

Для цитирования: Зейналов О. А. Исследование эффективности и безопасности бигормонального контрацептивного препарата в долгосрочном эксперименте / О. А. Зейналов, Е. Е. Белова, С. В. Мукасеев, Д. В. Белоглазов // Российский ветеринарный журнал. — 2019. — № 3. — С. 36–43. DOI:10.32416/article_5d10c406617170.19908645
 For citation: Zeynalov O. A., Belova E. E., Mukaseev S. V., Beloglazov D. V., Investigation of the efficacy and safety of a bi-hormonal contraceptive drug in a long-term experiment, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2019, No. 3, pp. 36–43. DOI:10.32416/article_5d10c406617170.19908645

УДК 619: 618.1: 615

Исследование эффективности и безопасности бигормонального контрацептивного препарата в долгосрочном эксперименте

О. А. Зейналов¹, кандидат биологических наук, главный специалист, **Е. Е. Белова**², доктор ветеринарных наук, заведующая отделением лабораторной диагностики, **С. В. Мукасеев**¹, кандидат ветеринарных наук, ветеринарный врач (mukaseev@skiff-pharm.ru), **Д. В. Белоглазов**¹, кандидат биологических наук, ветеринарный врач (beloglazovdv@mail.ru).

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

² Ветеринарная клиника «БИО-ВЕТ» (117303 г. Москва, Болотниковская, 21, с. 1).

Исследована эффективность и безопасность для кошек бигормонального контрацептивного средства СЕКС БАРЬЕР, которое применяли на протяжении более двух лет (с июня 2016 по ноябрь 2018 г.).

Материалы и методы. Использовали дозы препарата и схемы его применения (для прерывания течки и для предотвращения течки), рекомендованные инструкцией. В ходе всего исследования вели постоянное наблюдение за проявлением кошками признаков половой охоты, периодически (раз в два месяца) проводили полный клинический осмотр животных, выполняли УЗИ органов репродуктивной сферы, цитологическое исследование вагинального мазка, клинический и биохимический анализы крови, а также определяли уровень половых гормонов.

Результаты. Отмечено устойчивое подавление у получавших препарат кошек всех признаков эстрального поведения, которое коррелировало с отсутствием клеточных маркеров эструса в вагинальных мазках, а также базальными уровнями эстрадиола и прогестерона у животных на протяжении всего периода исследования, что однозначно подтверждает высокую эффективность препарата. Отсутствие патологических изменений в структуре яичников и матки по результатам клинических осмотров и данным ультрасонографии органов малого таза, устойчивость основных показателей крови с сохранением их соответствия физиологической норме в течение всего времени исследования, а также быстрое (в течение 3...4 недель после прекращения многомесячного применения препарата) восстановление полового цикла служат убедительным доказательством безопасности длительного применения бигормонального оральноего препарата для коррекции половой функции у кошек.

Ключевые слова: эффективность, безопасность, СЕКС БАРЬЕР, кошки, бигормональный контрацептивный препарат, длительное применение.

Investigation of the efficacy and safety of a bi-hormonal contraceptive drug in a long-term experiment

O. A. Zeynalov¹, PhD in Biology Science, the chief specialist, **E. E. Belova**², D. Sc, Ph. D in Veterinary Science, the head of the laboratory diagnostics department, **S. V. Mukaseev**¹, Ph. D in Veterinary Science, the veterinarian (mukaseev@skiff-pharm.ru), **D. V. Beloglazov**¹, PhD in Biology Science, the veterinarian (beloglazovdv@mail.ru).

¹ LLC «RPC «SKIFF» (ap. 204, fl. 2, build. 3, h. 20, Nauchny pr., Moscow, 117246).

² Veterinary Clinic «BIO-VET» (build. 1, h. 21, Bolotnikovskaya str., Moscow, 117303).

The efficacy and safety of the SEX BARRIER, bi-hormonal contraceptive drug, for cats, what used during more than two years (from June 2016 to November 2018), was investigated.

Materials and methods. The doses of preparation and schemes of its applications (to interrupt and to prevent the heat) were used according the instruction.

In the course of entire study we carried out a constant observation of the heat manifestations, periodically (once every two months) – the complete clinical examination of animals, the ultrasound procedure of reproductive organs, the vaginal cytology, the clinical and biochemical analyses of the blood, and also the level of sex steroids was determined.

Results. Stable suppression of all signs of estrous behavior in cats treated with the drug was observed, which correspond with the vaginal smears and basal levels of estradiol and progesterone in animals throughout the entire study period, which clearly confirms the high efficacy of the drug. The absence of pathological changes in the structure of the ovaries and uterus according to the results of clinical examinations, data of ultrasonography of the pelvic organs, the stability of the main blood parameters, while maintaining their compliance with the physiological norm during the entire study time, and fast (during 3...4 weeks after stopping long-term use of the drug) recovery of the estrous cycle serves as convincing evidence of the safety of long-term use of the bi-hormonal drug for the correction of sexual function in cats.

Keywords: efficacy, safety, SEX BARRIER, cats, bi-hormonal contraceptive drug, long-term use.

Сокращения: АМОЛ — ацетат мепрегенола, БАК — биохимический анализ крови, ГКП — гормональные контрацептивные препараты, ДВ — действующее вещество, ИФА — иммуноферментный анализ, ЛГ — лютеинизирующий гормон, МДЖ — мелкие домашние животные, ОАК — общеклинический анализ крови, УЗИ — ультразвуковое исследование

Введение

Коррекция половой функции домашних животных, в частности кошек и собак, сегодня остается важной ветеринарной проблемой. Одна из основных практических задач в рамках исследований по регуляции половой функции у животных, содержащихся в домашних условиях, — это подавление проявлений половой охоты, которые доставляют немало хлопот их хозяевам. Существует два альтернативных подхода к решению этой задачи: хирургический (кастрация) и консервативный, предусматривающий применение ГКП. Каждый из этих методов контрацепции МДЖ имеет в ветеринарном сообществе как сторонников, так и противников. При этом в качестве основных недостатков оперативного способа контрацепции отмечают необратимый результат хирургического вмешательства, его инвазивный характер, определенный риск летального исхода и осложнений в послеоперационный период, в том числе развитие синдрома реинантного яичника [1, 2]. Основные претензии противников консервативного направления контрацепции с применением ГКП, представленных преимущественно гестаген-содержащими препаратами, относятся к возможным последствиям сдвига гормонального статуса, выражающимся в возникновении характерных для некоторых гестагенов побочных эффектов [3].

В связи с этим следует отметить, что доводы современных оппонентов применения ГКП для коррекции половой функции МДЖ основываются, главным образом, на устаревших сведениях, относящихся к практике использования в ветеринарии моногормональных препаратов этого типа. Моногормональные контрацептивные средства применяют в мировой ветеринарной практике более 50 лет. В качестве ДВ в них долгое время использовали, главным образом, синтетические модификации природного гормона прогестерона — мегестрола ацетат и медроксипрогестерона ацетат [4]. При этом общим недостатком обоих указанных соединений, неоднократно подвергавшихся критике со стороны специалистов, является необходимость использования больших доз гестагена, в которых он небезопасен для организма животного из-за возможности возникновения побочных эффектов, в том числе комплекса кистозной гиперплазии эндометрия и пиометры [5], опухоли молочной железы [6, 7].

В связи с этим, одной из основных задач специалистов, работающих в области контрацепции, в последние годы был поиск возможности снижения доз гестагена в составе ГКП. Эту проблему успешно разрешили отечественные исследователи. Так, в результате поиска новых ДВ для гестаген-содержащих ГКП, усилиями отечественных специалистов были синтезированы и введены в ветеринарную практику такие синтетиче-

ские аналоги прогестерона, как АМОЛ и его сложные эфиры [8...10], которые, обладая высокой активностью, могли использоваться в значительно меньших дозах, чем их предшественники. Однако наиболее существенным шагом вперед в решении вопросов, связанных с повышением эффективности и безопасности ГКП для регуляции половой охоты у МДЖ, стало предложение применять для этой цели бигормональные композиции, где гестаген представлен в комбинации с эстрогеном. Прототипом для создания ветеринарных препаратов этого типа послужили некоторые медицинские аналоги, назначаемые для гормональной контрацепции у женщин [11...12], в которых сочетание гестагена и эстрогена позволило в десятки раз снизить терапевтическую дозировку гестагена без потери эффективности.

В течение последних 20 лет отечественными специалистами предложено множество гестаген-эстрогенных композиций для регуляции половой охоты у МДЖ [13...18] и др., в основу создания которых заложена идея приблизить компонентный состав двух важнейших половых гормонов к природному, обеспечив тем самым более мягкое воздействие с минимальным риском развития побочных реакций. Практическим результатом этих исследований стала разработка целого ряда ветеринарных препаратов, не имеющих аналогов в мире. В настоящее время на территории России зарегистрированы и разрешены к применению в ветеринарной практике оральные бигормональные средства для кошек и собак на основе комбинации сложного эфира АМОЛа и этинилэстрадиола: таблетки и капли СЕКС БАРЬЕР (ООО «НПК „СКиФФ“»), содержащие мепрегенола ацетат водорастворимый; капли и таблетки Гестронол, содержащие пропионат мепрегенола, таблетки и капли КонтрСекс Neo, содержащие ацетобумедон (ООО «НВП „Астрафарм“») в качестве гестагенного компонента [19].

Цель работы

С учетом неоднозначного отношения ветеринарного сообщества к применению ГКП, с одной стороны, и возможности применить новые знания и современные подходы при решении этого вопроса, с другой, представлялось целесообразным провести всестороннее экспериментальное исследование влияния бигормонального контрацептивного средства на организм животного при разных схемах использования в условиях длительного применения, что и стало целью настоящей работы.

Материалы и методы

Препарат. В качестве испытуемого фармако средства был использован препарат СЕКС БАРЬЕР (капли для кошек), который постоянно применяли животным в течение 2-х лет в соответствии с Инструкцией [20].

Активными фармакологическими ингредиентами препарата СЕКС БАРЬЕР являются мепрегенола ацетат водорастворимый и этинилэстрадиол (в соотношении 100:1); в 1 мл препарата содержится 1 мг мепрегенола ацетата водорастворимого и 0,01 мг этинилэстрадиола. По степени воздействия на организм препарат относится к малоопасным веществам (IV класс опасности по ГОСТ 12.1.007–76) [20].

Критерии включения животных и условия их содержания. Влияние на организм кошек бигормонального контрацептивного препарата СЕКС БАРЬЕР было изучено в период с мая 2016 по ноябрь 2018 года в условиях стационара ветеринарной клиники «БИО-ВЕТ» (г. Москва) под руководством доктора ветеринарных наук Е. Е. Беловой.

В эксперимент включили 10 клинически здоровых, вакцинированных от инфекционных болезней беспородных кошек в возрасте от 1 до 2 лет, массой тела 2,8...3,2 кг, проявляющих половую цикличность. Животные были взяты из приюта для бездомных животных Московской области.

Все кошки до начала эксперимента прошли клиническое исследование, которое включало в себя осмотр, определение частоты дыхательных движений, сердечных сокращений, термометрию. Врач регистрировал массу тела, упитанность животного, состояние его кожи и шерстного покрова, ушных раковин, зубов и слизистой оболочки ротовой полости; проводил осмотр наружных половых органов, выполнял пальпацию печени и молочных желез. Полученные данные были занесены в индивидуальные регистрационные карты. До начала эксперимента всех животных обработали от эктопаразитов и гельминтов, после чего они в течение 1...3-х месяцев (по мере включения в исследование) находились на карантине.

Карантин и последующий эксперимент проходили в условиях стационара с искусственным освещением не менее 10 ч в сутки и контролируемым микроклиматом. Животные содержались в индивидуальных клетках размером 91 x 57 x 78 см. Кормление — 2 раза в день полнорационным промышленным рационом Hill's Science Plan™ Feline Adult Indoor Cat Chicken в соответствии с рекомендациями производителя. Поение — ad libitum водопроводной водой.

Все животные были разделены на две группы: опытную и контрольную, по 5 особей в каждой. Для формирования максимально однородных групп при распределении животных учитывали массу тела, возраст и тип конституции.

Дизайн эксперимента, комплекс исследуемых показателей и периодичность их оценки. Исследование включало в себя 2 этапа.

Этап 1 исследования. В период карантинирования у кошек обеих групп проявлялись признаки половой охоты. В соответствии с планом эксперимента животным опытной группы в первый день половой охоты начинали давать препарат СЕКС БАРЬЕР по схеме для прерывания течки в соответствии с Инструкцией (4 капли один раз в день, в течение 3...5 дней). Кошки контрольной группы в течение 5 дней с момента начала половой охоты получали растворитель для препарата СЕКС БАРЬЕР (оливковое масло) в тех же дозах, что и подопытные животные. Через 10 дней после исчезновения признаков половой охоты кошек опытной группы переводили на схему применения препарата для задержки течки (4 капли один раз в 14 дней), которую использовали в течение 12 месяцев. Кошкам контрольной группы по той же схеме вводили оливковое масло.

Чтобы оценить сроки восстановления половой цикличности, через 12 месяцев непрерывного применения

капель СЕКС БАРЬЕР для задержки течки кошкам опытной группы препарат отменили. Одновременно кошки контрольной группы перестали получать растворитель для препарата СЕКС БАРЬЕР.

На фоне отмены препарата у животных опытной группы достаточно синхронно, по истечении примерно 4 недель (с незначительной индивидуальной разницей во времени), восстановился половой цикл, что выразилось в появлении признаков эстрального поведения.

После восстановления полового цикла кошкам опытной группы возобновили введение препарата СЕКС БАРЬЕР по схеме, применявшейся в первой части эксперимента: сначала однократно для прерывания течки, а через 10 дней после исчезновения признаков половой охоты — по схеме для предотвращения течки в течение 12 месяцев. Кошки контрольной группы с началом у них течки, как и ранее, получали оливковое масло в соответствии с описанными выше схемами.

Для оценки влияния длительного применения бигормонального контрацептивного препарата СЕКС БАРЬЕР на физиологические системы организма каждые два месяца в течение эксперимента оценивали состояние кожи и шерстного покрова животного, ушных раковин, зубов и слизистой оболочки ротовой полости, проводили осмотр наружных половых органов, пальпацию печени и молочных желез, термометрию; определяли частоту дыхательных движений, сердечных сокращений. Кроме того, брали кровь для ОАК и БАК, а также определения содержания в сыворотке эстрадиола и прогестерона; выполняли цитологическое исследование вагинальных мазков; УЗИ матки и яичников. Общая схема исследования приведена в таблицах 1 и 2.

Анализ крови. ОАК и БАК кошек опытной и контрольной групп проводили в лаборатории ветеринарной клиники «БИО-ВЕТ». Для ОАК кровь брали из вены утром, до кормления, в вакуумную пробирку с КЗ-ЭДТА в количестве 1,0...1,5 мл и исследовали на автоматическом гематологическом анализаторе «HESKA Element HT5» (США) с применением реактивов «HESKA» (США). Определяли следующие показатели: гематокрит, гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты.

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

Содержание эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови определяли в ветеринарном лабораторно-диагностическом центре «Неовет» (г. Москва) методом ИФА в полуавтоматическом режиме с помощью наборов для ИФА (ООО «Хема Медика», Россия).

Цитологический анализ и УЗИ. Вагинальные мазки брали с помощью увлажненного физиологическим раствором урогенитального зонда. Мазки подвергали цитологическому анализу после их окрашивания с помощью набора «Лейкодиф 200» (LDF 200), (Erba Lachema, Чехия).

1. Схема эксперимента по изучению влияния бигормонального контрацептивного препарата СЕКС БАРЬЕР на организм кошек, этап 1
1. Design of an experiment to study the effect of the bi-hormonal contraceptive drug SEX BARRIER on the cats, stage 1

Месяц с начала исследования														
2016 год							2017 год							
1-й* (июнь)	2-й (июль)	3-й* (август)	4-й (сентябрь)	5-й* (октябрь)	6-й (ноябрь)	7-й* (декабрь)	8-й (январь)	9-й* (февраль)	10-й (март)	11-й* (апрель)	12-й (май)	13-й* (июнь)	14-й (июль)	15-й* (август)
Прерывание течки			Задержка течки											
Карантин														

Примечание. * — в эти месяцы эксперимента выполняли мониторинг состояния кошек, который включал в себя осмотр, ОАК, БАК; оценку содержания в крови эстрадиола, прогестерона; УЗИ; вагинальную цитологию

2. Схема эксперимента по изучению влияния бигормонального контрацептивного препарата СЕКС БАРЬЕР на организм кошек, этап 2
2. Design of an experiment to study the effect of the bi-hormonal contraceptive drug SEX BARRIER on the cats, stage 2

Месяц с начала исследования														
2017 год				2018 год										
16-й (сентябрь)	17-й* (октябрь)	18-й** (ноябрь)	19-й* (декабрь)	20-й (январь)	21-й* (февраль)	22-й** (март)	23-й* (апрель)	24-й (май)	25-й* (июнь)	26-й (июль)	27-й* (август)	28-й (сентябрь)	29-й* (октябрь)	15-й (ноябрь)
Прерывание течки			Задержка течки											

Примечание. * — в эти месяцы эксперимента выполняли мониторинг состояния кошек, который включал в себя осмотр; оценку содержания в крови эстрадиола, прогестерона; УЗИ; вагинальную цитологию

** — ОАК, БАК.

Для УЗИ матки и яичников использовали ветеринарный ультразвуковой сканер Cysca CD II (Китай) с линейным датчиком 5 МГц. В ходе исследования оценивали размеры яичников и тела матки, а также их структуру. Полученные данные были статистически обработаны с помощью программного обеспечения BioStat 3.03.

Результаты и обсуждение

Клинический осмотр. В течение всего периода проведения эксперимента при физикальном и инструментальном исследовании у животных опытной и контрольной группы не было зарегистрировано никаких отклонений от показателей физиологической нормы.

Масса тела при включении в эксперимент (июнь 2016 г.) находилась в пределах 2,8...3,2 кг. По результатам второго клинического исследования (август 2016 г.) масса тела животных в обеих группах несколько увеличилась по сравнению с исходной и составляла в среднем 2,9...3,8 кг, что с высокой степенью вероятности объясняется вынужденной гиподинамией.

Наблюдение за поведенческими признаками половой охоты. Кошки контрольной группы в течение всего

исследования периодически спонтанно приходили в половую охоту, проявляющуюся такими характерными клиническими признаками, как вокализация, беспокойство, трение телом о стенки клетки, снижение аппетита, принятие характерной позы для спаривания и др. У кошек опытной группы аналогичные признаки наблюдали до начала применения препарата, а также после восстановления у них полового цикла между 1 и 2 этапами эксперимента. На основании этих признаков в тот же или на следующий день от начала половой охоты каждому животному опытной группы перорально вводили бигормональный препарат СЕКС БАРЬЕР по схеме для прерывания течки. В течение 3...5 дней применения препарата половая активность кошек значительно снижалась; к окончанию курса перечисленные поведенческие признаки полностью исчезали, тогда как у контрольных животных период половой охоты в среднем продолжался 7...15 дней. В период применения препарата по схеме для задержки течки (с сентября 2016 г. по август 2017 г. и с сентября 2017 по ноябрь 2018 г.) ни у одной кошки из опытной группы не было отмечено эстрального поведения. Кошки контрольной группы в течение всего

периода исследования приходили в охоту со средней периодичностью 1 раз в три месяца.

УЗИ матки и яичников. Исходное УЗИ матки и яичников в июне 2016 г. показало нормальные размеры и структуру этих органов у всех кошек, включенных в исследование, что свидетельствовало об отсутствии у них патологии репродуктивных органов перед началом эксперимента.

При ультразвукографии органов малого таза на 3-м месяце эксперимента (август 2016 г.) на фоне применения препарата СЕКС БАРЬЕР по схеме для прерывания течки у всех кошек опытной группы было выявлено незначительное увеличение диаметра тела матки без изменения структуры органа. Однако по данным УЗИ матки, проведенного на 7-м месяце эксперимента (декабрь 2016 г.), у всех кошек опытной группы были зарегистрированы нормальные размеры органа, которые не изменялись до завершения исследования, хотя подопытные животные после выявленного отклонения в размерах матки на 3-м месяце продолжали постоянно получать препарат по схеме для задержки течки. На этом основании выявленное увеличение диаметра матки было интерпретировано как кратковременная реакция эндометрия на первое введение бигормонального контрацептивного препарата по схеме прерывания течки.

Параллельно проводившееся в ходе всего эксперимента УЗИ яичников не выявило патологических изменений в структуре этих органов ни у одной кошки. Это позволило исключить поликистоз и опухолевые процессы яичников.

Таким образом, при УЗИ репродуктивной сферы не было обнаружено какого-либо негативного влияния препарата на матку и яичники кошек в условиях его постоянного применения в течение 2-х лет.

Вагинальная цитология. В период проведения исследования оценивали вагинальную цитологию на фоне применения препарата. Результаты микроскопии вагинальных мазков подопытных животных свидетельствовали об отсутствии у них цитологических признаков эструса в течение всего эксперимента и полностью согласовывались с данными наблюдения за их поведением во время применения бигормонального препарата СЕКС БАРЬЕР по схемам для прерывания и задержки течки.

Цитологическая картина вагинальных мазков в контрольной группе была представлена различным соотношением безъядерных и ядерных клеток поверхностного

эпителиального слоя. Это свидетельствовало о пребывании кошек в разных стадиях эстрального цикла. Начало течки и выраженные проявления половой охоты у животных контрольной группы регистрировались с периодичностью 1 раз в три месяца.

Таким образом, результаты цитологического исследования вагинальных мазков кошек опытной группы на фоне применения бигормонального контрацептивного препарата СЕКС БАРЬЕР для прерывания и задержки течки, характеризующиеся отсутствием клеточных признаков эстральной фазы полового цикла, коррелировали с отсутствием поведенческих признаков половой охоты. В контрольной группе анализ вагинальной цитологии свидетельствовал о пребывании животных в разных стадиях полового цикла.

Наблюдения за поведением кошек опытной группы, не проявлявших признаков половой охоты, и коррелирующие с ними результаты вагинальной цитологии с достаточной определенностью указывали на отсутствие у кошек, постоянно получавших СЕКС БАРЬЕР, стадии эструса.

У кошек опытной и контрольной группы цитологическая картина вагинальных мазков в течение всего времени наблюдения не выявила наличия эритроцитов, бактерий и грибов, что является свидетельством отсутствия воспалительного процесса в половых путях [19].

Определение половых гормонов. Определяли концентрацию эстрадиола и прогестерона.

Эстрадиол. Результаты изучения динамики уровня эстрадиола у кошек опытной и контрольной группы представлены на рисунке 1.

Концентрация эстрадиола у кошек опытной группы в течение всего периода применения препарата по схеме для задержки течки соответствовала уровню, характерному для анэструса (менее 20 пг/мл). Этот результат полностью согласуется с отсутствием проявления эстрального поведения и результатами вагинальной цитологии.

Данные мониторинга уровня эстрадиола у кошек контрольной группы в ходе исследования в полной мере соответствуют представлению о естественных колебаниях концентрации этого полового стероида. Так, зафиксировано несколько «выходов» уровня эстрадиола в интервал значений, характерных для эструса (20...60 пг/мл), согласующихся с периодическим приходом контрольных животных в половую охоту и наличием у них признаков эструса в вагинальных мазках.

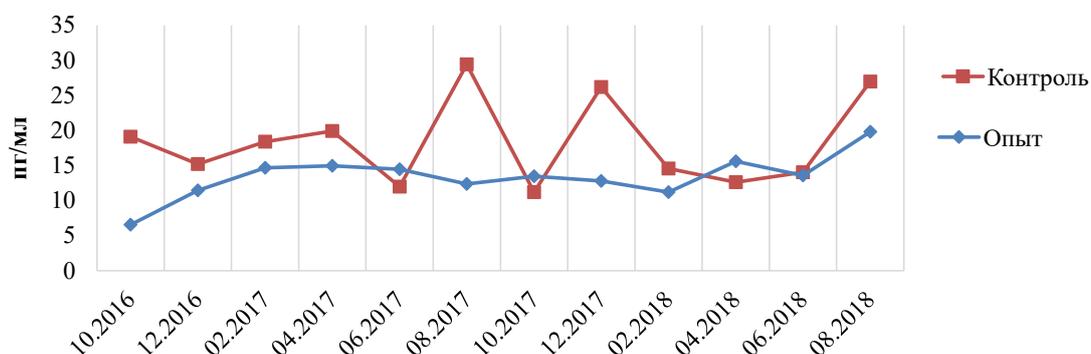


Рис. 1. Динамика концентрации эстрадиола у кошек опытной и контрольной группы. Референтные интервалы ветеринарного лабораторно-диагностического центра «Неовет»: эструс — 20...60 пг/мл, анэструс — < 20 пг/мл
Fig. 1. Dynamics of estradiol level in experimental and control groups of the cats. Veterinary laboratory and diagnostic center «Neovet» reference range: estrus — 20... 60 pg/ml, anestrus — <20 pg/ml

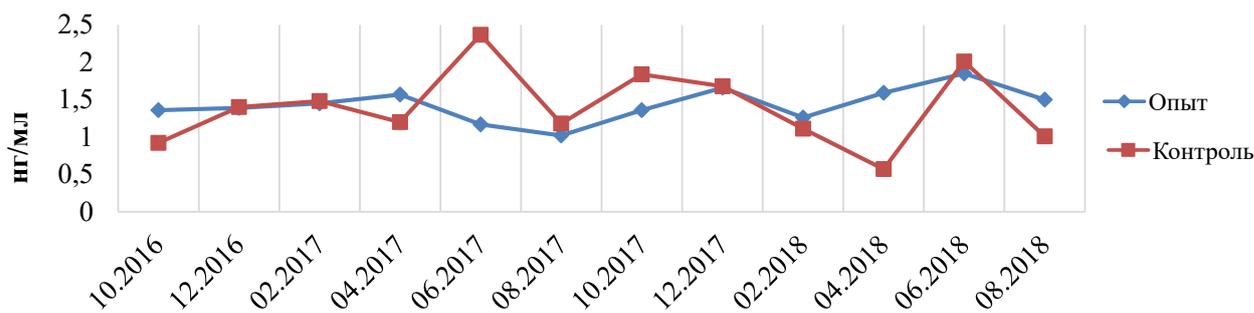


Рис. 2. Динамика концентрации прогестерона у кошек опытной и контрольной группы. Референтные интервалы ветеринарного лабораторно-диагностического центра «Неовет»: овуляция 2...10 нг/мл
 Fig. 2. Dynamics of progesterone level in experimental and control groups of the cats. Veterinary laboratory and diagnostic center «Neovet» reference range: ovulation 2...10 ng/ml

Прогестерон. В половом цикле кошек в фазе анэструса, проэструса и эструса до стадии овуляции уровень прогестерона сохраняется на базальном уровне (менее 2 нг/мл) [21]. В период овуляции концентрация прогестерона увеличивается и обычно находится в интервале 2...10 нг/мл. В случае оплодотворения яйцеклетки и наступления беременности уровень прогестерона продолжает повышаться и сохраняется высоким весь период вынашивания плодов [21, 23]. Известно, что овуляция, следующая за «выбросом» ЛГ, у кошек носит в основном индуцибельный характер [21, 22], где стимулирующим процесс фактором является контакт с самцом. Принимая во внимание тот факт, что все кошки в ходе исследования находились в помещении стационара, где не было котов, а процесс спонтанной овуляции — редкое явление, следовало ожидать, что у контрольных животных прогестерон в течение всего эксперимента будет находиться на уровне, близком к базальному.

Что касается подопытных животных, находившихся в тех же условиях, что и контрольные, то, если длительный прием гестаген-содержащего контрацептивного препарата не приводит к каким-либо неожиданным сдвигам в гормональном статусе животного, мониторинг у них прогестерона должен был дать примерно те же результаты, что и у контрольных кошек. Результаты мониторинга уровня прогестерона у двух групп кошек, подтверждающие этот вывод, представлены на рисунке 2.

Клинический и биохимический анализы крови. Наряду с детальным исследованием функции репродуктивных органов в течение всего периода эксперимента оценивали морфологические и биохимические параметры крови кошек.

Учитывая, что отслеживаемые морфологические и биохимические показатели крови у кошек опытной и контрольной групп находились в пределах физиологической нормы, периодичность их мониторинга со второй половины 2017 г. была скорректирована до 1 раза в 3...5 месяцев.

Морфологические показатели крови. Результаты ОАК кошек опытной и контрольной группы в период применения препарата СЕКС БАРЬЕР для задержки течки показали, что концентрация гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов существенно не изменялись и оставались в пределах контрольных значений (табл. 3). Это показывает безопасность длительного применения препарата в от-

ношении возможных неблагоприятных воздействий на морфологию крови.

Биохимические показатели. При БАК в число определяемых маркеров были включены общий белок, креатинин и мочевины как индикаторы статуса белкового обмена; холестерин и триглицериды, как отражающие состояние жирового обмена; глюкоза как показатель состояния углеводного метаболизма. Как следует из данных, приведенных в таблице 4, все определявшиеся в ходе эксперимента биохимические показатели белкового, липидного и углеводного обмена у кошек обеих групп находились в пределах физиологической нормы. При этом достоверных различий между подопытными и контрольными животными не установлено. На основании полученных результатов можно сделать вывод, что длительное применение бигормонального контрацептивного препарата по предлагаемому в инструкции схеме прекращения и задержки течки не приводит к появлению у кошек значимых сдвигов в основных звеньях обмена в организме. Это указывает на отсутствие негативного влияния длительного применения препарата на метаболизм макронутриентов.

Заключение

Исследована эффективность и безопасность для кошек бигормонального контрацептивного средства СЕКС БАРЬЕР, которое применяли на протяжении более двух лет (с июня 2016 по ноябрь 2018 г.), согласно разработанной производителем Инструкции.

Эффективность действия препарата убедительно подтверждена совокупностью следующих экспериментальных данных, полученных в ходе проведения данного исследования:

- применение препарата по схеме для прерывания течки в течение 3...5 дней полностью устраняло поведенческие проявления половой охоты у клинически здоровых кошек;
- в течение 24 месяцев применения препарата по схеме для задержки течки (с сентября 2016 по август 2017 и с ноября 2017 по октябрь 2018) не было отмечено ни одного случая проявления признаков эстрального поведения (половой охоты) у получавших его животных;
- концентрация эстрадиола в плазме кошек, получавших СЕКС БАРЬЕР, в течение всего периода исследования не претерпевала изменений и постоянно находилась на базальном уровне, характерном для анэстральной фазы полового цикла;

3. Результаты ОАК кошек в ходе выполнения эксперимента 3. The results of the complete blood count test of the cats during experiment

Дата исследования	Гемоглобин, г/л		Эритроциты, 10 ¹² /л		Лейкоциты, 10 ⁹ /л		Тромбоциты, 10 ⁹ /л	
	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль
09.2016	112,8±10,2	124,3±6,0	8,8±0,4	10,0±0,6	15,3±2,7	8,2±1,5	567,8±152,8	266,5±19,8
11.2016	105,8±4,4	96,3±9,8	8,5±0,5	7,8±0,5	8,0±1,4	6,5±1,0	423,2±80,3	323,6±43,6
01.2017	144,6±4,2	104,8±6,6	9,5±0,2	8,3±0,2	10,6±1,0	8,6±1,6	363,2±37,5	335,2±7,2
03.2017	108,4±6,5	93,3±4,0	8,2±0,4	8,0±0,4	8,4±0,9	9,8±1,5	363,4±26,2	363,4±26,2
05.2017	87,8±11,3	120,8±6,9	8,4±0,7	8,1±0,43	17,2±1,8	9,6±3,4	376,6±27,7	267,3±17,4
07.2017	144,0±11,3	96,0±9,6	9,5±0,2	8,8±0,3	10,6±1,0	10,2±1,4	363,2±37,5	351,6±35,9
11.2017	119,0±14,0	123,4±5,9	8,2±1,2	8,5±0,5	7,6±1,1	6,0±0,7	302,4±31,4	273,6±14,9
03.2018	138,8±6,9	131,4±9,2	8,8±0,3	8,6±0,6	12,1±1,0	8,3±0,8	330,6±45,0	256,8±16,3
08.2018	120,8±15,3	133,4±6,3	8,6±0,9	9,3±0,5	12,4±1,3	7,2±0,4	278,4±34,1	224,0±21,3
Референтный интервал ветеринарной лаборатории «Лаборант-Вет»	80...150		5,3...10		5,5...18,5		300...630	

4. Результаты БАК кошек в ходе выполнения эксперимента 4. The results of the biochemical blood test of the cats during experiment

Дата исследования	Общий белок, г/л		Мочевина, мкмоль/л		Креатинин, мкмоль/л		Холестерин, ммоль/л		Триглицериды, ммоль/л		Глюкоза, ммоль/л	
	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль
09.2016	54,6±1,3	62,7±2,0	15,0±2,0	9,6±0,8	161,8±26,8	120,0±8,9	—	—	—	—	3,0±0,1	5,2±0,4
11.2016	61,8±0,8	61,0±3,5	10,4±0,4	9,7±1,4	131,0±7,5	119,8±15,6	—	—	—	—	3,4±0,2	5,2±0,4
01.2017	66,0±1,1	68,8±2,6	11,8±1,1	12,9±0,5	109,0±11,8	131,2±18,5	3,0±0,1	—	0,6±0,1	—	4,7±0,2	4,9±0,3
03.2017	67,5±1,0	71,0±2,4	8,7±1,4	8,4±0,6	134,2±7,1	159,4±5,9	3,1±0,2	2,7±0,4	0,4±0,1	0,4±0,1	4,7±0,1	5,3±0,5
05.2017	65,2±1,4	64,9±0,7	8,5±1,5	7,8±1,2	146,8±9,9	152,6±6,7	3,0±0,3	2,9±0,4	0,3±0,01	0,4±0,1	4,4±0,1	4,7±0,3
07.2017	68,2±1,5	62,4±0,9	9,8±0,4	9,6±0,6	146,8±9,3	136,3±12,4	3,6±0,3	3,1±0,2	0,6±0,1	0,4±0,1	4,7±0,3	4,3±0,1
11.2017	72,4±2,3	71,6±5,1	8,6±1,9	8,6±0,7	139,4±11,7	77,4±5,5	4,1±0,3	3,1±0,4	0,6±0,2	0,5±0,2	2,4±0,1	4,5±0,5
03.2018	72,2±4,5	74,2±1,4	10,8±1,0	8,9±0,7	145,6±20,4	136,6±12,1	3,7±0,3	3,7±0,6	0,5±0,04	0,4±0,03	5,7±0,2	5,7±0,2
08.2018	71,4±4,4	59,4±5,0	7,4±0,7	10,5±2,1	127,6±22,6	109,8±16,1	3,4±0,3	2,7±0,4	0,4±0,07	0,3±0,09	4,6±0,2	4,6±0,4
Референтный интервал ветеринарной лаборатории «Лаборант-Вет»	54...77		5,4...12,1		70...165		1,6...3,7		0,38...1,1		3,3...6,3	

• в цитологической картине вагинальных мазков подопытных животных на всем протяжении эксперимента отсутствовали клеточные маркеры эструса.

Безопасность длительного применения бигормонального контрацептивного препарата для организма кошек с очевидностью следует из следующих результатов нашего эксперимента:

• в течение всего периода исследования при физикальном и инструментальном исследовании у кошек, получавших препарат СЕКС БАРЬЕР, не зарегистрировано отклонений от показателей физиологической нормы;

• при ультрасонографии органов малого таза за весь период мониторинга у животных, получавших препарат, не было выявлено никаких патологических изменений в структуре яичников и матки;

• по данным ОАК кошек опытной группы, концентрация гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов у них не изменялись в ходе

применения препарата, значения всех исследованных показателей соответствовали физиологической норме и не обнаруживали достоверных отличий от аналогичных показателей контрольных животных;

• согласно данным БАК, маркеры белкового, липидного и углеводного обмена в течение 2 лет исследования не изменялись и находились в пределах физиологической нормы;

• на 4-й неделе после прекращения дачи препарата у всех подопытных кошек (с незначительной индивидуальной разницей во времени) восстановился половой цикл с регистрацией поведенческих проявлений эструса, что полностью подтверждает сроки, указанные в Инструкции по применению препарата.

Таким образом, проведенное нами исследование подтвердило высокую эффективность бигормонального контрацептивного средства при различных схемах его назначения и при этом не выявило ни ранних, возникающих до 6 месяцев, ни поздних, проявляющихся после

6 месяцев использования средства, осложнений от применения препарата со стороны генитальной сферы организма животных, а также нарушений со стороны обмена веществ.

В ноябре 2018 г. описанная в настоящей статье часть запланированного эксперимента была завершена. С учетом того, что уже через 3 недели после прекращения введения препарата, кошки опытной группы начали проявлять признаки эстрального поведения, свидетельствующие о возобновлении функционирования оси гипоталамус-гипофиз-яичники и запуске половой цикличности, был начат следующий этап эксперимента, целью которого будет комплексная оценка степени восстановления репродуктивной функции кошек через 2...3 месяца после прекращения дачи препарата СЕКС БАРЬЕР. В связи с этим, в дальнейшем запланированы вязки животных, наблюдение за ходом беременности и мониторинг физиологического статуса кошек и полученного потомства.

Конфликт интересов

Разработчиком препарата СЕКС БАРЬЕР для ветеринарного применения и спонсором данного исследования является ООО «НПК «СКИФФ». Решение о публикации результатов научной работы принадлежит ООО «НПК «СКИФФ».

Библиография

- Demirel M. A., Acar D. B., Ovarian remnant syndrome and uterine stump pyometra in three queens / M. A. Demirel, D. B. Acar // *J Feline Med Surg.* – 2012. – No. 14 (12). – pp. 913–918.
- Ланцова В. Б. Синдром реинантного яичника у кошек — отдаленное неблагоприятное последствие хирургической кастрации / В. Б. Ланцова // *Российский ветеринарный журнал.* — 2018. — № 4. — С. 6–8.
- Munson L. Contraception in felids / L. Munson // *Theriogenology.* – 2006. – No. 66 (1). – pp. 126–134.
- Клёнова И. Ф. Зарубежные ветеринарные препараты в России 1999–2000 гг. Справочник / И. Ф. Клёнова, И. Н. Илюхина, Л. А. Написанова. — М.: Эверс, С. 207–209.
- Agudelo C. F. Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in cats / C. F. Agudelo // *Veterinary Quarterly.* — 2005. — No. 27 (4). — pp. 173–182.
- Loretti A. P. Clinical, pathological and immunohistochemical study of feline mammary fibroepithelial hyperplasia following a single injection of depot medroxyprogesterone acetate / A. P. Loretti, M. R. Ilcha, J. Ordas, J. Martin de las Mulas // *J Feline Med Surg.* — 2005. — No. 7. — pp. 43–52.
- Wehrend A. Treatment of feline mammary fibroadenomatous hyperplasia with a progesterone- antagonist / A. Wehrend, R. Hospes, A. D. Gruber // *Vet Rec.* — 2001. — No. 148. — pp. 346–347.
- Патент РФ № 2048149, 1995. Контрацептивное средство для животных и способ контрацепции животных.
- Зейналов О. А. Эфиры мепрегенола ацетата: синтез и оценка биологического действия / О. А. Зейналов, В. А. Андришина, Т. С. Савинова // *Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии.* — 2004. — № 2. — С. 8–11.
- Зейналов О. А. Новые гестагенные препараты для ветеринарии / О. А. Зейналов, В. А. Андришина, Д. А. Авданина // *Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные.* — 2005. — № 1. — С. 16–19.
- Патент РФ № 2043105 C1, 10.09.1995. Контрацептивное средство.
- Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. Ацетомепрегенола таблетки. Инструкция по применению, противопоказания и состав. Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru/>
- Патент РФ № 2091019, 27.09.1997. Контрацептивное средство для животных и способ его получения.
- Патент РФ № 2101013, 10.01.1998. Универсальное средство для ингибирования репродукции позвоночных животных.
- Патент РФ № 2455005, 10.07.2012. Средство для регулирования половой охоты кошек и собак.
- Патент РФ № 2455006, 10.07.2012. Средство для регулирования половой охоты котят и кобелей.
- Патент РФ № 2456991, 27.07.2012. Средство для регулирования половой охоты кошек и собак.
- Патент РФ № 2456992, 27.07.2012. Средство для регулирования половой охоты котят и кобелей.
- Государственный реестр лекарственных средств для ветеринарного применения. Режим доступа: <http://fsvps.ru/fsvps/regLicensing/registration/registrationReestr.html>.
- Инструкция по применению препарата СЕКС Барьер капли для кошек. Режим доступа: <http://www.skiff-pharm.ru/seks-baryer-dlya-koshek-kapli>.
- Руководство по репродукции и неонатологии собак и кошек / Под ред. Дж. Симпсон, Г. Ингланда, М. Харви. — М.: Софион, 2005. — 280 с.
- Эндокринология и репродукция собак и кошек / Э. Фелдмен, Р. Нелсон. — М.: Софион, 2008. — 1256 с.
- Cristiansen I. J. *Reproduction in the dog and cat* / I. J. Cristiansen. — London: Bailliere Tindall, 1984. — 320 p.

References

- Demirel M. A., Acar D. B., Ovarian remnant syndrome and uterine stump pyometra in three queens, *J Feline Med Surg.*, 2012, No. 14 (12), pp. 913–918.
- Lantsova V. B., Ovarian remission in cats is a distant adverse consequence of surgical castration, *Russian veterinary journal*, 2018, No. 4, pp. 6–8. (In russ.).
- Munson L., Contraception in felids, *Theriogenology*, 2006, No. 66 (1), pp. 26–134.
- Klenova I. F., Ilyukhina I. N., Pisanova L. A., *Foreign veterinary preparations in Russia 1999–2000*. Reference book. Moscow, Evers, pp. 207–209.
- Agudelo C. F., Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in cats, *Veterinary Quarterly*, 2005, No. 27 (4), pp. 173–182.
- Loretti A. P., Ilcha M. R., Ordas J., Martin de las Mulas J., Clinical, pathological and immunohistochemical study of feline mammary fibroepithelial hyperplasia following a single injection of depot medroxyprogesterone acetate, *J Feline Med Surg.*, 2005, No. 7, pp. 43–52.
- Wehrend A., Hospes R., Gruber A. D., Treatment of feline mammary fibroadenomatous hyperplasia with a progesterone- antagonist, *Vet Rec.*, 2001, No. 148, pp. 346–347.
- Patent RF № 2048149, 1995. *Contraceptive means for animals and the method of the contraception of the animals.* (In russ.)
- Zeynalov O. A., Andryushina V. A., Savinova T. S., Ethers of Mepregenol acetate: synthesis and the estimation of biological effect, *Questions of biological medicinal and pharmaceutical chemistry*, 2004, No. 2, pp. 8–11. (In russ.).
- Zeynalov O. A., Andryushina V. A., Avdanina D. A., New gestagen preparations for the veterinary science, *Russian veterinary journal. Small domestic and wild animals*, 2005, No. 1, pp. 16–19. (In russ.).
- Patent RF № 2043105 C1, 10.09.1995. *Contraceptive means.* (In russ.)
- Encyclopedia of medicines and goods of pharmaceutical assortment. Acetomepregenol tablets.* Instruction on the application, contra-evidence and the composition. Available at: <http://www.rlsnet.ru/> (In russ.)
- Patent RF № 2091019, 27.09.1997. *Contraceptive means for animals and the method of its obtaining.* (In russ.)
- Patent RF № 2101013, 10.01.1998. *Universal means for the inhibition of the reproduction of vertebral animals.* (In russ.)
- Patent RF № 2455005, 10.07.2012. *Means for regulating rut heat of cats and dogs.* (In russ.)
- Patent RF № 2455006, 10.07.2012. *Means for regulating rut heat of tomcats and the dog (male).* (In russ.)
- Патент РФ № 2456991, 27.07.2012. *Means for regulating rut heat of cats and dogs.* (In russ.)
- Patent RF № 2456992, 27.07.2012. *Means for regulating rut heat of tomcats and the dog (male).* (In russ.)
- State list of medicines for the veterinary application.* Available at: <http://fsvps.ru/fsvps/regLicensing/registration/registrationReestr.html>. (In russ)
- Instruction on the application of preparation SEX Barrier drops for the cats.* Available at: <http://www.skiff-pharm.ru/seks-baryer-dlya-koshek-kapli>.
- Management on reproduction and neonatology of dogs and cats*, Edited by J. Simpson, G. England, M. Harvey, Moscow, Sophion, 2005, 280 p.
- Endocrinology and the reproduction of dogs and cats*, E. Feldmen, R. Nelson Moscow, Sophion, 2008, 1256 c.
- Cristiansen I. J., *Reproduction in the dog and cat*, London, Bailliere Tindall, 1984, 320 p.