

Для цитирования: Оробец, В.А. Токсикологическая характеристика нового препарата для ситуационной коррекции поведенческих отклонений у кошек и собак Экспресс Успокоин® таблетки / В.А. Оробец, Д.В. Белоглазов, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2023. — № 1 — С. 10–18. DOI 10.32416/2500-4379-2023-1-10-18
For citation: Orobets V.A., Beloglazov D.V., Mukaseev S.V., Zeinalov O.A., Toxicological characteristics of a new drug Express Uspokoin® tablets for situational correction of behavioral abnormalities in cats and dogs, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2023, No. 1, pp. 10–18. DOI 10.32416/2500-4379-2023-1-10-18

УДК 619: 616.995.1: 615
DOI 10.32416/2500-4379-2023-1-10-18
RAR

Токсикологическая характеристика нового препарата для ситуационной коррекции поведенческих отклонений у кошек и собак Экспресс Успокоин® таблетки

В.А. Оробец¹, доктор ветеринарных наук, профессор, зав. каф. терапии и фармакологии;
Д.В. Белоглазов², кандидат биологических наук, научный консультант (beloglazovdv@mail.ru);
С.В. Мукасеев², кандидат ветеринарных наук, ведущий ветеринарный врач (mukaseev@aspect-ag.com);
О.А. Зейналов³, 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 «АГ «Аспект» (117246, г. Москва, Научный проезд д. 20 стр. 3, пом. 6).

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

Тразодон — селективный антагонист и ингибитор обратного захвата серотонина, использующийся в медицине для лечения тревоги. Проведены токсикологические исследования сукцината тразодона на базе кафедры фармакологии ветеринарного факультета СтГАУ.

Результаты, полученные при исследовании острой токсичности препарата Экспресс Успокоин® таблетки, позволяют определить новый препарат как относящийся к умеренно опасным для млекопитающих веществам (III класс опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76).

При изучении субхронической токсичности препарата на крысах установлено, что его применение в течение 90 суток в дозах в 10...50 раз превышающих терапевтическую не вызывает изменений в клиническом состоянии подопытных крыс.

Совокупность полученных экспериментальных данных однозначно подтверждает хорошую переносимость препарата Экспресс Успокоин® таблетки.

В результате токсикологических исследований установлено, что препарат не проявляет раздражающего и аллергизирующего действия.

Ключевые слова: тразодон, токсичность, седативный эффект, янтарная кислота, сукцинат, аллергизирующее действие.

Toxicological characteristics of a new drug Express Uspokoin® tablets for situational correction of behavioral abnormalities in cats and dogs

V.A. Orobets¹, Grand PhD of Veterinary Sciences, professor, Head of Department of therapy and pharmacology (orobets@yandex.ru);

D.V. Beloglazov², PhD in Biology Science, the scientific consultant (beloglazovdv@mail.ru);

S.V. Mukaseev², Ph.D in Veterinary Science, the leading veterinarian (mukaseev@skiff-pharm.ru);

O.A. Zeinalov³, 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 AG Aspect (ap. 6, build. 3, h. 20, Nauchny pr., Moscow, RF, 117246).

³ LLC «RPC «SKiFF» (ap. 204, fl. 2, build. 3, h. 20, Nauchny pr., Moscow, RF, 117246).

Trazodone is a selective antagonist and serotonin reuptake inhibitor used in medicine to treat anxiety. Toxicological studies of trazodone succinate were carried out on the basis of the Department of Pharmacology of the Veterinary Faculty Stavropol State Agrarian University, Russia.

The results obtained in the study of acute toxicity of the drug Express Uspokoin® tablets allow us to identify the new drug as belonging to moderately dangerous substances for mammals.

When studying the subchronic toxicity of the drug in rats, it was found that its use for 90 days at doses 10...50 times higher than the therapeutic one does not cause changes in the clinical condition of experimental rats.

The totality of the experimental data obtained unambiguously confirms the good tolerability of the drug Express Uspokoin® tablets.

As a result of toxicological studies, it was found that the drug does not exhibit irritating and allergizing effects.

Keywords: trazodone, toxicity, sedative effect, succinic acid, succinate, allergenic effect.

Сокращения: АЛАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза, Гамма ГТ — гамма-глутамилтранспептидаза, ДВ — действующее вещество, МПД — максимальная переносимая доза, МТ — масса тела, НРДТК — непрямая реакция дегрануляции тучных клеток, ЩФ — щелочная фосфатаза, HGB — hemoglobin (гемоглобин), HCT — hematocrit (гематокрит), MCH — mean cell hemoglobin (среднее содержание гемоглобина в эритроците), MCHC — mean cell hemoglobin concentration (средняя концентрация гемоглобина в эритроците), MCV — mean cell volume (средний объем эритроцита), PLT — platelets (тромбоциты), RBC — red blood cells (эритроциты), WBC — white blood cells (лейкоциты)

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

Введение

Тразодон — селективный антагонист и ингибитор обратного захвата серотонина [13], который с начала 70-х гг. используется в медицине как средство для лечения различных форм депрессий, сопровождающихся чувством тревоги [2]. Интерес ветеринарных врачей, вызванный возможностью применения тразодона гидрохлорида для модификации поведения животных-компаньонов в различных ситуациях, связанных со страхом, тревогой и стрессом, был продиктован безусловной актуальностью данной проблематики, отсутствием эффективных и доступных средств медикаментозной коррекции, а также наличием данных, предполагающих корреляцию наблюдаемых у собак и кошек поведенческих аномалий с серотонином [11, 12, 15], модулятором которого является тразодон [4].

В отсутствие ветеринарных тразодон-содержащих лекарственных средств мелким домашним животным назначают рецептурные медицинские препараты, которые неудобны для дозирования (у кошек), имеют существенные недостатки, связанные с переносимостью, и часто оказывают побочное действие — избыточный седативный эффект, вызывают вялость, апатию, сонливость и угнетение [8...10], продолжающиеся в течение 10...12 часов после однократного применения, а в отдельных случаях более суток [14]. Приведенные выше состояния, нарушающие нормальный ритм жизни питомца и его владельца, являются крайне нежелательными и опасными. Таким образом, становится очевидной причина, по которой за последние 50 лет в мире не было разработано коммерческих препаратов на основе гидрохлори-

да тразодона, лицензированных для применения животным-компаньонам.

Учитывая высокую актуальность проблематики поведенческих отклонений у собак и кошек, а также отсутствие эффективных и безопасных средств их фармакологической модификации, специалистами ООО НПК «СКИФФ» (Москва) разработан не имеющий аналогов на мировом ветеринарном рынке препарат для ситуационной коррекции девиантного поведения у животных-компаньонов — Экспресс Успокоин® таблетки, содержащие в качестве активного фармацевтического ингредиента сукцината тразодона [5]. Использование сукцината тразодона в оптимальной дозе благодаря синергизму уникальных свойств соли янтарной кислоты и целевого действия тразодона обеспечило отсутствие побочных эффектов, характерных для медицинских препаратов на основе тразодона гидрохлорида, альтернативы которым до недавнего времени не было [1].

Технология создания новых фармакологических препаратов включает в себя обязательные многоплановые токсикологические исследования. В их программу, в частности, входит определение токсических доз и переносимости препарата модельными животными, выявление наиболее чувствительных к препарату органов и систем, характера и степени патологических изменений в них, а также обратимости вызываемых повреждений.

Цель исследования

Исследовать токсикологические параметры нового ветеринарного препарата Экспресс Успокоин® таблетки на лабораторных животных.

Материалы и методы

Токсикологическую оценку препарата Экспресс Успокоин® таблетки на лабораторных животных проводили в условиях вивария ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» в соответствии с Приказом Министерства сельского хозяйства РФ [6], Руководством по проведению доклинических исследований новых фармакологических веществ и лекарственных средств [7] и ГОСТ 12.1.007-76 [3].

В опытах использовали модификацию препарата для собак средних и крупных пород, содержащую 120 мг сукцината тразодона и вспомогательные вещества.

Определение острой пероральной токсичности. Для проведения опыта было сформировано 6 групп (5 опытных и контрольная) беспородных белых мышей и 6 групп (5 опытных и контрольная) беспородных белых крыс, по 10 голов в каждой.

Препарат после суспендирования в 1%-м крахмальном геле вводили с помощью внутрижелудочного зонда в дозах 400, 800, 1600, 2000, 3000 мг/кг мышам и 1000, 2000, 3000, 4000, 4500 мг/кг крысам.

Период наблюдения за общим состоянием, поведением, приемом корма и воды, проявлением симптомов интоксикации, возможной гибелью лабораторных животных составлял 14 суток. По результатам наблюдений рассчитали среднюю смертельную дозу (LD_{50}) препарата методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксона.

Определение хронической токсичности.

В опыте использовали 40 белых крыс, случайным образом разделенных на 3 опытных и 1 контрольную группы по 10 голов в каждой. Препарат вводили внутрижелудочно в дозах $1/10 LD_{50}$, $1/20 LD_{50}$ и $1/50 LD_{50}$ ежедневно, в течение 90 суток. Необходимое количество препарата суспендировали в 1%-м крахмальном геле.

В ходе исследования наблюдали за общим состоянием и поведением животных, реакцией на раздражители (звук, свет), проявлением симптомов интоксикации, возможной гибелью.

Через сутки после последнего введения препарата (91-е сутки от начала эксперимента) 5 животных из каждой группы подвергли эвтаназии и провели морфологическое и биохимическое исследование крови, патологоанатомическое вскрытие с макроскопическим описанием органов и тканей и определением массовых коэффициентов органов (печень, сердце, селезенка, легкие, почки).

Через 10 суток после последнего введения препарата (101-е сутки эксперимента) подвергли эвтаназии оставшихся в каждой группе крыс и провели аналогичные исследования для выявления обратимости процессов после хронического внутрижелудочного введения препарата. Статистическую обработку проводили по Стьюденту-Фишеру с использованием t-критерия.

Определение аллергизирующих свойств. Эксперимент проводили на 40 морских свинок, из которых были сформированы 3 опытных и 1 контрольная группы, по 10 животных в каждой.

Сначала в течение 30 дней проводили сенсibilизацию подопытных животных путем перорального введения 1%-й крахмальной суспензии препарата, содержащей в 1 мл 120 мг сукцината тразодона, в дозе 6 мг/голову. На 10-й, 15-й и 30-й день от начала сенсibilизации тестировали сенсibilизирующие свойства с помощью конъюнктивальной и назальной проб, а также НРДТК.

Для постановки конъюнктивальной пробы 1 каплю раствора препарата в дистиллированной воде (в соотношении 1:10) вводили глазной пипеткой с вытянутым тонким концом под верхнее веко морской свинке, во второй глаз (контрольный) инстиллировали 1 каплю дистиллированной воды.

Реакцию на введение препарата определяли через 15 мин (быстрая реакция) и через 24 часа

(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.

При выполнении назальной пробы в одну половину носа закапывали 2 капли раствора препарата в дистиллированной воде (в соотношении 1:10). Если через 10...20 мин после введения появлялись затрудненное дыхание, чихание, водянистые выделения, пробу считали положительной.

Для проведения НРДТК сначала получали перитонеальные тучные клетки крыс. Для этого животному после эвтаназии вводили внутрибрюшинно 5 мл подогретого до 37 °С физиологического раствора и после легкого массажа брюшной стенки в течение 1...2 мин производили разрез до средней линии, затем переворачивали тушку разрезом вниз и собирали смыв, стекающий с петель кишечника в смоченную гепарином пробирку. Препараты готовили на обезжиренных предметных стеклах, окрашенных 0,3%-м спиртовым раствором нейтрального красного и высушенных при комнатной температуре, следующим образом: к 0,03 мл взвеси тучных клеток добавляли 0,03 мл сыворотки подопытного животного и 0,03 мл исследуемой лекарственной формы, покрывали покровным стеклом, края которого смазывали вазелином, затем инкубировали 15 мин в термостате при 37 °С и исследовали под микроскопом при $\times 20$. Результаты оценивали методом подсчета процента дегранулированных тучных клеток. Положительным считается тест, если процент дегранулированных клеток превышает 10.

Результаты и обсуждение

Острая пероральная токсичность. Среднесмертельная доза препарата для белых мышей и крыс при внутрижелудочном введении составила 1900 и 3400 мг/кг, соответственно (табл. 1). На основании полученных данных был сделан вывод, что препарат Экспресс Успокоин® таблетки в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 относится к III классу опасности — «Вещества умеренно опасные».

Хроническая пероральная токсичность. Длительное применение препарата во всех испытанных дозах не вызывало значимых изменений в клиническом состоянии белых крыс. Случаев летального исхода среди животных в ходе опыта не зарегистрировано; за период наблюдения у крыс, находящихся в опыте, не было выявлено расстройств пищеварения и мочеотделения. Поведенческие реакции, поедание корма и потребление воды, частота дыхания у всех животных опытных групп оставались в пределах нормы

1. Параметры острой пероральной токсичности препарата для мышей и крыс, мг/кг
Parameters of acute oral toxicity of the drug for mice and rats, mg/kg

Вид животных	МПД	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₁₀₀	SLD ₅₀
Мыши	400	900	1900 (1691,0...2109)	2520	3330	±209,0
Крысы	1000	1900	3400 (3103,2...3696,8)	4200	5350	±296,8

2. Динамика прироста массы тела в течение 90-дневного применения препарата
Dynamics of body weight gain during the 90-day use of the drug

Порядковый номер животного	Масса тела, г			
	Контрольная группа	Опытные группы, доза сукцината тразодона, мг/кг		
		340	170	68
0-е сутки				
1	170,8	172,2	170,4	173,2
2	175,3	173,4	175,3	170,1
3	175,1	175,5	173,7	175,6
4	173,3	173,1	173,5	171,0
5	176,6	173,8	173,3	170,3
6	175,4	172,3	174,1	173,5
7	172,8	172,1	174,3	173,9
8	172,1	174,3	170,5	172,1
9	175,1	173,1	175,1	174,2
10	174,3	173,7	172,6	174,6
Среднее значение по группам	174,08±1,78	173,35±0,05	173,28±1,69	172,85±1,88
30-е сутки				
1	180,1	181,1	179,5	183,1
2	184,4	181,6	187,8	183,6
3	184,3	185,2	186,2	184,3
4	183,7	184,8	183,1	180,2
5	184,0	184,0	182,6	182,9
6	186,1	183,2	183,8	184,6
7	184,5	182,5	183,3	183,1
8	183,3	186,7	180,1	184,0
9	186,0	182,3	186,0	186,2
10	185,5	185,8	183,5	185,3
Среднее значение по группам	184,19±1,71	183,72±1,87	183,59±2,59	183,73±1,62
45-е сутки				
1	182,2	182,2	182,6	184,4
2	185,5	182,4	188,7	184,8
3	185,1	186,3	187,2	185,5
4	184,2	185,7	185,4	183,5
5	185,5	185,3	183,4	184,9
6	187,2	184,2	184,3	186,8
7	185,2	183,7	183,6	186,6
8	184,1	187,8	184,4	182,3
9	186,1	183,2	187,6	188,4
10	186,2	186,1	184,6	189,5
Среднее значение по группам	185,13± 1,36	184,69±1,32	185,18±1,44	185,67±1,57
60-е сутки				
1	185,1	185,1	184,0	187,6
2	189,3	185,3	191,3	188,1

3	189,6	188,6	190,1	187,4
4	187,2	188,0	186,5	185,9
5	188,8	188,7	186,1	186,0
6	189,1	187,4	187,9	187,3
7	188,0	187,2	187,5	187,1
8	189,3	190,3	185,9	188,4
9	189,4	186,0	190,0	190,7
10	189,2	189,1	188,3	189,0
Среднее значение по группам	188,50±1,40	187,57±1,70	187,76±2,24	187,75±1,41
75-е сутки				
1	187,4	186,2	186,5	189,6
2	191,5	187,5	192,4	189,1
3	191,3	190,3	192,1	190,4
4	189,7	190,4	188,4	186,9
5	189,2	190,2	187,1	186,0
6	192,3	189,3	189,7	187,3
7	190,2	189,7	188,3	188,1
8	191,6	191,4	187,7	187,4
9	191,3	189,3	192,6	191,7
10	192,1	192,3	190,2	190,0
Среднее значение по группам	190,66±1,09	189,66±1,27	189,5±1,62	188,65±1,29
90-е сутки				
1	189,1	189,3	188,1	191,1
2	192,3	189,2	195,4	192,3
3	193,7	192,7	194,3	191,6
4	196,2	192,4	190,0	189,3
5	192,7	191,0	190,5	190,5
6	192,8	191,1	191,1	191,7
7	192,0	190,2	191,8	191,2
8	193,2	195,6	189,5	192,3
9	193,1	190,4	195,3	195,0
10	193,5	194,3	192,0	194,1
Среднее значение по группам	192,86±1,75	191,62±2,11	191,08±2,49	191,91±1,65

и не отличались от контроля. Животные охотно поедали корм, равномерно прибавляли в массу тела, при этом достоверных различий между подопытными и контрольными животными по показателю прироста массы тела не отмечено. Не выявлено также зависимости массы тела от дозы препарата (табл. 2).

При оценке влияния препарата на функциональное состояние центральной нервной системы было отмечено, что крысы сохраняли двигательную активность, сопоставимую с активностью контрольных животных, адекватно реагировали на внешние раздражители.

Результаты анализа периферической крови крыс через 1 день и через 10 дней после 90-дневного введения препарата показали, что количество эритроцитов, лейкоцитов и лейкограмма в испыты-

емом диапазоне доз существенно не изменялись во времени и флюктуировали в пределах контрольных величин (табл. 3, 4). Все незначительные изменения, обнаруженные в гематологической картине подопытных крыс, находились в референтном диапазоне.

По результатам биохимического анализа крови у животных из опытных групп также не было отмечено достоверных изменений по сравнению с аналогичными показателями у контрольных животных (табл. 5). В частности, не зарегистрировано сколько-нибудь существенных сдвигов в значениях показателей, характеризующих протеинсинтезирующую функцию печени (концентрации общего белка и альбумина), углеводный (глюкоза) и жировой (общие липиды, холестерин) обмен. Активность обеих аминотрансфераз пре-

3. Гематологические показатели через сутки после последнего введения препарата Hematological parameters one day after the last administration of the drug

Показатели	Средние по группе значения показателей			
	Контрольная группа	Опытные группы, доза сукцината тразодона, мг/кг		
		340	170	68
RBC, $\cdot 10^{12}/л$	7,42 \pm 0,19	7,65 \pm 0,25	7,54 \pm 0,10	7,45 \pm 0,17
MCV, мкм ³	53,2 \pm 0,78	54,9 \pm 0,69	53,4 \pm 0,44	53,8 \pm 0,43
MCH, пг	18,7 \pm 0,41	18,6 \pm 0,41	18,6 \pm 0,23	18,7 \pm 0,26
MCHC, г/дл	34,3 \pm 0,30	34,3 \pm 0,67	34,9 \pm 0,29	34,5 \pm 0,22
HGB, г/л	131,4 \pm 2,22	129,7 \pm 5,11	129,3 \pm 1,80	128,5 \pm 1,79
HCT, %	43,8 \pm 0,59	41,6 \pm 1,45	41,9 \pm 0,52	41,8 \pm 0,45
PLT, $\cdot 10^9/л$	610,5 \pm 13,4	619,4 \pm 23,3	598,5 \pm 25,7	611,7 \pm 24,8
WBC, $\cdot 10^9/л$	7,04 \pm 0,31	6,98 \pm 0,27	7,13 \pm 0,35	7,21 \pm 0,21
Лейкограмма				
Нейтрофилы, %: юные палочкоядерные сегментоядерные	0	0	0	0
	0,35 \pm 0,05	0,33 \pm 0,04	0,33 \pm 0,03	0,26 \pm 0,05
	15,3 \pm 1,67	14,8 \pm 0,68	15,9 \pm 1,48	14,3 \pm 1,46
Базофилы, %	0	0	0	0
Эозинофилы, %	2,31 \pm 0,28	2,45 \pm 0,31	2,46 \pm 0,31	2,30 \pm 0,43
Моноциты, %	2,38 \pm 0,31	2,43 \pm 0,26	2,57 \pm 0,43	2,37 \pm 0,37
Лимфоциты, %	79,5 \pm 1,73	80,8 \pm 1,47	79,1 \pm 1,56	80,0 \pm 1,5

4. Гематологические показатели через 10 суток после последнего введения препарата Hematological parameters 10 days after the last administration of the drug

Показатели	Средние по группе значения показателей			
	Контрольная группа	Опытные группы, доза сукцината тразодона, мг/кг		
		340	170	68
RBC, $\cdot 10^{12}/л$	7,92 \pm 0,16	7,61 \pm 0,21	7,54 \pm 0,34	7,73 \pm 0,45
MCV, мкм ³	53,3 \pm 1,14	52,6 \pm 1,07	52,7 \pm 0,47	52,5 \pm 0,68
MCH, пг	17,4 \pm 0,47	17,8 \pm 0,35	17,5 \pm 0,58	17,5 \pm 0,42
MCHC, г/дл	32,7 \pm 0,38	31,5 \pm 0,49	31,5 \pm 0,51	31,6 \pm 0,31
HGB, г/л	129,5 \pm 1,41	128,3 \pm 1,33	129,3 \pm 5,19	129,1 \pm 1,89
HCT, %	40,5 \pm 0,35	39,7 \pm 0,41	40,9 \pm 0,72	40,4 \pm 0,35
PLT, $\cdot 10^9/л$	631,5 \pm 14,7	626,3 \pm 17,8	616,3 \pm 25,7	634,3 \pm 36,8
WBC, $\cdot 10^9/л$	7,25 \pm 0,23	7,39 \pm 0,5	7,15 \pm 0,31	6,95 \pm 0,21
Лейкограмма				
Нейтрофилы, %: юные палочкоядерные сегментоядерные	0	0	0	0
	0,62 \pm 0,29	0,50 \pm 0,17	0,64 \pm 0,14	0,53 \pm 0,19
	14,6 \pm 0,76	14,2 \pm 0,81	14,4 \pm 1,08	13,2 \pm 1,11
Базофилы, %	0	0	0	0
Эозинофилы, %	3,31 \pm 0,21	3,45 \pm 0,36	3,15 \pm 0,54	3,32 \pm 0,25
Моноциты, %	2,66 \pm 0,37	2,75 \pm 0,38	2,95 \pm 0,69	2,91 \pm 0,37
Лимфоциты, %	81,5 \pm 1,03	79,4 \pm 1,01	79,3 \pm 2,05	80,4 \pm 1,11

терпевала незначительные колебания, которые, однако, находились в пределах референтного интервала, что подтверждает отсутствие активации

процессов цитолиза гепатоцитов. На основании полученных данных был сделан вывод, что препарат в испытанном диапазоне доз не оказывает

5. Биохимические показатели крови через 1 и 10 суток после последнего применения препарата
Biochemical parameters of blood 1 and 10 days after the last use of the drug

Показатели	Средние по группе значения показателей			
	Контрольная группа	Опытные группы, доза сукцината тразодона, мг/кг		
		340	170	68
Через 1 сутки после последнего введения				
Общий белок, г/л	62,7±1,19	61,2±1,16	62,1±1,89	62,3±1,29
Белковые фракции, г/л:				
Альбумины	37,0±1,07	36,8±1,05	37,1±2,21	36,6±1,21
Глобулины:				
- α	8,92±0,31	8,84±0,29	8,28±0,15	8,34±0,35
- β	7,34±0,38	7,28±0,34	7,46±0,48	7,43±,14
- γ	8,91±0,74	8,63±0,87	8,62±0,65	7,75±0,49
АсАТ, Е/л	128,3±15,1	126,3±14,2	119,3±10,2	117,2±10,3
АлАТ, Е/л	35,4±2,93	34,2±2,76	36,1±1,78	35,6±2,96
ЩФ, Е/л	86,0±4,19	85,8±4,24	92,1±6,15	87,8±5,61
Гамма ГТ, Е/л	1,24±0,26	1,15±0,29	1,05±0,31	1,12±0,57
Мочевина, мМ/л	7,77±0,33	7,50±0,46	7,42±0,24	6,71±0,54
Креатинин, мкМ/л	34,3±1,39	33,4±1,30	34,1±1,07	32,5±1,90
Холестерин, мМ/л	2,74±0,05	2,63±0,03	2,64±0,14	2,78±0,07
Общие липиды, г/л	1,94±0,09	1,96±0,09	1,93±0,11	1,94±0,04
Глюкоза, мМ/л	4,43±0,24	4,24±0,25	4,52±0,18	4,53±0,28
Фосфор неорганический, мМ/л	1,94±0,18	1,94±0,11	1,90±0,04	1,98±0,12
Кальций, мМ/л	2,81±0,17	2,73±0,17	2,87±0,17	2,81±0,26
Через 10 суток после последнего введения				
Общий белок, г/л	58,1±1,14	58,1±2,14	57,4±1,61	58,4±2,41
Белковые фракции, г/л:				
Альбумины	31,7±1,08	37,7±2,17	36,3±1,06	36,4±1,78
Глобулины				
- α	7,23±0,24	7,85±0,92	6,64±1,43	6,93±0,83
- β	7,37±0,32	7,17±0,86	6,84±0,78	6,51±0,68
- γ	8,05±0,87	7,50±0,38	7,76±0,66	7,86±0,50
АсАТ, Е/л	138,3±12,4	139,6±9,84	127,8±11,2	132,6±8,02
АлАТ, Е/л	35,4±2,68	40,4±5,92	40,2±3,98	41,4±6,14
ЩФ, Е/л	109,8±4,51	104,6±11,8	110,4±7,95	102,8±8,07
Гамма ГТ, Е/л	1,54±0,26	1,54±0,14	1,55±0,47	1,51±0,22
Мочевина, мМ/л	6,25±0,38	6,86±0,48	6,47±0,59	6,71±0,36
Креатинин, мкМ/л	37,3±1,43	36,4±1,16	37,6±2,21	37,4±1,58
Холестерин, мМ/л	2,56±0,44	2,35±0,25	2,35±0,13	2,45±0,03
Общие липиды, г/л	2,33±0,31	2,17±0,12	2,06±0,25	2,14±0,14
Глюкоза, мМ/л	4,46±0,37	4,34±0,39	4,48±0,47	4,37±0,35
Фосфор неорганический, мМ/л	2,05±0,09	2,03±0,17	2,04±0,15	2,11±0,12
Кальций, мМ/л	2,56±0,12	2,44±0,23	2,52±0,18	2,37±0,33

отрицательного воздействия на основные звенья метаболизма животных.

По результатам макроскопического исследования органов животных опытных групп, проведенного после аутопсии, выполненной на 91-й и 101-й день

эксперимента, различий в их состоянии и структуре у животных, длительно получавших препарат, и у крыс из контрольной группы обнаружено не было.

Об отсутствии значимых нарушениях в состоянии внутренних органов крыс после многократного

6. Масса внутренних органов крыс через 1 и 10 суток после завершения введения препарата
The mass of the internal organs of rats 1 and 10 days after the completion of the drug administration

Орган	Масса, г			
	Контрольная группа	Опытные группы, доза сукцината тразодона (мг/кг)		
		340	170	68
Через 1 сутки после последнего введения				
Печень	24,8±0,47	26,1±0,68	26,0±0,77	25,7±1,10
Почки	5,23±0,22	5,31±0,22	5,34±0,16	5,56±0,15
Легкие	3,61±0,15	3,76±0,15	3,81±0,14	3,48±0,28
Селезенка	2,10±0,21	2,09±0,33	2,17±0,23	2,22±0,13
Сердце	2,91±0,74	2,82±0,37	2,89±0,11	2,87±0,12
Через 10 суток после последнего введения				
Печень	29,2±0,66	29,4±1,38	28,1±1,25	29,5±1,83
Почки	6,12±0,12	6,02±0,48	5,88±0,37	5,78±0,38
Легкие	3,97±0,31	3,67±0,51	3,69±0,43	3,59±0,67
Селезенка	2,35±0,14	2,20±0,27	2,19±0,36	2,31±0,30
Сердце	3,44±0,27	2,14±0,25	2,50±0,28	3,10±0,24

7. Результаты реакции непрямого дегрануляции тучных клеток
The results of the reaction of indirect degranulation of mast cells

Длительность сенсibilизации, сутки	Доля дегранулированных тучных клеток, %	
	Опытная группа	Контрольная группа
10	7,33±1,61	6,86±1,38
15	6,81±1,95	7,69±1,19
30	7,74±1,26	7,35±1,97

применения им препарата свидетельствуют также и результаты морфометрического анализа (табл. 6).

Таким образом, 90-дневное внутрижелудочное применение препарата крысам в указанном интервале доз не оказывает негативного влияния на поведенческие реакции животных и их общий вид, на показатели крови и основные физиологические функции организма, на морфологические показатели органов и тканей, что подтверждает хорошую переносимость препарата животными.

Аллергизирующие свойства. Результаты конъюнктивальной, назальной проб и НРДТК приведены далее.

Конъюнктивальная проба. Реакция сенсibilизированных морских свинок не отличалась от реакции контрольных животных: глазная щель не сужалась, не было зарегистрировано изменений сосудистого рисунка конъюнктивы или ее покраснения. При оценке состояния конъюнктивы, роговицы и век подопытных животных установлено, что препарат не вызывает раздражения или каких-либо иных нежелательных эффектов как сразу после инстилляций, так и на протяжении всего опыта.

Назальная проба. Закапывание сенсibilизированным и контрольным морским свинкам в носовые ходы исследуемого препарата на 10-е,

15-е и 30-е сутки не вызывало гиперемии слизистой оболочки, чихания и/или усиления секреции слизи. На основании этих данных тест оценили как отрицательный.

Реакция непрямого дегрануляции тучных клеток. Результаты НРДТК представлены в таблице 7. С учетом того, что процент дегранулированных тучных клеток в опытных группах был менее 10 %, ответ, полученный в НРДТК, является отрицательным.

Заключение

Согласно результатам, полученным нами при исследовании острой токсичности препарата Экспресс Успокоин® таблетки его средне-смертельная пероральная доза при внутрижелудочном введении мышам и крысам составляет, соответственно, 1900 мг/кг и 3400 мг/кг, что позволяет определить новый препарат как относящийся к умеренно опасным для млекопитающих веществам (III класс опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76).

При изучении субхронической токсичности препарата на крысах установлено, что его применение в течение 90 суток в дозах 340 мг/кг, 170 мг/кг

и 68 мг/кг, примерно в 10...50 раз превышающих терапевтическую, не вызывает сколько-нибудь значимых изменений в клиническом состоянии, а также в морфологической и биохимической картине крови подопытных крыс, которые в течение всего эксперимента соответствовали физиологическим нормам для данного вида животных. У получавших препарат животных не было обнаружено и патоморфологических изменений. По результатам проведенных после аутопсии макроскопического исследования и морфометрического анализа внутренних органов, их размер и состояние у подопытных и контрольных крыс не имели достоверных различий по определяемым параметрам. Таким образом, совокупность полученных экспериментальных данных однозначно подтверждает хорошую переносимость препарата Экспресс Успокоин® таблетки.

В результате токсикологических исследований также установлено, что препарат не проявляет раздражающего и алергизирующего действия на конъюнктиву глаза и слизистую оболочку носа при многократном применении и не вызывает дегрануляции тучных клеток крыс, выходящей за пределы нормы.

Конфликт интересов

Производителем препарата Экспресс Успокоин® таблетки и спонсором данного исследования является ООО «НПК «СКИФФ». Решение о публикации результатов научной работы принадлежит разработчику.

References

1. Beloglazov D.V., Mukaseev S.V., Zejnalov O.A., Trazodona succinat — novy`e vozmozhnosti bezopasnoj farmakologicheskoj korrekcii situacionny`x povedencheskix otklonenij u sobak i koshek [Trazodone succinate — new opportunities for safe pharmacological correction of situational behavioral abnormalities in dogs and cats], *Izдание*, 2021, No. 04, pp. 05-13. (In russ.).
2. Burbello A.T., Shabrov A.V., *Sovremennyy`e lekarstvenny`e sredstva [Modern medicines]*, Moscow, 2007, 560 p. (In russ.).
3. GOST 12.1.007-76. *Vredny`e veshhestva. Klassifikaciya i obshhie trebovaniya bezopasnosti [GOST 12.1.007-76. Harmful substances. Classification and general safety requirements]* — introduced 01.01.77, Moscow, 1976. (In russ.).
4. *Obosnovannoe primenenie antidepressantov: texnicheskij obzor danny`x, podgotovlenny`j Rabochej Gruppoy CINP [Reasonable use of antidepressants: a technical review of the data prepared by the CINP Working Group]*, Edited by T. Bagaj, X. Grunce, N. Sartorius: per. s angl., Saint Petersburg, 2006, 174 p. (In russ.).
5. Patent RF № 2706700C1, 20.11.2019. *Farmaceuticheskaya kompoziciya dlya korrekcii povedeniya koshek i sobak v stressovy`x situacijax [Pharmaceutical composition for correcting the behavior of cats and dogs in stressful situations]*. (In russ.).
6. Prikaz Ministerstva sel`skogo khozyajstva RF №101 ot 06.03.2018 g. «Ob utverzhdenii Pravil provedeniya doklinicheskogo issledovaniya lekarstvennogo sredstva dlya veterinarnogo primeneniya, klinicheskogo issledovaniya lekarstvennogo preparata dlya veterinarnogo primeneniya, issledovaniya bioe`kvivalentnosti lekarstvennogo preparata dlya veterinarnogo primeneniya» [Order of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation No. 101 dated 06.03.2018 «On approval of the Rules for conducting a preclinical study of a medicinal product for veterinary use, a clinical study of a medicinal product for veterinary use, a bioequivalence study of a medicinal product for veterinary use»], available at <https://fsvps.gov.ru/> (In russ.).
7. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskix issledovaniy lekarstvenny`x sredstv. Chast` pervaya [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part one]*, Mironov A.N., Bunatyan N. D. et al., Moscow, Grif i K, 2012, 944 p.
8. Gilbert-Gregory S.E., Stull J.W., Rice M.R., Herron M.E., Effects of trazodone on behavioral signs of stress in hospitalized dogs, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2016, No. 249, pp. 1281-1291.
9. Gruen M.E., Roe S.C., Griffith E., Hamilton A., Sherman B.L., Use of trazodone to facilitate postsurgical confinement in dogs, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2014, No. 245, pp. 296-301.
10. Jay A.R., Krotscheck U., Parsley E., Benson L., Kravitz, A. et al., Pharmacokinetics, bioavailability and hemodynamic effects of trazodone after intravenous and oral administration of a single dose to dogs, *Am. J. Vet. Res.*, 2013, No. 74, pp. 1450-1456.
11. Riva J., Bondiolotti, G. Micelazzi M. et al., Anxiety-related behavioral disorders and neurotransmitters in dogs, *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 2008, No. 114, pp. 168-181.
12. Sechi S., Di Cerbo A., Canello S., Guidetti G., Chiavolelli F., Fiore F., Cocco R., Effects in dogs with behavioral disorders of a commercial nutraceutical diet on stress and neuroendocrine parameters, *The Vet. Rec.*, 2017, No. 180(1), pp. 18.
13. Stahl S.M., Mechanism of action of trazodone: A multifunctional drug. *CNS Spectr.*, 2009. No. 14, pp. 536-546.
14. *Understanding Trazodone Toxicosis*, URL: <https://www.aspcapro.org/resource/understanding-trazodone-toxicosis> (date of application: 18.03.2021).
15. Vani J.L. *Stress reducers for our feline friends* URL: <https://michvma.org/resources/Documents/MVC/2017> (date of application: 18.03.2021).