection of scientific works «Vital problems of medicine in Russia and abroad», Novosibirsk, 2016, pp. 68-71.
12. Leonard R.A., Vliyanie gamavita, fosprenila i maksidina na ryad bioximicheskikh pokazatelej krovi sobak, bol'ny'x piroplazmozom [The effect of gamavit, phosprenyl and maxidin on the blood biochemical indices of dogs with piroplasmiasis], *Veterinarnaya klinika [Veterinary clinic]*, 2006, No. 3, pp. 2-5.
 13. Leonard R.A., Rekomendacii NAVNU: Xronicheskaya bolezn' pochek u sobak i koshek — osnovopolagayushhie principy` diagnostiki i skringinga [NAVNU recommendations: Chronic kidney disease in dogs and cats — basic principles of diagnosis and screening]. Available: <http://vetnefro.ru/?r=pub&one=60>
 14. Leonard R.A., Renal'naya anemiya: osobennosti e'tiopatogeneza i metody` korrek-cii [Renal anemia: features of etiopathogenesis and methods of correction], *Sovremennaya veterinarnaya medicina [Contemporary veterinary medicine]*, 2017, No. 1, pp. 38-43.
 15. Liberman E.L., Georgiu X., Belimenko V.V., Opy`t primeneniya gamavita pri lechenii kroveparazitarny'x bolezney severny'x oleney [Gamavit usage in the treatment of blood-parasitic diseases of reindeer], *Rossijskij veterinarny'j zhurnal. SXZh [Russian veterinary journal. Productive animals]*, 2014, No. 4, pp. 31-33.
 16. Obyr'vin, V.N., Zhorov G.A., Rubchenkov P.N., Vliyanie preparatov gamavit i gala-vet na toksicheskij immunodeficit u bely'x kry's [The effect of gamavit and gala-vet on toxic immune deficiency in white rats], *Veterinarnaya patologiya [Veterinary pathology]*, 2008, No. 3, pp. 119-125.
 17. Pereslegina I.O., Kozhevnikova T.N., E'ffektivnost` primeneniya gamavita pri toksokaroze u koshek [Gamavit efficacy in cats with toxocarasis]. *Izvestiya Orenburgskogo agrarnogo universiteta [Proceedings of Orenburg agrarian university]*, 2018, No. 6(74), pp. 162-163.
 18. Pereslegina I.O., Dubrovina T.S., Klinczova T.Yu., Zotova S.N., Kozhevnikova T.N., Sanin A.V., Klinicheskie sluchai xronicheskogo otravleniya koshek: opy`t primeneniya preparata Gamavit [Clinical cases of chronic cat poisoning: experience of Gamavit usage], *Veterinariya Kubani [Veterinary science of the Kubans]*, 2017, No. 5, pp. 23-26.
 19. Pereslegina I.O. E'ffektivnost` gamavita pri otravlenii koshki ivermekti-nom [Gamavit efficacy in a cat poisoned with ivermectin], *Shkola nauki [School of the science]*, 2018, No. 6, pp. 14-15.
 20. Savojskaya S.L., Kozhevnikova T.N., Sanina A.A., Primeneniye gemostimulyatora i detoksikanta pri lechenii sobak na III azotemicheskoy stadii xronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti [Use of a hemostimulator and detoxicant in the treatment of dogs at the III azotemic stage of chronic renal failure], *Evropejskoe nauchnoe ob`edinenie [European scientific association]*, 2019, No. 9-2 (55), pp. 116-117.
 21. Salichev A.V., Ozherelkov S.V., Izmest'eva A.V., Videnina A.A., Sanin A.V., Randomizirovannoe kontroliruемое dvojnoe slepoe issledovanie antitoksicheskogo dejstva gamavita i gamavitforte v e'ksperimente in vivo s primeneniem Imidokarba dipropionata [Double blind randomized controlled in vivo trial of antitoxic effect of Gamavit and Gamavitforte against Imidocarb dipropionate], *Veterinariya Kubani [Veterinary science of the Kubans]*, 2011, No. 6, pp. 22-25.
 22. Samojlova E.S., Derho M.A., Iz opy`ta primeneniya antioksidantov v kompleksnoj sxeme lecheniya babezioza sobak [Experience of antioxidants usage in the complex treatment of canine babesiosis], *Veterinarny'j vrach [Veterinarian]*, 2009, No. 1, pp. 13-16.
 23. Sanin A.V., Gamavit — e'ffektivnoe sredstvo pri e'kstrakorpuskulyarny'x anemiyax [Gamavit — an effective remedy for extracorporeal anemia], *Veterinarnaya klinika [Veterinary clinic]*, 2009, No. 4, pp. 16-19.
 24. Sanin A.V., Sosnovskaya O.Yu., Sanina V.Yu., Kozhevnikova T.N., Vasil'ev I.K., Narovlyanskij A.N., Pronin A.V., Osobennosti primeneniya immunomodulyatorov pri pa-razitarny'x invazyiyax [On the use of immunomodulators in parasitic infestations], *Veterinariya Kubani [Veterinary science of the Kubans]*, 2010, No. 2, pp. 15-18.
 25. Sanin A.V., Ozherelkov S.V., Sosnovskaya O.Yu., Narovlyanskij A.N., Pronin A.V., Protektivny'j e'ffekt Gamavita pri ostroj intoksikacii, vy'zvannoj chety`rexlo-risty'm uglerodom v e'ksperimente [Protective effect of gamavit against acute intoxication caused by carbon tetrachloride in the experiment], *Rossijskij veterinarny'j zhurnal. SXZh [Russian veterinary journal. Productive animals]*, 2015, No. 2, pp. 40-42.
 26. Sanin A.V., Narovlyanskij A.N., Pronin A.V., Kozhevnikova T.N., Agafonova A.D., Annikova L.V., Annikov V.V., Gamavit povy'shaet e'ffektivnost` terapii gemobar-tonelleza (gemoplazmoza) u koshek: kontroliruемое issledovanie [Gamavit Enhances the Efficiency of Treatment of Haemobartellosis (Haemoplasmosis) in Cats: a Controlled Study], *Rossijskij veterinarny'j zhurnal. SXZh [Russian veterinary journal]*, 2017, No. 2, pp. 28-32.
 27. Sanin A.V., Narovlyanskij A.N., Pronin A.V., Kozhevnikova T.N., Sosnovskaya O.Yu., Zhavis S.E., Ozherelkov S.V., Klimova D.A., Gamavit dlya korrekcii toksicheskoy gemoliticheskoj anemii i stimulyacii e'ritropoe'za [Gamavit usage for correction of toxic hemolytic anemia and stimulation of erythropoiesis], *Veterinariya [Veterinary science]*, 2018, No. 10, pp. 54-59.
 28. Siben A.N., Liberman E.L., Silivanova E.A., Vliyanie immunomodulyatorov i antigel'mintikov na sostoyanie krovi severny'x oleney [Effect of immunomodulators and anthelmintic drugs on the blood composition in reindeer], *Vestnik veterinarii [Bulletin of veterinary science]*, 2015, No. 3 (74), pp. 64-69.
 29. Dunn M.J., *Pochechnaya e'ndokrinologiya [Renal endocrinology]*, Moscow, Medicina [Medicine], 1987, 672 p.
 30. Chalhoub S., Langston C.E., Farrelly J., The use of Darbepoetin to stimulate erythropoiesis in anemia of kidney disease in cats: 25 Cases, *J. Vet. Intern. Med.*, 2012, No. 26(2), pp. 363-369.
 31. Chikazawa S., Dunning M., A review of anaemia of inflammatory disease in dogs and cats, *Journal of Small Animal Practice*, 2016, No. 57(7), pp. 348-353. DOI: 10.1111/jsap.12498
 32. Cowgill L.D., James K.M., Levy J.K., Browne J.K., Miller A., Lobingier R.T., Egrie J.C., Use of recombinant human erythropoietin for management of anemia in dogs and cats with renal failure, *J Am Vet Med Assoc.*, 1998 Feb, Vol. 15, No. 212(4), pp. 521-528.
 33. Elliot J., Barber P.J., Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995, *J Small Anim Pract*, 1998, No. 39, pp. 78-85.
 34. Erslev A.J., Besarab A., Erythropoietin in the pathohogenesis and treatment of the anemia of chronic renal failure, *Kidney Int.*, 1997, No. 51, pp. 622-630.
 35. Grauer G.F., *Treatment Guidelines for Chronic Kidney Disease in Dogs & Cats: International Renal Interest Society Recommendations*. http://iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019
 36. *Nephrology and urology of small animals*, Edited by Joe Bartges, David J. Polzin, Willey-Blackwell, 2011, 920 pp.
 37. Pandey K., Meena A.K., Jain A., Singh R.K., Molecular mechanism of phenylhydrazine induced haematotoxicity: a review, *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*, 2014, Vol. 2, No. 3, pp. 390-394.
 38. Pechereau D., Martel P., Braun J.P., Plasma erythropoietin concentrations in dogs and cats : reference values and changes with anaemia and/or chronic renal failure, *Res. Vet. Sci.*, 1997, Vol. 62, Is. 2, pp. 185-188.
 39. Sanderson S., *Use of Erythropoietin and Calcitriol for Chronic Renal Failure in Dogs and Cats*, WSAVA World congress proceedings, 2005, May 11-15, Mexico-city, Mexico. pp. 361-363.
 40. <https://zoosecrets.ru/anemiya-u-koshek-lechenie-preparaty>.

Позябин С.В. Разъединение и соединение тканей как элементы хирургических операций / С.В. Позябин, С.М. Панинский, Н.И. Шумаков. — М.: ООО «ИКЦ «Колос-с», 2020. — 96 с.

В учебном пособии изложены вопросы теории и практики разъединения и соединения тканей, цели и задачи самостоятельной работы студентов, представлена характеристика современного шовного материала по происхождению и способности к биодеструкции, приведен библиографический список.

Для студентов факультета ветеринарной медицины и ветеринарно-биологического факультета очной, вечерней и заочной форм обучения, среднего профессионального образования, а также широкого круга практикующих ветеринарных специалистов.

ООО «Издательско-книготорговый центр «Колос-с»

115193, Москва, ул. Петра Романова, д. 12. Телефон (495) 995-95-77

E-mail: izdat@kolos-s.com

