

ВЕТЕРИНАРИЯ



*Желаем в новом году здоровья,
смелых решений и взаимопонимания!
С Новым 2025 годом!*

RU-2024-149.



12 • 2024 18+

ВЕТЕРИНАРИЯ 12 • 2024



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЖУРНАЛ
УЧРЕЖДЕН МИНИСТЕРСТВОМ СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И АНО «РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
“ВЕТЕРИНАРИЯ”»

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В МАЕ 1924 г. МОСКВА

В НОМЕРЕ

3 Лоцинин М.Н., Алексеенкова С.В. Диагностика пироплазмидозов лошадей

ПРАКТИКА: ОПЫТ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

11 Панкратов С.В., Украинская О.А., Касимов Д.Х., Климанович И.В. Специфическая профилактика инфекционных болезней индеек

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

17 Мустафаев А.Р., Баратов М.О., Ивашев Э.А. Распространение лейкоза крупного рогатого скота в Республике Дагестан с учетом воздействия радионуклидов на объекты внешней среды

22 Шабейкин А.А., Гулюкин А.М., Патрикеев В.В., Аноятбеков М., Гуламадшоева Л.Г. Особенности эпизоотического процесса бешенства на территории Республики Таджикистан

28 Никонова А.Э., Евграфова Э.А., Зайкова О.Н., Лосич М.А., Гребенникова Т.В., Шмаров М.М., Болатчиев К.Х. Оценка эффективности векторной антирабической вакцины на основе аденовируса человека

33 Зулькарнеев Э.Р., Алешкин А.В., Лаишевцев А.И., Елеев Э.Л., Пименов Н.В. Бактериофаг Ah1 для предотвращения аэромоноза у карпов

АКУШЕРСТВО, ГИНЕКОЛОГИЯ

39 Машнин Д.В., Якоб Д.А., Жерносенко А.А., Теленков В.Н., Машнин А.В. К вопросу лечения коров при остром гнойно-катаральном послеродовом эндометрите

ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

44 Ядерец В.В., Карпова Н.В., Джавахия В.В., Глаголева Е.В., Остренко К.С. Влияние кормовой белково-каротиновой пробиотической добавки на гемато-биохимические показатели и кишечный биоценоз поросят на откорме

49 Вертипрахов В.Г., Полина С.И., Сергеевкова Н.А., Седлецкая Е.С., Алешкина А.В. Показатели крови кроликов после внутримышечной инъекции ферментного препарата

53 Енгашев С.В., Комаров А.А., Мироненко А.В., Гончарова Е.Н., Габидуллина Д.Э. Биоэквивалентность препаратов ПИМОКАРДИН® и Ветмедин®S при оральном введении собакам

УКАЗАТЕЛЬ

60 Указатель статей, опубликованных в 2024 году

5. Жилыев С.Ю., Платонова Т.Ф., Алексеева О.С., Никитина Е.Р., Демченко И.Т. Адаптивные механизмы барорефлекторной регуляции сердечно-сосудистой системы при экстремальной гипероксии. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2019; 55(5):316 – 323. <https://doi.org/10.1134/S0044452919050152>

6. Фисинин В.И., Вертипрахов В.Г., Титов В.Ю., Грозина А.А. Динамика активности пищеварительных ферментов и содержания депонированного оксида азота в плазме крови петушков после кормления. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2018; 104(8):976 – 983. DOI:10.7868/S0869813918070080.

7. Castania J.A., Katayama P.L., Brognara F., Moraes D.J.A., Sabino J.P.J., Salgado H.C. Selective denervation of the aortic and carotid baroreceptors in rats. Experimental Physiology. 2019; 104(9):1335 – 1342. <https://doi.org/10.1113/EP087764>

8. Dergacheva O. Chronic intermittent hypoxia alters neurotransmission from lateral paragigantocellular

nucleus to parasympathetic cardiac neurons in the brain stem. J. Neurophysiol. 2015; 113(1):380 – 389. DOI:10.1152/jn.00302.2014. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25318765.

9. Lavanga M., Baselli G., Fumagalli F., Ristagno G., Ferrario M. The possible role of the vagal nervous system in the recovery of the blood pressure control after cardiac arrest: a porcine model study. Physiological Measurement. 2017; 38(1):63 – 76. DOI:10.1088/1361-6579/38/1/63

10. Ramachandran R., Hollenberg M.D. Proteinases and signalling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more. Br. J. Pharmacol. 2008; 153:263 – 282. DOI:10.1038/sj.bjp.0707507

11. Vertiprakhov V.G., Ovchinnikova N.V. The activity of trypsin in the pancreatic juice and blood of poultry increases simultaneously in the postprandial period. Frontiers in Physiology. 2022; 13:874664. DOI: 10.3389/fphys.2022.874664

УДК 619:615.33

БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ПИМОКАРДИН® И ВЕТМЕДИН®S ПРИ ОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ СОБАКАМ

Сергей Владимирович Енгашев, д.в.н., академик РАН, профессор,
ORCID:0000-0002-7230-0374,
admin@vetmag.ru

ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина»

Александр Анатольевич Комаров, д.б.н., профессор, профессор РАН
ORCID:0000-0003-2799-6760,
akomarov1965@gmail.com

ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» (РОСБИОТЕХ)

Алексей Викторович Мироненко, к.в.н., научный сотрудник,
ORCID:0000-0002-9701-3822, a.lecsei@mail.ru
ООО «НВЦ Агрорезиста»

Елизавета Николаевна Гончарова, к.х.н., заведующая лабораторией,
ORCID:0000-0002-2207-3257, goncharova.e@vetmag.ru,

Диана Эльмировна Габидуллина, старший научный сотрудник,
ORCID:0009-0007-8722-9009, bryskina.d@vetmag.ru
ООО «МИП «Академия инноваций»

В статье представлены данные изучения биоэквивалентности исследуемого препарата ПИМОКАРДИН® (ООО «НВЦ Агрорезиста», Россия) и референтного Ветмедин®S (Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Германия) при оральном применении собакам. Выпускают их в форме таблеток, действующее вещество – пимобендан (1,25 мг; 5 мг и 10 мг). Эксперимент провели на таблетках дозировкой 10 мг пимобендана. Работа выполнена на беспородных собаках по схеме перекрестного дизайна. Контролировали концентрации действующего вещества в плазме крови животных, полученные данные использовали для расчета фармакокинетических параметров и оценки биоэквивалентности. После орального введения препаратов пимобендан выявлен в плазме уже через 10 – 60 мин. Для исследуемого препарата T_{max} в среднем составило 2 ч, для референтного – 2,1 ч, C_{max} соответственно – $50,5 \pm 20,6$ и $47,7 \pm 19,5$ нг/мл. На основании полученных результатов и расчетов заключили: 90%-ный доверительный интервал соотношения максимальных концентраций пимобендана исследуемого и референтного препаратов C_{maxI}/C_{maxR} находятся в пределах 94,8/110,7, а 90%-ный доверительный интервал соотношения площадей под фармакокинетическими кривыми AUC_{0-tI}/AUC_{0-tR} – в пределах 94,6/105,7. Следовательно, препараты ПИМОКАРДИН® и Ветмедин®S являются биоэквивалентными. **Ключевые слова:** ПИМОКАРДИН®, Ветмедин®S, пимобендан, биоэквивалентность, фармакокинетика, собаки.

Bioequivalence of medical products PIMOCARDIN® and Vetmedin®S when administered orally to dogs

S.V. Engashev, PhD in Veterinary Science, Academician the RAS, Professor, admin@vetmag.ru
Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA named after K.I. Scriabin

A.A. Komarov, PhD in Biology, Professor, Professor of the RAS, akomarov1965@gmail.com
Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH)

A.V. Mironenko, PhD in Veterinary Science, Researcher, a.lecsei@mail.ru
AVZ Ltd

E.N. Goncharova, PhD in Chemical Science, Head of laboratory, goncharova.e@vetmag.ru

D.E. Gabidullina, Senior researcher, bryskina.d@vetmag.ru
MIP LLC Academy of Innovations

The article describes the study of bioequivalence of Pimocardin – the investigational drug (developed by AVZ LLC, Russia) and Vetmedin®S – the reference drug (developed by “Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH”, Germany) when administered orally to dogs. The preparations are available in the form of tablets, which contain as an active substance pimobendan – 1,25 mg; 5 mg; 10 mg and auxiliary substances. The study was conducted on tablets with a dosage of 10 mg of pimobendan. Bioequivalence study of the preparations was carried out on mongrel dogs. A cross-sectional design was used for the experiment. During the study, the concentrations of the active substance of the preparations in the blood plasma of dogs were monitored. The obtained data were used to calculate pharmacokinetic parameters and to assess the bioequivalence of the drugs. After oral administration of the drug to dogs, pimobendan was detected in plasma as early as 10 – 60 min after administration; T_{max} averaged 2 h for the study drug and 2,1 h for the reference drug. C_{max} was $50,5 \pm 20,6$ ng/ml for the study drug and $47,7 \pm 19,5$ ng/ml for the reference drug. Based on the results of the study the following conclusion was formed: 90% confidence interval of the ratio of maximum concentrations of pimobendan of the investigational and reference preparations C_{maxI}/C_{maxR} are within 94,8/110,7. 90% confidence interval of the ratio of areas under pharmacokinetic curves of pimobendan of the investigational and reference preparations AUC_{0-tI}/AUC_{0-tR} are within 94,6/105,7. The drugs Pimocardin and Vetmedin®S are bioequivalent. **Key words:** Pimocardin, Vetmedin®S, pimobendan, bioequivalence, pharmacokinetics, dogs.

DOI:10.30896/0042-4846.2024.27.12.53-58

Сердечная недостаточность собак занимает лидирующие позиции среди незаразных патологий в ветеринарной практике. Предрасположены не только крупные животные (ньюфаундленды, сенбернары, доги), но и средние (боксеры, французские бульдоги) и даже представители карликовых пород. Риски развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) растут с возрастом. После перенесенного эпизода ХСН многие собаки умирают в течение года. Чтобы избежать этого, необходимо грамотное медикаментозное сопровождение и своевременное лечение [1, 3, 4].

Новое отечественное лекарственное средство ПИМОКАРДИН® (исследуемый препарат), разработанный ООО «НВЦ Агроветзащита», содержит в одной таблетке в качестве действующего вещества 10 мг пимобендана и вспомогательные вещества. В одной таблетке референтного препарата Ветмедин®S, созданного

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH (Германия), также 10 мг пимобендана и вспомогательные вещества.

Пимобendan – производное бензимидазол-пиридазинона, обладает положительным инотропным и вазодилатирующим (сосудорасширяющим) действием. В отличие от сердечных гликозидов положительный инотропный эффект пимобендана обусловлен повышением чувствительности волокон сердечной мышцы к кальцию и ингибированию фосфодиэстеразы III (вазодилатирующий эффект). Благодаря наличию положительного инотропного и вазодилатирующего эффекта при сердечной недостаточности пимобendan повышает силу сердечных сокращений, уменьшает преднагрузку и постнагрузку [7 – 9].

Цель эксперимента – подтвердить биоэквивалентность препаратов ПИМОКАРДИН® и Ветмедин®S при оральном введении собакам.

**Схема опыта
на экспериментальных животных**

Этап	Первая группа, n=6	Вторая группа, n=6
1 (24 ч)	ПИМОКАРДИН®, 1 мг/кг	Ветмедин®S, 1 мг/кг
Отмывка (48 ч)		
2 (24 ч)	Ветмедин®S, 1 мг/кг	ПИМОКАРДИН®, 1 мг/кг

Материалы и методы. Исследования выполняли согласно Приказу Министерства сельского хозяйства РФ от 6 марта 2018 г. № 101 «Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения». Соблюдали правила Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986) [2, 5, 6].

Работу провели на трех научно-исследовательских площадках: ООО «МИП «Академия инноваций» (г. Москва), ООО «АВЗ С-П.» и Центр содержания животных ООО «СВС-Н» (Московская область, г. Сергиев Посад). Для этого клинически здоровых беспородных собак в возрасте один год и массой тела 19 – 21 кг разделили по принципу аналогов на две группы по шесть голов в каждой. Содержали их индивидуально в вольерах, кормили промышленным сухим кормом, доступ к воде был свободным. Для опыта использовали схему перекрестного дизайна (табл. 1).

Перед введением препаратов собаки не получали корм в течение 12 ч, лекарство задавали однократно в дозе 1 мг/кг массы тела. Кровь у животных брали до начала опыта, затем спустя 10, 20, 30, 40 мин и 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 24 ч после применения препарата. Отделяли плазму и определяли концентрацию пимобендана. Полученные данные использовали для расчета фармакокинетических параметров и оценки биоэквивалентности ПИМОКАРДИНА® и Ветмедина®S.

Концентрацию пимобендана определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) из-за универсальности, селективности и чувствительности [4, 5, 7 – 9]. Диапазон измерений разработанной методики составил 0,5 – 250 нг/мл плазмы крови. Пробоподготовка включала: экстракцию охлажденным ацетонитрилом, упаривание в токе азота, разбавление деионизированной водой и очистку с помощью твердофазной экстракции с сорбентом С18. В качестве подвижных фаз использовали 0,5%-ную муравьиную кислоту в воде и в метаноле, а хроматографическое разделение проводили на колонке ZORBAX Eclipse Plus C18.

Результаты статистически обработали с помощью ПО Microsoft Excel 2013, ПО PKSolver, ПО Statistica.

Результаты исследований и обсуждение. Всего провели шесть аналитических циклов. Градуировочные кривые всех циклов, холостые пробы соответствовали критериям приемлемости. По результатам оценки образцов контроля качества все аналитические циклы признаны соответствующими критериям. Фармакокинетику пимобендана оценивали с применением некомпартментной фармакокинетической модели. Индивидуальные и усредненные значения параметров пимобендана после орального применения препаратов

Таблица 2

**Фармакокинетические параметры пимобендана у собак при введении
ПИМОКАРДИН® и Ветмедина®S**

Номер животного	Этап	Последовательность	C_{max} , нг/мл	AUC_{0-t} , нг/мл*ч	$AUC_{0-\infty}$, нг/мл*ч	$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	T_{max} , ч
ПИМОКАРДИН®							
1	I	И-Р	44,70	147,16	149,71	0,98	3,0
2	I	И-Р	12,80	39,79	40,82	0,97	4,0
3	I	И-Р	94,97	112,80	116,96	0,96	1,5
4	I	И-Р	40,00	65,60	66,69	0,98	1,0
5	I	И-Р	65,85	154,57	155,48	0,99	2,0
6	I	И-Р	70,48	101,88	103,92	0,98	1,0
7	II	Р-И	49,18	97,41	98,27	0,99	1,5
8	II	Р-И	30,98	56,42	57,41	0,98	1,5
9	II	Р-И	45,39	102,86	103,59	0,99	3,0
10	II	Р-И	43,04	106,11	107,11	0,99	2,0
11	II	Р-И	51,46	98,37	100,93	0,97	2,0
12	II	Р-И	56,56	121,01	124,64	0,97	2,0
Среднее			50,45	100,33	102,13	0,98	2,0
СКО			20,63	33,81	34,24	0,01	0,9
ОСКО			41	34	34	1	44
Ветмедин®S							
1	II	И-Р	44,29	152,37	153,45	0,99	3,0
2	II	И-Р	15,26	38,66	39,67	0,97	4,0
3	II	И-Р	89,75	109,89	110,12	0,99	1,5
4	II	И-Р	40,08	70,14	70,98	0,99	1,0
5	II	И-Р	46,80	124,70	125,63	0,99	2,0
6	II	И-Р	65,83	104,10	106,10	0,98	1,5
7	I	Р-И	40,72	88,10	89,54	0,98	1,5
8	I	Р-И	24,92	51,16	52,25	0,98	1,5
9	I	Р-И	45,13	109,05	114,83	0,95	3,0
10	I	Р-И	44,70	129,16	131,72	0,98	2,0
11	I	Р-И	47,39	96,43	98,12	0,98	2,0
12	I	Р-И	66,99	139,39	140,51	0,99	2,0
Среднее			47,66	101,10	102,74	0,98	2,1
СКО			19,48	34,55	34,78	0,01	0,85
ОСКО			41	34	34	1	41

Примечание. $AUC_{(0-t)}$ – площадь под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приема до последней определяемой концентрации во временной точке t ; $AUC_{0-\infty}$ – площадь под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приема препарата до бесконечности.

представлены в таблице 2. Пимобендан быстро всасывался в системный кровоток и его выявляли в плазме уже через 10 – 60 мин. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) в среднем составило 2 ч для ПИМОКАРДИНА® и 2,1 ч для Ветмедина®S. Средняя максимальная концентрация (C_{max}) была

$50,5 \pm 20,6$ нг/мл и $47,7 \pm 19,5$ нг/мл соответственно.

Продолжительность одного этапа 24 ч. Период полувыведения пимобендана у разных животных колебался от 0,3 до 2,6 ч. Таким образом, продолжительность каждого этапа составляла не менее 4 периодов полувыведения для

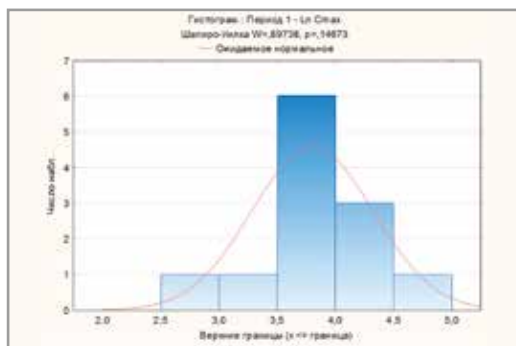


Рис. 1. Распределение значений C_{max} пимобендана, этап I

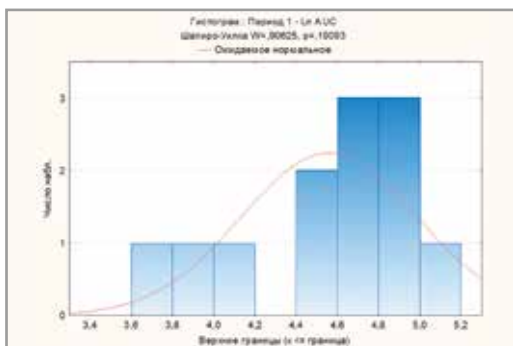


Рис. 2. Распределение значений AUC_{0-t} пимобендана, этап I

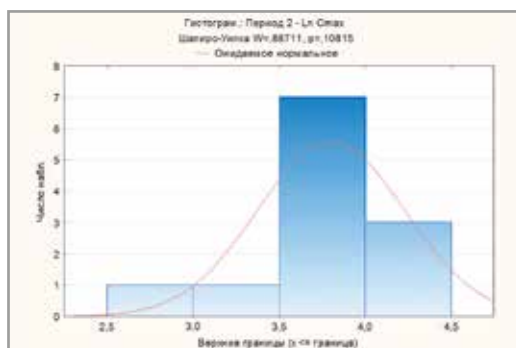


Рис. 3. Распределение значений C_{max} пимобендана, этап II

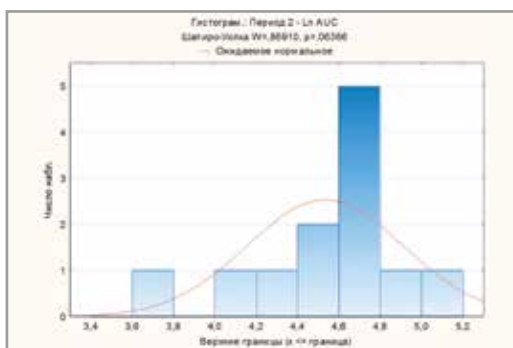


Рис. 4. Распределение значений AUC_{0-t} пимобендана, этап II

Таблица 3

Результаты дисперсионного анализа (пимобендан)

Показатель	C_{maxI}/C_{maxR}	AUC_{0-tI}/AUC_{0-tR}
Влияние последовательности	$P=0,933$ не оказывает влияния	$P=0,889$ не оказывает влияния
Влияние этапа	$P=0,985$ не оказывает влияния	$P=0,425$ не оказывает влияния
Среднеквадратическая ошибка (MSE)	0,012	0,006
90%-ный доверительный интервал соотношения T/R логарифмически преобразованный	-0,053 – 0,102	-0,056 – 0,056
90%-ный доверительный интервал соотношения T/R арифметический, %	94,8 – 110,7	94,6 – 105,7

Примечание: T – исследуемый препарат ПИМОКАРДИН®; R – референтный препарат Ветмедин®S.

действующего вещества и этого достаточно. Отношение $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ для пимобендана было не менее 95 %. Перерыв между этапами (отмывка) – 48 ч, соответственно время от введения одного препарата на этапе I до применения другого на этапе II равно 72 ч, то есть превышало 6 периодов полувыведения действующего вещества. T_{max} пимобендана колебалось от 1,0 ч до 4,0 ч, а время отбора проб крови обеспечило получение не менее трех точек для фазы первоначального возрастания концентрации и не менее пяти точек для фазы ее снижения во всех случаях.

Нижний предел количественного определения (НПКО) аналитических методик для пимобендана равен 0,5 нг/мл, что соответствует критерию «не более 5 % от C_{max} » (максимальное значение C_{max} – не менее 12,8 нг/мл).

Полученные при фармакокинетическом анализе значения C_{max} и AUC_{0-t} логарифмически преобразовали и с применением критерия Шапиро-Уилка установили, что для этих величин характерно логнормальное распределение ($p>0,05$), гistogramмы приведены на рисунках 1 – 4.

Затем по критерию Вилкоксона выяснили, что дисперсии между этапами являются однородными. В дальнейшем результаты подвергли дисперсионному анализу ANOVA для оценки влияния этапа и последовательности, определения среднеквадратической ошибки и расчета 90%-ного доверительного интервала отношений C_{maxT}/C_{maxR} и AUC_T/AUC_R (табл. 3).

Полученные данные свидетельствуют о том, что 90%-ный доверительный интервал соотношений C_{maxT}/C_{maxR} и AUC_{0-tT}/AUC_{0-tR} пимобендана находится в пределах диапазона 80 – 125 %, и, следовательно, исследуемый и референтный препарат являются биоэквивалентными.

Заключение. Установили, что 90%-ный доверительный интервал соотношения

максимальных концентраций (C_{maxT}/C_{maxR}) и площадей под фармакокинетическими кривыми (AUC_{0-tT}/AUC_{0-tR}) пимобендана исследуемого и референтного препаратов находится соответственно в пределах 94,8 – 110,7 и 94,6 – 105,7 %. Следовательно, препараты ПИМОКАРДИН® и Ветмедин®S биоэквивалентны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жуков В.М., Семенихина Н.М., Черненко А.К. Клинико-морфологическая диагностика хронической сердечной недостаточности у собак. Аграрная наука – сельскому хозяйству. 2017; 259 – 261.
2. Приказ от 6 марта 2018 г. № 101 Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71802576/?ysclid=lp26uxscn977807832>
3. Сергеев Д.Б., Ковалев С.П. Использование препарата «Ветмедин» у собак с хронической сердечной недостаточностью. Международный вестник ветеринарии. 2020; 1:42 – 45.
4. Atkins C. et al. Letter to the editor regarding “Efficacy of adding ramipril (VAsotop) to the combination of furosemide (Lasix) and pimobendan (Vetmedin) in dogs with mitral valve degeneration/ The VALVE trial”. Journal of Veterinary Internal Medicine. 2021; 35(2):698.
5. EMA/CVMP/VICH/463202/2009 VICH topic GL49: Studies to evaluate the metabolism and residues kinetics of veterinary drugs in human food-producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl49-studies-evaluate-metabolism-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals_en.pdf)
6. EMEA. Guideline in bioanalytical method validation. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: London. 2011. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf)
7. Papich M.G. Handbook of Veterinary Medicine, Fifth Edition. Elsevier. 2021. Inc. <https://shop.elsevier.com/books/papich-handbook-of-veterinary-drugs/papich/978-0-323-70957-6>
8. Plumb D.C. Plumb’s veterinary drug handbook. Pharma Vet. Stockholm. 2011; 1187 p. https://openlibrary.org/books/OL25102418M/Plumb%27s_veterinary_drug_handbook
9. Riviere J.T., Papich V.G. Veterinary Pharmacology and Therapeutics/ 2018\$ JohnWiley & Sons. https://www.academia.edu/45666571/Veterinary_Pharmacology_and_Therapeutics_J_Riviere_M_Papich