ДОНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Ветеринарная патология

Russian Journal of Veterinary Pathology

Рецензируемый научно-практический журнал

eISSN 2949-4826

Издается с 2002 года

Периодичность – 4 выпуска в год

DOI: 10.23947/2949-4826

Медаль Отделения ветеринарной медицины РАСХН «За достижения в области ветеринарной науки». Вручена редакции журнала в 2009 г.

Учредитель и издатель — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донской государственный технический университет» (ДГТУ), г. Ростов-на-Дону

«Ветеринарная патология» — рецензируемый научно-практический журнал, в котором публикуются результаты оригинальных исследований и обзорные статьи в области ветеринарной медицины. Освещаются вопросы паразитологии, физиологии, фармакологии, экологии, уделяется внимание инфекционным болезням и другим аспектам ветеринарии домашних, сельскохозяйственных и диких животных.

Цель журнала заключается в повышении профессионального уровня знаний профильной аудитории и распространении по всему миру высокоэффективных, тщательно проверенных ветеринарных научных исследований, используя только онлайн-формат открытого доступа для максимальной доступности.

Журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий, в котором должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (Перечень ВАК) по следующим научным специальностям:

1.5.17 – Паразитология (биологические науки, ветеринарные науки)
4.2.1 – Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология (биологические науки, ветеринарные науки)
4.2.2 – Санитария, гигиена, экология, ветеринарно-санитарная экспертиза и биобезопасность (биологические науки, ветеринарные науки)
4.2.3 – Инфекционные болезни и иммунология животных (ветеринарные науки, биологические науки)
4.2.4 – Частная зоотехния, кормление, технологии приготовления кормов и производства продукции животноводства (биологические науки, сельскохозяйственные науки)
4.2.5 – Разведение, селекция, генетика и биотехнология животных (биологические науки, сельскохозяйственные науки)

Регистрация:	Выписка из реестра зарегистрированных средств массовой информации ЭЛ № ФС 77-85552 от 27.06.2023 г., выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
Индексация и архивация:	РИНЦ, CyberLeninka, CrossRef, Internet Archive, Google Scholar
Сайт:	https://www.vetpat.ru/
Адрес редакции:	344003, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пл. Гагарина, 1
E-mail:	vetpat@donstu.ru
Телефон:	+7 (863) 273-85-08
Дата выхода №4,2024 в свет:	30.06.2025

© Донской государственный технический университет, 2025

Russian Journal of Veterinary Pathology
Veterinarnaya Patologiya

Peer-reviewed scientific and practical journal

eISSN 2949-4826

Published since 2002

Periodicity – 4 issues per year

DOI: 10.23947/2949-4826

The medal "For Achievements in the Field of Veterinary Science" by the Veterinary Medicine Department of the Russian Academy of Agricultural Sciences. Awarded to the editorial board in 2009.

Founder and Publisher — Don State Technical University (DSTU), Rostov-on-Don, Russian Federation

The "Russian Journal of Veterinary Pathology" is a peer-reviewed scientific and practical journal that publishes the results of the original research and review articles in the field of veterinary medicine. It covers the issues of parasitology, physiology, pharmacology, ecology, and considers the aspects of infectious diseases and other matters of veterinary medicine of companion, farm and wild animals.

The journal aims at enhancing the level of professional knowledge of the target audience and to disseminate worldwide the highly efficient, thoroughly verified scientific research in the field of veterinary medicine using an online open access format for maximum accessibility.

The journal is included in the List of the leading peer-reviewed scientific publications (Higher Attestation Commission under the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation), where the main scientific results of dissertations for the degrees of Doctor and Candidate of Science in the following scientific specialties should be published.

– Parasitology
– Animal Pathology, Morphology, Physiology, Pharmacology and Toxicology
– Sanitation, Hygiene, Ecology, Veterinary and Sanitary Expertise and Biosafety
– Infectious Diseases and Animal Immunology
– Zootechnics, Feeding, Technologies of Feed Preparation and Livestock Products Production
– Breeding, Selection, Genetics and Animal Biotechnology

Registration	Extract from the Register of Registered Mass Media ЭЛ № ФС 77 – 85552 dated June 27, 2023, issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media
Indexing and Archiving	RISC, CyberLeninka, CrossRef, Internet Archive, Google Scholar
Website	http://www.vetpat.ru/
Address of the Editorial Office	1, Gagarin Sq., Rostov-on-Don 344003, Russian Federation
E-mail	vetpat@donstu.ru
Telephone	+7 (863) 273-85-08
Date of Publication No.4,2024	30.06.2025

© Don State Technical University, 2025

Редакционная коллегия

Главный редактор

Ермаков Алексей Михайлович, доктор биологических наук, профессор, Донской государственный технический университет (Ростов-на-Дону, Российская Федерация)

Заместитель главного редактора

Аксенова Полина Владимировна, доктор биологических наук, профессор, Донской государственный технический университет (Ростов-на-Дону, Российская Федерация)

Тодоров Святослав Димитров, Ph.D, Университет Сан-Паулу (Сан-Паулу, Бразилия)

Выпускающий редактор

Калошкина Инна Муратовна, кандидат ветеринарных наук, начальник отдела противопаразитарных, ветеринарно-санитарных мероприятий ГКУ КСББЖ «Краснодарская» (Краснодар, Российская Федерация)

Ответственный секретарь

Ламтева Алина Владимировна, Донской государственный технический университет (Ростов-на-Дону, Российская Федерация)

Алипер Тарас Иванович, доктор биологических наук, профессор, Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи (Москва, Российская Федерация)

Аммар Альгбури, Ph.D (биология), декан ветеринарного факультета, Университет Дияла (Баакуба, Ирак)

Алешукина Анна Валентиновна, доктор медицинских наук, Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии (Ростов-на-Дону, Российская Федерация)

Ариунболд Жаргалсайхан, Ph.D, Монгольский государственный университет образования (Улан-Батор, Монголия)

Бондарь Игорь Вечеславович, доктор биологических наук, Заведующий лабораторией физиологии сенсорных систем, Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (Москва, Российская Федерация)

Брюя Жан-Франсуа, DVM, Ph.D, лауреат Университета Поля Сабатье, дипломант Европейского колледжа репродукции животных (ECAR), президент Французской ассоциации по изучению репродукции животных, член экзаменационной комиссии Европейского колледжа репродукции животных (ECAR), профессор териогенологии Национального колледжа ветеринарной медицины, пищевых наук и инженерии (Нант, Франция)

Ватников Юрий Анатольевич, доктор ветеринарных наук, профессор, Российский университет дружбы народов (Москва, Российская Федерация)

Верховский Олег Анатольевич, доктор биологических наук, профессор, Научно-исследовательский институт диагностики и профилактики болезней человека и животных (Москва, Российская Федерация)

Дерезина Татьяна Николаевна, доктор биологических наук, профессор, Донской государственный технический университет (Ростов-на-Дону, Российская Федерация)

Дилекова Ольга Владимировна, доктор биологических наук, доцент, Ставропольский государственный аграрный университет (Ставрополь, Российская Федерация)

Карташов Сергей Николаевич, доктор биологических наук, Донской государственный технический университет (Ростов-на-Дону, Российская Федерация)

Квочко Андрей Николаевич, доктор биологических наук, профессор, Ставропольский государственный аграрный университет (Ставрополь, Российская Федерация)

Клименко Александр Иванович, доктор сельскохозяйственных наук, профессор, Донской государственный аграрный университет (пос. Персиановский, Ростовская область, Российская Федерация)

Коняев Сергей Владимирович, кандидат биологических наук, главный врач ветеринарной клиники «АС Вет» (Новосибирск, Российская Федерация)

Кун Венема, Ph.D (естественные науки), профессор, Маастрихтский университет (Маастрихт, Нидерланды);

Макаров Владимир Владимирович, доктор биологических наук, профессор, Российский университет дружбы народов (Москва, Российская Федерация)

Недосеков Виталий Владимирович, доктор ветеринарных наук, профессор, Институт ветеринарной медицины Национального аграрного университета (Киев, Украина)

Онолрагчаа Ганболд, Ph.D, Монгольский государственный университет образования (Улан-Батор, Монголия)

Паршин Павел Андреевич, доктор ветеринарных наук, профессор, Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии (Воронеж, Российская Федерация)

Сотникова Лариса Федоровна, доктор ветеринарных наук, профессор, Российский биотехнологический университет (Москва, Российская Федерация)

Стекольников Анатолий Александрович, доктор ветеринарных наук, профессор, ректор, Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Степанова Марина Вячеславовна, доктор ветеринарных наук, доцент, Российский биотехнологический университет (Москва, Российская Федерация)

Твердохлебова Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии (Ростов-на-Дону, Российская Федерация)

Фернандо Саймон Мартин, профессор Университета Саламанки (Саламанка, Испания)

Чикиндас Михаил Леонидович, кандидат биологических наук, доцент, Рутгерский государственный университет штата Нью-Джерси (Нью-Брансуик, США)

Чистяков Владимир Анатольевич, доктор биологических наук, Академия биологии и биотехнологии, Южный федеральный университет (Ростов-на-Дону, Российская Федерация)

Editorial Board

Editor-in-Chief
Alexey M. Ermakov, Dr.Sci. (Biology), Professor, Don State Technical University (Rostov-on-Don, Russian Federation)

Deputy Chief Editor
Polina V. Aksenova, Dr.Sci. (Biology), Professor, Don State Technical University (Rostov-on-Don, Russian Federation)
Svetoslav D. Todorov, Ph.D, University of São Paulo (São Paulo, Brazil)

Executive Editor
Inna M. Kaloshkina, Cand.Sci. (Veterinary Medicine), Head of the Antiparasitic, Veterinary and Sanitary Activities Department, State-Funded Institution of the Krasnodar Region "Krasnodar Regional Stationfor Combating Animal Diseases" (Krasnodar, Russian Federation)

Executive Secretary
Alina V. Lamteva, Don State Technical University (Rostov-on-Don, Russian Federation)

Alexander I. Klimenko, Dr.Sci. (Agriculture), Professor, Don State Agrarian University (Persianovsky Settlement, Russian Federation)
Ammar Algburi, Ph.D. (Biology), Dean of the Veterinary Faculty, Diyala University (Baakuba, Iraq)
Anatoly A. Stekolnikov, Dr.Sci. (Veterinary Medicine), Professor, Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine (Saint Petersburg, Russian Federation)
Andrey N. Kvochko, Dr.Sci. (Biology), Professor, Stavropol State Agrarian University (Stavropol, Russian Federation)
Anna V. Aleshukina, Dr.Sci. (Medicine), Rostov Scientific Research Institute of Microbiology and Parasitology (Rostov-on-Don, Russian Federation)
Ariunbold Jargalsaikhan, Ph.D., Mongolian State University of Education (Ulaanbaatar, Mongolia)
Fernando Simón Martín, Professor, University of Salamanca (Salamanca, Spain)
Igor V. Bondar, Dr.Sci. (Biology), Head of the Physiology of Sensory Systems Laboratory, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)
Jean-François Bruyas, D.V.M, Ph.D., Laureate of the Paul Sabatier University, Diplomate of the European College of Animal Reproduction (ECAR), President of the French Association for the Study of Animal Reproduction, Member of the Exam Committee of the European College of Animal Reproduction (ECAR), Professor of theriogenology, National College of Veterinary Medicine, Food Science and Engineering (Nantes, France)
Koen Venema, Ph.D (Natural Sciences), Maastricht University (Maastricht, Netherlands)
Larisa F. Sotnikova, Dr.Sci. (Veterinary Medicine), Professor, Russian Biotechnological University (Moscow, Russian Federation)
Marina V. Stepanova, Dr.Sci. (Veterinary Medicine), Associate Professor, Russian Biotechnological University (Moscow, Russian Federation)
Michael L. Chikindas, Cand.Sci. (Biology), Associate Professor of Food Science Department, Rutgers University, the State University of New Jersey (New Brunswick, USA)
Oleg A. Verkhovsky, Dr.Sci. (Biology), Professor, Diagnostic and Prevention Research Institute for Human and Animal Diseases (Moscow, Russian Federation)
Olga V. Dilekova, Dr.Sci. (Biology), Associate Professor, Stavropol State Agrarian University (Stavropol, Russian Federation)
Onolragchaa Ganbold, Ph.D., Mongolian State University of Education (Ulaanbaatar, Mongolia)
Pavel A. Parshin, Dr.Sci. (Veterinary Medicine), Professor, All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy (Voronezh, Russian Federation)
Sergey N. Kartashov, Dr.Sci. (Biology), Professor of the Biology and General Pathology Department, Don State Technical University (Rostov-on-Don, Russian Federation)
Sergey V. Konyaev, Cand.Sci. (Biology), Chief Medical Officer of the Veterinary Clinic "AS Vet" (Novosibirsk, Russian Federation)
Taras I. Aliper, Dr.Sci (Biology), Professor, National Research Center for Epidemiology and Microbiology Named after Honorary Academician N.F. Gamaleya (Moscow, Russian Federation)
Tatyana I. Tverdokhlebova, Dr.Sci. (Medicine), Rostov Scientific Research Institute of Microbiology and Parasitology (Rostov-on-Don, Russian Federation)
Tatyana N. Derezina, Dr.Sci. (Biology), Professor of the Biology and General Pathology Department, Don State Technical University (Rostov-on-Don, Russian Federation)
Vitalii V. Nedosekov, Dr.Sci. (Veterinary Medicine), Professor of the Institute of Veterinary Medicine, National Agrarian University (Kiev, Ukraine)
Vladimir A. Chistyakov, Dr.Sci. (Biology), Academy of Biology and Biotechnology of Southern Federal University, (Rostov-on-Don, Russian Federation)
Vladimir V. Makarov, Dr.Sci. (Biology), Professor, Honoured Scholar of the Russian Federation, Professor, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russian Federation)
Yurii A. Vatnikov, Dr.Sci. (Veterinary Medicine), Professor, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russian Federation)

Содержание

ПАРАЗИТОЛОГИЯ

Стратегии борьбы с гельминтами лошадей на Дальнем Востоке России: пилотное исследование
О.В. Дёмкина 7

ПАТОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ, МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ, ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

H2S-зависимые механизмы экспрессии и локализации каспазы-3 в клетках головного мозга мышей при черепно-мозговой травме
С.В. Родькин, Е.Ю. Кириченко 19

Основные показатели функционирования сердечно-сосудистой системы лабораторных кроликов
Е.В. Симонова, К.Т. Султанова, А.Ю. Бородина, Е.В. Мазукина 29

Применение метода определения кардиовертебрального индекса у собак и кошек при рентгенодиагностике грудной полости: обзор научной литературы
Ю.С. Шмаренкова, С.В. Акчурин, М.А. Габедава, Т.А. Спасская, О.А. Воронкова 43

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ И ИММУНОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ

Мониторинг инфекционных болезней кур в Краснодарском крае и в Республике Адыгея
А.А. Шевченко, Б.Р. Конов, О.Ю. Черных, Л.В. Шевченко 55

ИСТОРИЯ ВЕТЕРИНАРИИ

Фотодинамическая терапия: история становления и развития метода лечения новообразований
Ю.С. Немцева 63

Contents

PARASITOLOGY

Strategies of Equine Helminth Control in the Far East Region of Russia: A Pilot Study
Olga V. Demkina 7

ANIMAL PATHOLOGY, MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY, PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

H_2S-Dependent Mechanisms of Caspase-3 Expression and Localization in Brain Cells of Mice with Traumatic Brain Injury
Stanislav V. Rodkin, Evgeniya Yu. Kirichenko 19

Main Indices of Laboratory Rabbit Cardiovascular System
Elizaveta V. Simonova, Kira T. Sultanova, Antonina Yu. Borodina, Elizaveta V. Mazukina 29

Using the Vertebral Heart Scale Method of Measurement during X-Ray Diagnostics of Thoracic Cavity in Dogs and Cats: A Literature Review
Yulia S. Shmarenkova, Sergey V. Akchurin, Margarita A. Gabedava, Tatyana A. Spasskaya, Olga A. Voronkova . 43

INFECTIOUS DISEASES AND ANIMAL IMMUNOLOGY

Monitoring Chicken Infectious Diseases in the Krasnodar Territory and the Republic of Adygea
Alexander A. Shevchenko, Bayzet R. Konov, Oleg Yu. Chernykh, Lyudmila V. Shevchenko 55

HISTORY OF VETERINARY MEDICINE

Photodynamic Therapy: The History of Formation and Development of the Neoplasm Treatment Method
Yulia S. Nemtseva 63

ПАРАЗИТОЛОГИЯ
PARASITOLOGY

CC BY

Check for updates

УДК 619.615:636.1:615.9
https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-2-7-18

Оригинальное эмпирическое исследование

Стратегии борьбы с гельминтами лошадей на Дальнем Востоке России: пилотное исследование

О.В. Дёмкина
Дальневосточный государственный аграрный университет, г. Благовещенск, Российская Федерация
demkina-olsen@mail.ru

EDN: VXHUSB

Аннотация

Введение. Гельминтозы лошадей, особенно в условиях нарастающей резистентности паразитов, остаются актуальной проблемой ветеринарной практики. Несмотря на наличие международных рекомендаций, в России сохраняется дефицит данных о реально проводимых противопаразитарных мероприятиях ветеринарными специалистами и владельцами животных. Целью настоящего пилотного исследования было оценить уровень осведомленности владельцев лошадей и ветеринарных специалистов о современных методах борьбы с гельминтами, проанализировать подходы к дегельминтизации и определить возможность использования целенаправленных стратегий лечения на Дальнем Востоке. Основной задачей было выявить несоответствия между существующей практикой и научно обоснованными рекомендациями по предупреждению развития резистентности гельминтов.

Материалы и методы. Исследование, проведенное в сентябре–октябре 2024 г., основывалось на анкетировании владельцев лошадей и ветеринарных специалистов в Дальневосточном регионе России. Для сравнения практик дегельминтизации опрошено несколько владельцев из других регионов. Всего в исследовании приняли участие 148 человек. Для сбора данных использовались онлайн-опросы и индивидуальные интервью. Анкеты включали вопросы о частоте и методах дегельминтизации, использовании диагностических тестов, знании о резистентности и источниках получения информации. Данные были обработаны с использованием описательной статистики, критерия хи-квадрат и логистической регрессии для выявления статистических взаимосвязей.

Результаты исследования. В ходе исследования было установлено, что среди владельцев лошадей и ветеринарных врачей на Дальнем Востоке распространены интервальные методы обработки лошадей против гельминтов. Осведомленность у респондентов о проблеме резистентности была высокой (73,13 % у владельцев и 78,57 % у ветеринаров), но только 17,56 % владельцев использовали тест FEC перед дегельминтизацией. Частое проведение консультаций ветеринарами не оказывает существенного влияния на применение диагностических исследований или соблюдение карантина владельцами. Макроциклические лактоны предпочитают использовать 72,39 % владельцев и 75 % ветеринаров, что может усугубить риск развития резистентности. Однако обнадеживает использование ротации антигельминтиков большинством владельцев (82,14 %) и ветеринаров (71,43 %). Логистическая регрессия показала, что знания о паразитарных болезнях положительно влияют на использование тестов FEC.

Обсуждение и заключение. Проведенное пилотное исследование выявило пробелы между знанием о методах борьбы с гельминтами и их практическим применением. Большинство владельцев и ветеринаров осведомлены о проблеме резистентности, однако проведение диагностических тестов остаётся недостаточным. Для эффективной борьбы с паразитами необходимо повышать уровень консультативного взаимодействия и внедрять целевые методы дегельминтизации на основе диагностических исследований.

Ключевые слова: пилотное исследование, гельминтозы лошадей, антигельминтная резистентность, стратегии борьбы, анкетирование, диагностика, макроциклические лактоны, Дальний Восток

Для цитирования. Дёмкина О.В. Стратегии борьбы с гельминтами лошадей на Дальнем Востоке России: пилотное исследование. *Ветеринарная патология.* 2025;24(2):7–18. https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-2-7-18

© *Дёмкина О.В., 2025*

Original Empirical Research

Strategies of Equine Helminth Control in the Far East Region of Russia: A Pilot Study

Olga V. Demkina ✉

Far Eastern State Agrarian University, Blagoveshchensk, Russian Federation

✉demkina-olsen@mail.ru

Abstract

Introduction. Equine helminthiasis, especially in the context of parasite resistance growth, remains an acute issue in the veterinary practices. In Russia, despite the availability of international guidelines, there are still no enough data on the parasite control measures really taken by the veterinary specialists and animal owners. The present pilot study aims at evaluating the level of awareness of horse owners and veterinary specialists about the advanced methods of combating helminth infections, as well as at analysing approaches to deworming and determining the possibility of using targeted treatment strategies in the Far East Region. The main objective is to identify the contradictions between the existing practices and scientific recommendations on prevention of anthelmintic resistance.

Materials and Methods. The study was conducted in September–October 2024 and was based on a questionnaire survey held among horse owners and veterinary specialists in the Far East Region of Russia. Several owners from other regions were interviewed to compare deworming practices. In total, 148 people participated in the survey. Online questionnaires and individual interviews were used to collect data. Questionnaires included the questions about frequency and methods of deworming, the use of diagnostic tests, knowledge about resistance and sources of getting information. To identify statistical relationships, the data were processed using the methods of descriptive statistics, chi-square tests and logistic regression.

Results. In the frame of the study, it was found that in the Far East the methods of interval deworming of horses were the most popular among the horse owners and veterinarians. Respondents were highly aware of the problem of anthelmintic resistance (73.13% among the owners and 78.57% among the veterinarians), but only 17.56% of the owners used the Faecal Egg Count (FEC) prior to deworming. Frequent consultations provided by the veterinarians did not much help to persuade the owners to implement the diagnostic tests or adhere to the quarantine measures. 72.39% of owners and 75% of veterinarians preferred using the macrocyclic lactones, which could exacerbate the risk of anthelmintic resistance development. However, the use of the anthelmintics rotation practices by the majority of owners (82.14%) and veterinarians (71.43%) makes it possible to feel optimistic. Logistic regression has revealed that knowledge on parasitic diseases has a positive effect on the use of FECs.

Discussion and Conclusion. The pilot study revealed the gaps between the knowledge on helminth control methods and their practical implementation. The majority of owners and veterinarians are aware of the problem of anthelmintic resistance, however diagnostic testing remains insufficient. To efficiently combat parasites, it is necessary to increase the quality of consultation services and implement the targeted deworming practices based on diagnostic tests.

Keywords: pilot study, equine helminthiasis, anthelmintic resistance, strategies of control, questionnaire survey, diagnostics, macrocyclic lactones, Far East

For Citation. Demkina OV. Strategies of Equine Helminth Control in the Far East Region of Russia: A Pilot Study. *Russian Journal of Veterinary Pathology*. 2025;24(2):7–18. https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-2-7-18

Введение. Проблема устойчивости бактерий и паразитов к различным химиотерапевтическим препаратам в последнее время становится все более актуальной. Антигельминтная резистентность не так широко известна, как антибиотикорезистентность, но это глобальная проблема, требующая международного сотрудничества и обмена данными для разработки эффективных стратегий борьбы [1]. После того как сообщения о признаках устойчивости нематод к антигельминтикам у лошадей начали приходить в научное общество со всего мира, остро встал вопрос о причинах и мерах контроля этого явления [2]. Традиционные методы включают интенсивное применение антигельминтиков и интервальное лечение без учета диагностических тестов, что больше не является эффективным с точки зрения предотвращения устойчивости [3]. На текущий момент подтверждена резистентность к бензимидазолам и пирантелу у циатостоминов и параскарид лошадей на всех шести континентах. Описываются случаи резистентности параскарид к макроциклическим лактонам. Поскольку за последние 40 лет не было введено ни одного нового класса антигельминтиков, важно знать текущие факторы риска применения противопаразитарных препаратов, чтобы сохранить их эффективность [4].

В современных стратегиях особое внимание уделяется диагностике и целевому использованию препаратов. Селективная терапия предусматривает лечение только тех лошадей, у которых диагностирована высокая интенсивность инвазии [5]. Ключевыми мерами оценки паразитарной нагрузки и статуса резистентности к антигельминтикам служат подсчет фекальных

яиц (FEC) и тест периода повторного выделения яиц (FECRT) [6]. Эти методы являются золотым стандартом для практического определения статуса устойчивости, позволяют выбрать оптимальные препараты и уменьшить частоту их применения [7].

В ряде стран были проведены анкетные исследования текущей стратегии борьбы с гельминтозами среди владельцев лошадей и ветеринарных врачей. Исследования показали, что многие владельцы еще не в полной мере осведомлены о новых методах лечения лошадей [8]. В европейской части мира владельцы более склонны следовать передовым методам контроля антигельминтной устойчивости, чем на американском континенте и в островных государствах (Австралия, Новая Зеландия, Англия, Ирландия и Шотландия). В Литве на большинстве конных заводов практикуется чередование пастбищ и плановая дегельминтизация [9]. На конефермах Германии снижение уровня зараженности взрослых лошадей нематодами было связано с уменьшением частоты обработок [10]. В Дании 97 % опрошенных владельцев используют методику FEC для диагностики и мониторинга, а 67 % регулярно меняют препараты для предотвращения устойчивости [11]. В Соединенных Штатах Америки только 22 % респондентов использовали подсчет яиц гельминтов в фекалиях, менее 10 % делают это исследование регулярно [12]. В Австралии лишь 2,6 % владельцев лошадей проводят предварительную диагностику, а большинство респондентов придерживается традиционного интервального метода лечения [13]. Опросы, проведенные в Новой Зеландии, показали, что тренеры скаковых лошадей применяли практику лечения с кратностью 6 раз в год, а FEC использовали только 20,1 % респондентов [14]. В Бразилии 95,03 % владельцев регулярно проводят дегельминтизацию животных, но только 54,30 % участников опроса обращались за ветеринарной консультацией по поводу подбора нужного антигельминтика [15]. В Ирландии на 81,4 % конных ферм лечили лошадей 4–5 раз в год. Для расчета дозировки препарата 74,2 % ветеринаров Германии оценивали вес лошадей только визуально [16]. На конных дворах Шотландии макроциклические лактоны были самыми назначаемыми препаратами; в 90 % случаев для лечения выбирались ивермектины и моксидектины [17]. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что на намерение владельцев лошадей использовать тест FEC для целенаправленного лечения повлияло социальное давление и контроль со стороны ветеринарных служб, а не возможный риск заражения животных или развития резистентности [18].

В настоящее время остаются вопросы о проведении диагностических тестов, используемых антигельминтиках, их ротации, чередовании пастбищ и других текущих мерах профилактики и борьбы с гельминтозами лошадей в других странах и условиях. В Российской Федерации подобные анкетные исследования не проводились, хотя проблема антигельминтной резистентности у лошадей в России уже обозначилась [19].

Цель пилотного исследования — с помощью анкетирования владельцев лошадей и ветеринарных специалистов на Дальнем Востоке получить следующие результаты: оценить уровень осведомлённости о явлении резистентности к антигельминтикам; получить данные о применении теста FEC и его влиянии на выбор стратегии лечения; выявить несоответствие между текущей практикой дегельминтизаций лошадей и научно обоснованными рекомендациями; оценить взаимодействие ветеринарных специалистов с коневладельцами в выборе препаратов и тактики лечения; выявить региональные различия в практике профилактики и борьбы с гельминтами.

Материалы и методы. В анкетном исследовании, проведенном в течение сентября–октября 2024 г., приняли участие 148 респондентов: частные владельцы лошадей, владельцы конноспортивных клубов, тренеры и ветеринарные специалисты, проживающие в Дальневосточном регионе, а также некоторых других регионах (для сравнения практик дегельминтизации). Основной метод сбора данных — онлайн-платформа для проведения опроса. Ссылки на платформу были распространены через социальные сети и конные форумы. Дополнительный метод опроса — индивидуальное интервьюирование респондентов с заполнением бумажной формы.

Анкета для владельцев лошадей включала 19 вопросов, которые были разбиты на тематические разделы: общая информация (количество лошадей в собственности, географическое местоположение, использование лошадей), методы борьбы с гельминтами (частота применения антигельминтиков, типы используемых препаратов, методы использования пастбищ, способы получения информации об антигельминтиках, дозировках и сроках дегельминтизации, карантинные мероприятия), диагностические мероприятия (использование теста на количество фекальных яиц (FEC)) перед дегельминтизацией, проведение диагностических мероприятий, влияние полученных результатов на решение о лечении и осведомленность (источники информации и советов о борьбе с гельминтами, знание о проблеме резистентности, озабоченность состоянием здоровья лошадей).

Анкета для ветеринарных специалистов содержала 13 вопросов, разделённых на разделы: общая информация (географическое местоположение, частота работы с лошадьми), осведомлённость (знания о проблеме резистентности), рекомендуемые и используемые методы борьбы с гельминтами у лошадей (применяемые препараты, схемы и сроки дегельминтизации, использование теста FEC перед принятием решения о лечении), взаимодействие с коневладельцами (консульта-

ции по гельминтозным заболеваниям лошадей и выбору антигельминтика). Практика дегельминтизации оценивалась с помощью вопросов анкеты, касающихся частоты применения антигельминтных препаратов, типов используемых препаратов и ротации антигельминтиков. Респондентов просили указать, сколько раз в год они лечат своих лошадей от паразитов, какие именно препараты используют и чередуют ли они их для предотвращения резистентности. В ходе опроса также задавались вопросы об источниках информации о противопаразитарных средствах, дозировках, сроках дегельминтизации и применяемых карантинных мерах. Эти данные использовались для оценки соблюдения рекомендованных схем дегельминтизации и потенциального влияния на эффективность борьбы с гельминтами. Большинство вопросов было закрытого типа с множественным выбором, в некоторых случаях имелась возможность высказать личное мнение в дополнительном поле для ответа. Все участники были информированы о цели исследования, добровольности участия и анонимности.

Полученные данные обработаны в программе *AtteStat* с помощью методов описательной статистики (среднее и медиана для числовых переменных), сравнительного анализа (тесты хи-квадрат для изучения взаимосвязи между факторами внутри групп и между группами), логистической регрессии (построение модели использования FEC при соблюдении рекомендаций). Значимость различий принимали при значении p-value < 0,05.

Результаты исследования

Описательный анализ. Обычно дегельминтизация относится к профилактическим мерам, и её частота определяется состоянием животных, эпизоотической ситуацией и рекомендациями местных ветеринарных служб. В действующих приказах, правилах и методических рекомендациях, действующих на территории Российской Федерации, на данный момент четких указаний, регулирующих конкретные сроки проведения дегельминтизации лошадей, не существует. В тексте «Ветеринарных правил содержания лошадей в целях их воспроизводства, выращивания, реализации и использования» идет отсылка на ветеринарные правила, перечень противоэпизоотических мероприятий и решения о регионализации[1] [20]. В «Ветеринарных правилах перемещения спортивных лошадей по территории Российской Федерации» прописан порядок проведения диагностических исследований и дегельминтизации только при перевозке лошадей[2]. Существует явная потребность в оценке текущих стратегий борьбы с гельминтами с акцентом на то, насколько эти методы соответствуют научно обоснованным рекомендациям.

Всего в опросе для владельцев лошадей приняли участие 134 респондента, для ветеринарных специалистов — 14. Мы планировали провести анкетирование в Дальневосточном регионе (Амурская область, Хабаровский и Приморский края, Якутия, Еврейская автономная область), но ссылки на опрос распространились в других регионах и даже странах — в анкетировании приняли участие один коневладелец из Беларуси и один из Европы (к сожалению, владелец не уточнил, из какой конкретно он страны). Анкеты владельцев из других регионов приведены для сравнения практик дегельминтизации. В категории «владельцы» 23 анкеты были заполнены не полностью: количество пропущенных ответов варьировалось от одного до четырех в анкете, что в среднем составило 11 %. Такие анкеты не были исключены из анализа. Таким образом, количество пригодных для обработки анкет составило 89 %. В категории «ветеринары» одна анкета была неполной, отсутствовал один ответ, что также не помешало провести анализ.

Демографические данные. При обработке демографической части анкет в группе «владельцы» установили, что географическое распределение респондентов сосредоточено на Дальнем Востоке (63,8%), за ним следует Центральная Россия (30,7 %), затем Юг России, Московская область, Башкортостан, Якутия, Беларусь и европейская страна (5,5 %) (рис. 1).

В группе «ветеринары» географически 35,74 % врачей находились на Дальнем Востоке, остальные были распределены по другим регионам (Московская область, Москва, Иркутск, ХМАО, Нижний Новгород, Оренбург, Курганская область, Тамбовская область, Владимирская область). Все ветеринарные врачи, прошедшие опрос, постоянно (50 %) или периодически (50 %) практикуют работу с лошадьми.

Большинство респондентов в группе «владельцы» идентифицируют себя как частные коневладельцы (87,2 %), меньшая часть выступает в роли руководителей клубов (7,2 %) и тренеров (5,6 %) (рис. 2).

У 44,44 % владельцев в собственности одна лошадь, а 27,41 % владеют двумя лошадьми. Больше трех голов у 28,15 % ответивших, из них 8 человек владеют 10–25 головами, а у одного табун составляет 100 голов лошадей. Пять тренеров и один руководитель клуба ответили, что не имеют лошадей в собственности.

[1] *Об утверждении Ветеринарных правил содержания лошадей в целях их воспроизводства, выращивания, реализации и использования.* Приказ Министерства сельского хозяйства Российской Федерации от 26 декабря 2023 г. № 939. URL: http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202402070015 (дата обращения 07.06.2025).

[2] *Ветеринарные правила перемещения спортивных лошадей по территории Российской Федерации* (утв. Минсельхозом России 28.09.2005). URL: https://www.consultant.ru/law/podborki/veterinarnye_pravila_peremescheniya_sportivnyh_loshadej_po_territorii_rossijskoj_federacii/ (дата обращения 07.06.2025).

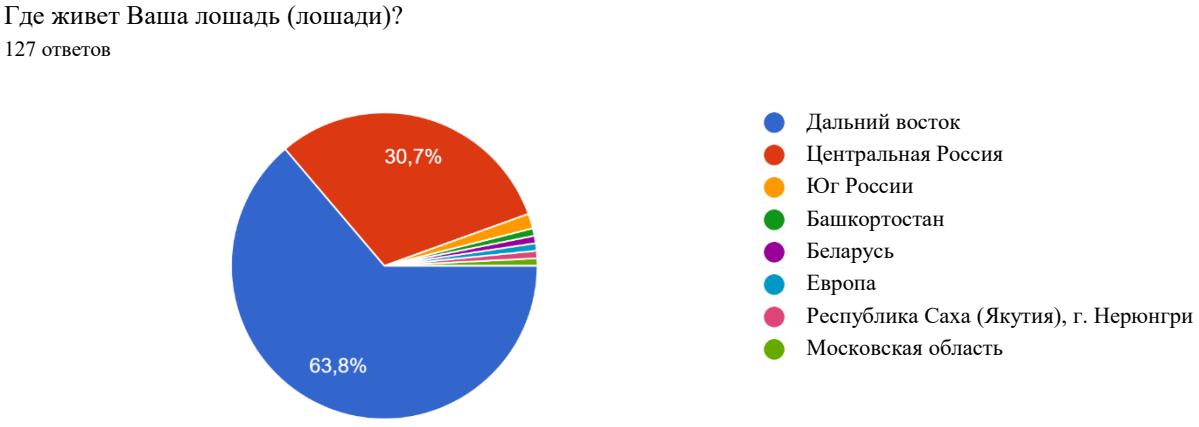

Рис. 1. Географическое распределение владельцев лошадей

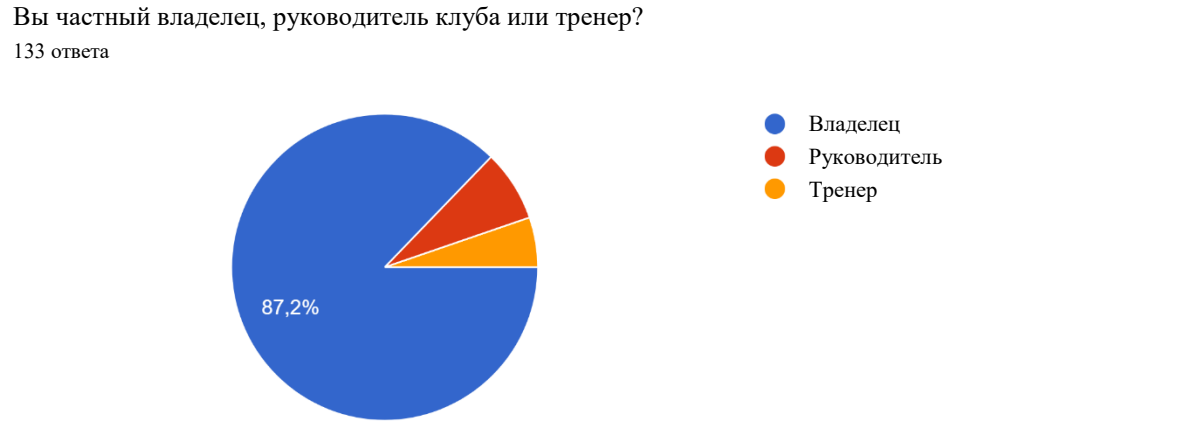

Рис. 2. Идентификация респондентов

По условиям содержания лошадей ответы распределились следующим образом: 59,7 % лошадей содержались в конноспортивных клубах; 32,09 % — на частных фермах и подворьях; 8,21 % — в табунах.

Осведомленность респондентов

Отвечая на вопросы об уровне знаний о паразитарных болезнях лошадей, об их вреде для здоровья животных и проблеме резистентности в коневодстве, большинство владельцев (98 %) сказали, что понимают, какой вред здоровью лошадей могут нанести гельминтозные болезни. Осведомленность о резистентности в обеих группах опрашиваемых была высокой: о проблеме знают 78,57 % ветеринарных врачей, а в группе владельцев было выявлено некоторое несоответствие — 73,13 % ответили, что знакомы с узкоспециализированной проблемой резистентности в коневодстве, но на контрольный вопрос о паразитарных болезнях 66,4 % владельцев ответили, что их знания в этой области ограничены, 5,2 % не знают ничего и только 28,4% хорошо осведомлены (рис. 3).

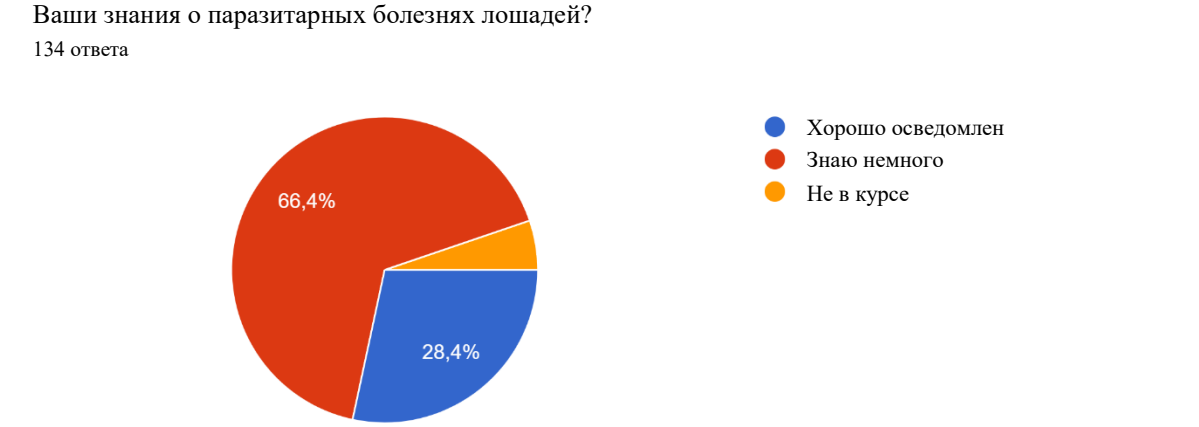

Рис. 3. Осведомленность владельцев о паразитарных болезнях лошадей

Практика дегельминтизации. Вопросы этого раздела были направлены на выяснение сроков проведения дегельминтизации, использования ротации препаратов и видов антигельминтиков. В группе «владельцы» 49,2 % опрошенных лечат своих лошадей дважды в год, весной и осенью; 42,4 % — четыре раза в год; 6,6 % — раз в год; и 1,8 % — не делают этого совсем (рис. 4). Подход к терапии лошадей при гельминтозных болезнях у ветеринаров несколько отличался: 50 % проводят и рекомендуют проведение дегельминтизации четыре раза в год; 35,7 % — два раза в год; 7,1 % — три раза в год; 7,2 % — 3–4 раза в год (рис. 5).

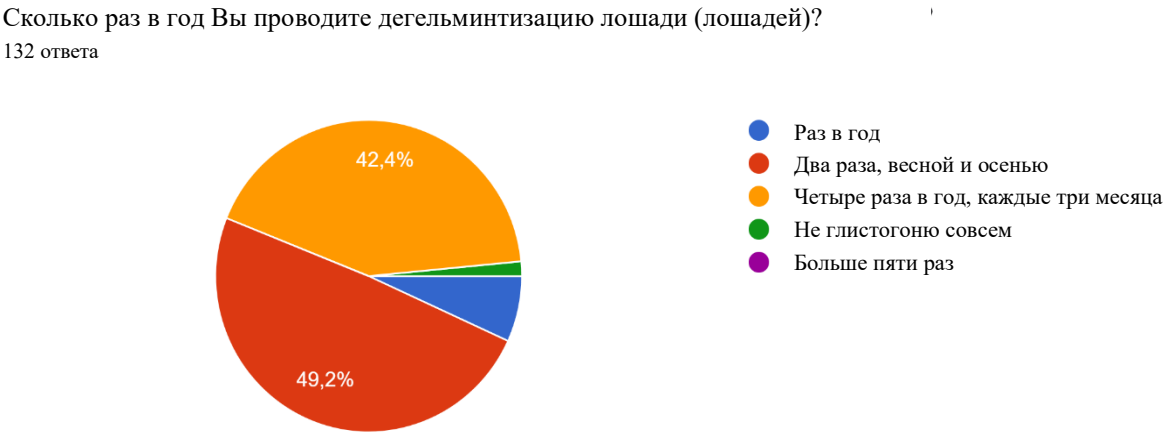

Рис. 4. Схемы дегельминтизаций лошадей, используемые владельцами

Рис. 5. Схемы дегельминтизаций лошадей, используемые ветеринарами

Из применяемых терапевтических препаратов 75 % ветеринарных врачей отдавали предпочтение макроциклическим лактонам. Но в открытом вопросе большинство врачей указали, что дополнительно к лактонам еще используют антигельминтики других групп (тетрапиримидины, бензимидазолы, пиразинизохинолины). Два врача использовали для лечения только лактоны, два врача — только тетрапиримидины. Такое активное использование ветеринарами лактонов соответствует глобальным тенденциям, но также вызывает опасения по поводу возможности развития резистентности при частом использовании [21]. Среди владельцев лошадей ивермектинсодержащие препараты также пользуются популярностью, постоянно применяют их 72,39 %. Антигельминтики других групп предпочитает 12 % опрошенных коневладельцев. 15,67 % респондентов не знают, какой препарат используется для лечения их лошадей. Учитывая, что в частных руках сосредоточено основное поголовье исследуемой выборки, в дальнейшем желателен постоянный мониторинг терапевтической эффективности макроциклических лактонов и рассмотрение альтернативных антигельминтиков в случае необходимости.

При расчете дозировки антигельминтиков среди владельцев распространена практика определения веса лошади визуальным осмотром, на глаз. Этим методом пользуется 59,5 % опрошенных. Такой популярный метод расчета дозировки может приводить к завышению либо занижению необходимого количества препарата для лечения [22]. Взвешивание на весах для определения точного веса лошадей применяет только 13,7 % владельцев, а используют измерительную ленту для расчетов — 26,7 %.

Взаимодействие ветеринаров и владельцев

В анкеты были включены вопросы о консультировании, обращении за консультацией и влиянии консультаций на проведение диагностических процедур, выбор антигельминтика и принятие решения о карантинировании. Большинство владельцев (80 %) заявило

https://www.vetpat.ru

о том, что консультируется у ветеринаров. Ветеринарные врачи также ответили о регулярно проводимых консультациях владельцев по мерам профилактики гельминтозов у лошадей (92,86 %).

Большинство ветеринарных врачей знает о проблеме резистентности, но всего лишь половина опрошенных проводит тест FEC перед проведением дегельминтизации (52,86 %) и рекомендует это сделать владельцам (50 %). Несмотря на то, что большинство владельцев в опросе об осведомленности о явлении резистентности заявляли, что знакомы с этой проблемой, тест FEC перед проведением дегельминтизации проводит всего лишь 17,56 % опрошенных; 6,14 % не знают, для чего нужно обследовать лошадь; 76,3 % не проводили диагностических исследований, потому что никто не предлагал. Рекомендации от ветеринаров провести необходимую диагностику для подбора оптимального антигельминтика получили всего 14,5 % владельцев. Однако ветеринарные врачи отмечают, что в 85,71 % случаев владельцы обращаются к ним за советом по приобретению лечебного средства без проведения предварительной диагностики.

Препараты для лечения лошадей по совету ветеринарных врачей покупают только 32,3 % владельцев, остальные 67,7 % пользуются информацией в интернете, советами других коневладельцев, тренеров либо не участвуют в выборе антигельминтика, потому что клуб закупает препарат на всех лошадей сразу (рис. 6).

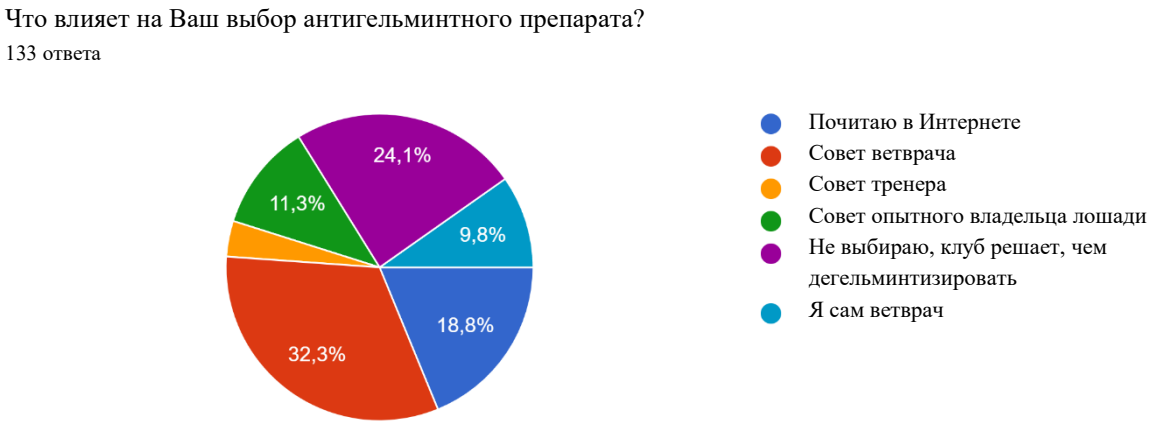

Рис. 6. Источники информации у владельцев при выборе антигельминтика

Мероприятия по профилактике и борьбе с гельминтозами. Несмотря на консультативное взаимодействие, такая важная мера, как карантинирование вновь прибывших животных, зачастую пренебрегается — 85,71 % ветеринаров ответили отрицательно на вопрос о соблюдении карантина владельцами. Однако владельцы лошадей заботятся о ежедневной чистке денников (95 %) и проводят смену пастбищ (65 %) для снижения паразитарной нагрузки. Несмотря на предпочтение лактонов, высокий процент владельцев лошадей (82,14 %) и ветеринаров (71,43 %) сообщили о чередовании антигельминтиков. Этот метод рекомендуется для снижения риска развития резистентности, хотя его эффективность зависит от правильного применения и соблюдения рекомендаций.

На вопрос ветеринарам: «Нужно ли заменить традиционную схему дегельминтизации лошадей (2 или 4 раза в год) на индивидуальную (в зависимости от паразитарной нагрузки)?» положительно ответили 37,5 % врачей, а 35,7 % ответили, что изменить подход будет невозможно из-за дополнительных расходов для владельцев и задержки во времени. Действительно, изменение традиционных лечебно-профилактических схем может привести к дополнительным затратам на диагностические исследования для владельцев лошадей. Это является одной из причин того, что введение новых схем дегельминтизации целесообразным считает только 42 % опрошенных владельцев, а 58 % вполне устраивает текущий порядок.

Статистическая обработка полученных данных

Вопросы и ответы о количестве лошадей во владении обработали с помощью описательной статистики. Рассчитали среднее значение, доверительные интервалы и медиану (таблица 1).

Полученное значение медианы говорит о том, что половина владельцев имеет одну или меньше лошадей, что отражает центральную тенденцию для выборки. Полученные данные распределены асимметрично, значение среднего значительно выше медианы. Это подтверждает наличие в выборке нескольких владельцев с большим количеством лошадей. Доверительные интервалы показывают, что с вероятностью 95 % истинное среднее количество голов лошадей у каждого владельца в генеральной совокупности находится между значениями 1,8 и 5,0.

Для сравнения и установления статистической значимости параметров внутри групп данные были обработаны с помощью критерия хи-квадрат. Значимая связь определялась уровнем $p < 0,05$. В группе «владельцы» выяснили, как фактор осведомленности о паразитарных заболеваниях связан с другими факторами, которые имеют значение в развитии резистентности (таблица 2).

Таблица 1

Данные описательной статистики количества лошадей у владельцев

Численность выборки	Среднее	Доверительный интервал нижний, 95 %	Доверительный интервал верхний, 95 %	Медиана
134	3,4	1,8	5,0	1

Таблица 2

Результаты анализа взаимосвязи осведомленности о паразитарных заболеваниях лошадей с различными факторами с помощью критерия хи-квадрат среди владельцев

Фактор	хи-квадрат	p-value	Показатель статистически значимой зависимости
Проведение теста FEC перед дегельминтизацией	5,32	0,021	Есть
Обращение за консультацией к ветеринару	3,14	0,077	Нет
Ротация антигельминтиков	2,47	0,116	Нет
Регулярная смена пастбищ	4,68	0,030	Есть
Регулярная уборка денников	1,92	0,165	Нет
Понимание необходимости изменения схемы дегельминтизации	6,09	0,014	Есть
Использование ивермектинов	24,95	< 0,001	Есть

Значимые результаты ($p < 0,05$) были получены для факторов: проведение теста FEC перед дегельминтизацией, регулярная смена пастбищ, необходимость изменения схемы дегельминтизаций и использование ивермека владельцами. Владельцы, которые имеют знания о паразитарных болезнях лошадей, понимают важность проведения диагностических исследований и смены выпаса для снижения обсемененности яйцами гельминтов. Но несмотря на имеющиеся знания, такие владельцы интенсивнее используют ивермек для дегельминтизации лошадей и не видят необходимости в ротации препаратов. Регулярная уборка денников не показала связи со знаниями о паразитарных болезнях. Вероятно, эта процедура носит рутинный характер, и владельцы не связывают ее проведение с решением проблемы зараженности животных. Свои знания владельцы получают не от ветеринарных врачей, между этими двумя факторами статистической взаимосвязи нет. Это открывает перспективы для улучшения консультационного взаимодействия.

Для выявления статистически значимых различий в практике дегельминтизации лошадей среди владельцев из разных регионов использовали дисперсионный анализ ANOVA, который позволяет определить, различается ли подход к дегельминтизации между регионами. Для этого были использованы ответы на вопросы «Сколько раз в год вы проводите дегельминтизацию?» и «Где содержится ваша лошадь?». За нулевую гипотезу принято утверждение, что средние значения частоты дегельминтизации одинаковы во всех регионах. После обработки данных мы получили результаты: F-статистика: 1,19 и p-значение: 0,073. Поскольку p-значение больше уровня значимости (0,05), мы не можем отвергнуть нулевую гипотезу. Это означает, что, хотя могут быть некоторые небольшие различия в частоте процедур между регионами, они недостаточно велики, чтобы считаться статистически значимыми. Владельцы во всех регионах имеют схожие практики дегельминтизации.

Для установления статистической взаимосвязи факторов между группами «владельцы» и «ветеринары» ответы на вопросы были проанализированы с помощью критерия хи-квадрат. Из-за небольшой выборки в группе «ветеринары» целесообразнее было бы для статистической обработки воспользоваться критерием Фишера, но не все ответы в обеих группах были бинарными, что не соответствует требованиям для применения этого критерия (таблица 3).

https://www.vetpat.ru

Таблица 3

Взаимосвязь факторов проведения диагностики и лечения между группами ветеринаров и владельцев

Факторы		критерий хи-квадрат	p-value
ветеринары (n=14)	владельцы (n=134)		
Проведение теста FEC			
Проводите ли вы FEC перед дегельминтизацией?	Проводили ли вы когда-нибудь тест FEC перед дегельминтизацией?	3,827	0,0504
Рекомендации и использование FEC			
Предлагаете ли владельцам провести тест FEC перед дегельминтизацией?	Проводили ли вы когда-нибудь тест FEC перед дегельминтизацией?	0,0	1,0
Частота дегельминтизации			
Сколько раз в год вы проводите дегельминтизацию?	Сколько раз в год вы проводите дегельминтизацию?	10,73	0,0133

Ветеринары и владельцы по-разному относятся к проведению теста FEC перед дегельминтизацией, хотя различие находится на границе статистической значимости. Не была получена статистически значимая взаимосвязь между рекомендацией проводить FEC ветеринарами и фактическим использованием теста FEC владельцами. Возможно, владельцы не всегда следуют рекомендациям, или рекомендации не оказывают значительного влияния на их поведение. Обнаружены статистически значимые различия в частоте использования схем дегельминтизации между ветеринарами и владельцами: значение 10,73 говорит о том, что ветеринары и владельцы по-разному подходят к этому вопросу.

Для того чтобы предсказать проведение теста FEC владельцами под влиянием различных факторов, была построена логистическая регрессионная модель. За переменное значение в данной модели принят тест FEC, за постоянные значения — осведомленность о паразитарных болезнях и резистентности, а также обращения за консультацией к ветеринарному врачу для выбора антигельминтика (таблица 4).

Таблица 4

Показатели логистической модели использования FEC владельцами в зависимости от влияния факторов

Факторы	Коэффициенты	Влияние	Точность модели
Знания о паразитарных болезнях лошадей	0,334	положительное	87 %
Осведомленность о проблеме резистентности гельминтов к препаратам	0,104	слабое положительное	
Консультации с ветеринарами	-0,036	слабое отрицательное	

Положительный коэффициент фактора знаний о паразитарных болезнях означает, что чем лучше знания владельца, тем выше вероятность того, что он будет проводить тест FEC. Фактор осведомленности о резистентности имеет слабый положительный коэффициент, что указывает на небольшое влияние на вероятность проведения теста FEC. Владельцы знают о резистентности, но могут не понимать важность регулярного тестирования. Консультации с ветеринарными врачами уменьшают вероятность проведения теста FEC. Это может быть связано с тем, что владельцы полагаются на рекомендации по лекарствам и не видят необходимости в проведении диагностических анализов. Данная логистическая регрессионная модель с точностью 87 % предсказывает, что при усилении влияния факторов владельцы будут чаще проводить диагностические исследования лошадей перед дегельминтизацией.

Обсуждение и заключение. С помощью этого пилотного исследования была предпринята попытка оценить существующие мероприятия по борьбе с гельминтами, которым следуют владельцы лошадей и ветеринарные специалисты в Дальневосточном регионе России. Полученные результаты свидетельствуют о преобладании традиционной практики дегельминтизации среди ветеринарных врачей и владельцев лошадей, при этом широко распространены рутинные интервальные обработки. Такой график интервалов считается фактором, способствующим развитию устойчивости паразитов к антигельминтикам.

Несмотря на высокий уровень осведомленности о резистентности в обеих группах, существует значительный разрыв между знаниями и внедрением научно обоснованных стратегий, таких как использование тестов на количество фекальных яиц (FEC) перед дегельминтизацией. Только 17,56 % владельцев проводили FEC-тесты перед дегельминтизацией, и чуть более половины ветеринаров проводили или рекомендовали FEC-тесты перед лечением. Консультации ветеринарных специалистов не оказывают существенного влияния на проведение диагностических исследований или соблюдение карантина владельцами. Обнадеживает тот факт, что значительная часть владельцев и ветеринаров сообщили о том, что используют ротацию препаратов, однако в отсутствие диагностических исследований, на основании которых принимаются решения о лечении и выборе подходящего препарата, одной лишь ротации недостаточно для снижения риска развития резистентности.

Владельцы обычно оценивают вес своих лошадей визуально при расчете препаратов, что может привести к неправильной дозировке и снизить эффективность терапии. Чрезмерное использование макроциклических лактонов среди владельцев и ветеринаров может ускорить появление устойчивых популяций паразитов.

Проведённая статистическая обработка данных позволяет сделать несколько значимых выводов. Описательная статистика показала, что половина частных владельцев, принявших участие в опросе, имеет одну лошадь, а у второй половины — больше трех лошадей в собственности. Среднее количество лошадей в генеральной совокупности с вероятностью 95 % находится в пределах 1,8–5,0.

Анализ с использованием критерия хи-квадрат выявил статистически значимые зависимости между проведением теста FEC перед дегельминтизацией, регулярной сменой пастбищ, необходимостью изменения схем дегельминтизации и использованием ивермека ($p < 0,05$) в группе владельцев, которые имеют знания о паразитарных болезнях. Информированные владельцы чаще проводят диагностические тесты и понимают важность смены пастбищ для снижения уровня заражения. Активное использование ивермека свидетельствуют о пробелах в понимании комплексных подходов к мерам профилактики и борьбы с гельминтозами. Отсутствие связи между консультацией с ветеринарами и уровнем знаний владельцев подчёркивает важность улучшения взаимодействия.

Дисперсионный анализ ANOVA ($F=1,19$, $p=0,073$) показал, что значимых различий в частоте дегельминтизации среди владельцев между регионами нет.

Сравнение групп «владельцы» и «ветеринары» показало, что различия в проведении теста FEC приближаются к статистической значимости. При этом выявлена слабая взаимосвязь между рекомендациями ветеринарных специалистов проводить FEC и фактическим применением теста владельцами. Частота проведения дегельминтизаций между группами отличается более существенно.

Логистическая регрессия показала, что знания о паразитарных болезнях имеют положительное влияние на вероятность проведения теста FEC, а осведомлённость о резистентности и консультации с ветеринарами оказывают слабое влияние. Модель с точностью 87 % позволяет прогнозировать, что при усилении значимости этих факторов владельцы будут чаще проводить диагностику перед дегельминтизацией.

Ограничения данного исследования включают относительно небольшое количество респондентов, что затрудняет обобщение результатов на более широкую выборку и не в полной мере отражает генеральную совокупность. Использование анкетных данных также может внести погрешность, поскольку участники могут искажать реальные данные, воспринимаемые как «неправильные», и выдавать желаемое за действительное. Кроме того, полученные данные показывают положение дел на момент исследования и не фиксируют изменения с течением времени. Для последующих опросных исследований предпочтительно расширить тематику вопросов и статистические методы обработки данных для более детального понимания ситуации.

Полученные данные выявили необходимость в повышении уровня знаний у владельцев, внедрении методов целенаправленной дегельминтизации после проведения диагностических исследований, дозировке препаратов на основе точных измерений веса и соблюдении карантинных мероприятий. Ветеринарные специалисты играют ключевую роль во взаимодействии с владельцами, поэтому необходимо укрепление партнерства для эффективной борьбы с паразитами. В заключение следует отметить, что данное исследование было пилотным и может быть взято за основу для исследования текущей ситуации с методами диагностики, профилактики и борьбы с паразитарными болезнями животных в других регионах.

Список литературы / References

1. Nielsen MK. Anthelmintic Resistance in Equine Nematodes: Current Status and Emerging Trends. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance.* 2022;20:76–88. https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2022.10.005

2. Gehlen H, Wulke N, Ertelt A, Nielsen MK, Morelli S, Traversa D, et al. Comparative Analysis of Intestinal Helminth Infections in Colic and Non-Colic Control Equine Patients. *Animals.* 2020;10(10):1916. https://doi.org/10.3390/ani10101916

3. Stratford CH, Lester HE, Pickles KJ, McGorum BC, Matthews JB. An Investigation of Anthelmintic Efficacy against Strongyles on Equine Yards in Scotland. *Equine Veterinary Journal*. 2014;46(1):17–24. https://doi.org/10.1111/evj.12079

4. Cai E, Wu R, Wu Yu, Gao Yu, Zhu Yi, Li J. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Current Status of Anthelmintic Resistance in Equine Nematodes: A Global Perspective. *Molecular and Biochemical Parasitology.* 2024;257:111600. https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2023.111600

5. Boelow H, Krücken J, von Samson-Himmelstjerna G. Epidemiological Study on Factors Influencing the Occurrence of Helminth Eggs in Horses in Germany Based on Sent-in Diagnostic Samples. *Parasitology Research*. 2023;122(3):749–767. https://doi.org/10.1007/s00436-022-07765-4

6. Kaplan RM, Denwood MJ, Nielsen MK, Thamsborg SM, Torgerson PR, Gilleard JS, et al. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) Guideline for Diagnosing Anthelmintic Resistance Using the Faecal Egg Count Reduction Test in Ruminants, Horses and Swine. *Veterinary Parasitology.* 2023;318:109936. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2023.109936

7. Osterman-Lind E, Hedberg Alm Y, Hassler H, Wilderoth H, Thorolfson H, Tydén E. Evaluation of Strategies to Reduce Equine Strongyle Infective Larvae on Pasture and Study of Larval Migration and Overwintering in a Nordic Climate. *Animals.* 2022;12(22):3093. https://doi.org/10.3390/ani12223093

8. Easton S, Pinchbeck GL, Tzelos T, Bartley DJ, Hotchkiss E, Hodgkinson JE, et al. Investigating Interactions between UK Horse Owners and Prescribers of Anthelmintics. *Preventive Veterinary Medicine.* 2016;135:17–27. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.10.017

9. Dauparaitė E, Kupčinskas T, Hoglund J, Petkevičius S. A Survey of Control Strategies for Equine Small Strongyles in Lithuania. *Helminthologia.* 2021;58(3):225–232. https://doi.org/10.2478/helm-2021-0031

10. von Samson-Himmelstjerna G, Fritzen B, Demeler J, Schürmann S, Rohn K, Schnieder T, et al. Cases of Reduced Cyathostomin Egg-Reappearance Period and Failure of Parascarisequorum Egg Count Reduction Following Ivermectin Treatment as Well as Survey on Pyrantel Efficacy on German Horse Farms. *Veterinary Parasitology.* 2007;144(1–2):74–80. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.09.036

11. Becher AM, van Doorn DC, Pfister K, Kaplan RM, Reist M, Nielsen MK. Equine Parasite Control and the Role of National Legislation — A Multinational Questionnaire Survey. *Veterinary Parasitology.* 2018;259:6–12. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.07.001

12. Nielsen MK, Branan MA, Wiedenheft AM, Digianantonio R, Scare JA, Bellaw JL, et al. Risk Factors Associated with Strongylid Egg Count Prevalence and Abundance in the United States Equine Population. *Veterinary Parasitology.* 2018;257:58–68. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.05.006

13. Beasley AM, Kotze AC, Barnes TS, Coleman GT. Equine Helminth Prevalence and Management Practices on Australian Properties as Shown by Coprological Survey and Written Questionnaire. *Animal Production Science.* 2020;60(18):2131–2144. https://doi.org/10.1071/AN18378

14. Rosanowski SM, Scott I, Sells PD, Rogers CW, Bolwell CF. Cross-Sectional Survey of Parasite Control Practices on Thoroughbred and Standardbred Training Yards in New Zealand. *Equine Veterinary Journal.* 2016;48(3):387–393. https://doi.org/10.1111/evj.12558

15. Medeiros PR, Figueiredo LS, de Melo UP, Mariz ALB, de Brito EL, Araújo IRDS, et al. Survey on Sanitary Practices and Knowledge about Infectious Diseases among Equine Owners in the State of Rio Grande do Norte, Brazil. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine.* 2023;45: e003323. https://doi.org/10.29374/2527-2179.bjvm003323

16. Hinney B, Wirtherle NC, Kyule M, Miethe N, Zessin KH, Clausen PH. A Questionnaire Survey on Helminth Control on Horse Farms in Brandenburg, Germany, and the Assessment of Risks Caused by Different Kinds of Management. *Parasitology Research.* 2011;109(6):1625–1635. https://doi.org/10.1007/s00436-011-2434-0

17. Stratford CH, Lester HE, Morgan ER, Pickles KJ, Relf V, McGorum BC, et al. A Questionnaire Study of Equine Gastrointestinal Parasite Control in Scotland. *Equine Veterinary Journal.* 2014;46(1):25–31. http://doi.org/10.1111/evj.12101

18. Rose Vineer H, Vande Velde F, Bull K, Claerebout E, Morgan ER. Attitudes towards Worm Egg Counts and Targeted Selective Treatment against Equine Cyathostomins. *Preventive Veterinary Medicine.* 2017;144:66–74. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.05.002

19. Панова О.А., Архипов И.А., Баранова М.В., Хрусталев А.В. Проблема антигельминтной резистентности в коневодстве. *Российский паразитологический журнал*. 2022;16(2):230–242. https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-2-230-242

Panova OA, Arkhipov IA, Baranova MV, Khrustalev AV. The Problem of Anthelmintic Resistance in Horse Breeding. *Russian Journal of Parasitology*. 2022;16(2):230–242. (In Russ.) https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-2-230-242

20. Nielsen MK, Leathwick DM, Sauermann CW. Shortened Strongylid Egg Reappearance Periods in Horses Following Macrocyclic Lactone Administration — The Impact on Parasite Dynamics. *Veterinary Parasitology.* 2023;320:109977. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2023.109977

21. McTigue FE, Mansbridge SC, Pyatt AZ. Equine Anthelmintic Resistance: Horse Owner and Yard Manager Perception of the Barriers Affecting Strategic Control Measures In England. *Veterinary Sciences.* 2022;9(10):560. https://doi.org/10.3390/vetsci9100560

Об авторе:

Ольга Владимировна Дёмкина, кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры ветеринарно-санитарной экспертизы, эпизоотологии и микробиологии факультета ветеринарной медицины, зоотехнии и биотехнологий Дальневосточного государственного аграрного университета (675005, Российская Федерация, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Политехническая, д. 86), SPIN-код, ORCID, demkina-olsen@mail.ru

Конфликт интересов: **автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

Автор прочитал и одобрил окончательный вариант рукописи.

About the Author:

Olga V. Demkina, Cand. Sci. (Veterinary Medicine), Associate Professor of the Veterinary and Sanitary Expertise, Epizootology and Microbiology Department, Faculty of Veterinary Medicine, Zootechnics and Biotechnology, Far Eastern State Agrarian University (86 Polytechnicheskaya Str., Blagoveshchensk, Amur Region, 675005, Russian Federation), SPIN-код, ORCID, demkina-olsen@mail.ru

Conflict of Interest Statement: **the author declares no conflict of interest.**

The author has read and approved the final manuscript.

Поступила в редакцию / Received 14.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 11.04.2025
Принята к публикации / Accepted 17.04.2025

ПАТОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ, МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ, ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

ANIMAL PATHOLOGY, MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY, PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

CC BY

Check for updates

УДК 576.3+576.32/36
https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-2-19-28

Оригинальное эмпирическое исследование

H_2S-зависимые механизмы экспрессии и локализации каспазы-3 в клетках головного мозга мышей при черепно-мозговой травме

С.В. Родькин, ✉, **Е.Ю. Кириченко**
Донской государственный технический университет, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
✉ rodkin_stas@mail.ru

EDN: HPMRMX

Аннотация

Введение. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является распространенной нейротравмой среди животных. ЧМТ вызывает сложный каскад патологических процессов: первичное повреждение мозга переходит во вторичное, связанное с воспалением, окислительным стрессом, эксайтотоксичностью и апоптозом. Вторичное повреждение усугубляет состояние после травмы. В этой связи особый интерес представляет роль газотрансмиттера сероводорода (H_2S), который участвует в нейромодуляции, противовоспалительных, антиоксидантных и антиапоптотических процессах в центральной нервной системе. Важным элементом апоптоза при ЧМТ является каспаза-3. H_2S потенциально может модулировать экспрессию и активность каспазы-3, влияя на выживание нервных клеток и восстановление мозга после ЧМТ. Однако H_2S-зависимые механизмы регулирования каспазы-3 при травматическом повреждении до конца не изучены. Цель статьи — исследовать роль H_2S в экспрессии и локализации каспазы-3 в нейронах и астроцитах головного мозга мышей при ЧМТ.

Материалы и методы. Исследования проводились на кафедре «Биоинженерия» ДГТУ (г. Ростов-на-Дону) в условиях, соответствующих международным и национальным стандартам, в период с 20 апреля по 1 июня 2024 г. Объект исследования — 36 взрослых самцов мышей, поделенных на три группы: контрольную и две экспериментальные. Моделирование ЧМТ проводилось путем сброса груза (200 г) на необнаженный череп под анестезией хлоралгидратом. Донор H_2S сульфид натрия (Na_2S), способный эффективно высвобождать H_2S, либо ингибитор (аминооксиуксусная кислота, AOAA) цистатионин-β-синтазы (CBS), фермента, ответственного за эндогенный синтез H_2S, — вводились ежедневно после ЧМТ в течение 7 дней до выведения животных из эксперимента. Использование Na_2S и AOAA позволяло эффективно модулировать уровень эндогенного H_2S в головном мозге. Контрольной группе вводили физиологический раствор. Срезы мозга, фиксированные в 4 % PFA, инкубировались с антителами к каспазе-3 и нейрональному ядерному маркеру NeuN либо к астроцитарному маркеру GFAP. Колокализация оценивалась с помощью программы *ImageJ*. Анализ экспрессии каспазы-3 проводился в пенумбре мозга методом вестерн-блота с использованием первичных антител к каспазе-3 и β-актину и вторичных антител IgG, конъюгированных с пероксидазой хрена, детекция — хемилюминесцентным методом.

Результаты исследования. Изначальный уровень каспазы-3 в клетках головного мозга исследуемых мышей был низким. ЧМТ индуцировала экспрессию каспазы-3 в нейронах и глиальных клетках ипсилатерального поврежденного полушария через 7 дней во всех группах после травмы. Использование донора Na_2S приводило к снижению уровня каспазы-3 в нейронах на 32 %, тогда как ингибитор AOAA вызывал его увеличение на 31 % относительно травмированных нервных клеток контрольной группы, которой вводили физиологический раствор, об этом свидетельствуют показатели коэффициента M1 колокализации каспазы-3-положительных клеток с маркером нейрональных ядер NeuN. Аналогичные эффекты были продемонстрированы и на астроцитах, которые визуализировались с помощью специфичного астроцитарного маркера GFAP. Вестерн-блот анализ подтвердил эти данные, показывая значительное снижение уровня каспазы-3 при использовании Na_2S и его увеличение при введении AOAA через 7 дней после ЧМТ.

Обсуждение и заключение. Результаты исследования демонстрируют, что ЧМТ приводит к значительной активации каспазы-3 в нейронах и астроцитах поврежденного полушария головного мозга мышей, отражая развитие апоптоза в ответ на травматическое повреждение. Применение Na_2S эффективно снижало уровень каспазы-3,

© Родькин С.В., Кириченко Е.Ю., 2025

указывая на его нейропротекторное и антиапоптотическое действие. В то же время введение AOAA индуцировало увеличение экспрессии каспазы-3, подтверждая важную роль CBS и, соответственно, H_2S в регуляции клеточной гибели после ЧМТ. Надежность этих наблюдений была подтверждена как иммуногистохимически, так и методом вестерн-блот анализа. Полученные данные помогут лучше понять фундаментальные H_2S-зависимые сигнальные механизмы выживания и гибели нейронов и глиальных клеток при травматическом повреждении нервной системы, а ингибитор CBS и донор H_2S, использованные в нашем исследовании, могут лечь в основу разработки клинически эффективных нейропротекторных препаратов.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, сероводород, H_2S, сульфид натрия, Na_2S, аминооксиуксусная кислота, AOAA, цистатионин-β-синтаза, CBS, каспаза-3, апоптоз

Декларация о соблюдении принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей: авторы заявляют, что все проведенные исследования соответствовали принципам конвенции и правилам надлежащей лабораторной практики.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Министерства науки и высшего образования РФ № FZNE-2024-0004.

Для цитирования. Родькин С.В., Кириченко Е.Ю. H_2S-зависимые механизмы экспрессии и локализации каспазы-3 в клетках головного мозга мышей при черепно-мозговой травме. *Ветеринарная патология.* 2025;24(2):19–28. https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-2-19-28

Original Empirical Research

H_2S-Dependent Mechanisms of Caspase-3 Expression and Localization in Brain Cells of Mice with Traumatic Brain Injury

Stanislav V. Rodkin ✉, **Evgeniya Yu. Kirichenko**
Don State Technical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
✉ rodkin_stas@mail.ru

Abstract

Introduction. Traumatic brain injury (TBI) is a neurotrauma widespread in animals. TBI causes a complex cascade of pathological processes: primary brain injury turns into secondary brain injury associated with inflammation, oxidative stress, excitotoxicity and apoptosis. Secondary injury aggravates the condition after injury. In this regard, the role of hydrogen sulfide (H_2S) as a gasotransmitter involved in neuromodulation, anti-inflammatory, antioxidant and anti-apoptotic processes in the central nervous system is of particular interest. Caspase-3 is an important element in TBI-induced apoptosis. H_2S has a potential to modulate the expression and activity of caspase-3 affecting the survival of nerve cells and brain recovery after TBI. However, H_2S-dependent mechanisms of caspase-3 regulation in traumatic injury are not fully investigated. The aim of the research is to study the role of H_2S in the expression and localization of caspase-3 in neurons and astrocytes of mice with TBI.

Materials and Methods. The research was conducted at the Bioengineering Department of DSTU (Rostov-on-Don) from April 20 to June 1, 2024 in conditions compliant with the international and national standards. The objects of the study were 36 adult male mice divided into three groups: control group and two experimental ones. TBI was simulated by dropping a weight (200 g) on the intact skulls of mice anesthetized with chloral hydrate. During 7 days after the TBI, the animals were daily administered the sodium sulfide (Na_2S), a donor of H_2S, which can efficiently release H_2S, or the aminooxyacetic acid (AOAA), an inhibitor of cystathionine β-synthase (CBS), an enzyme responsible for the endogenous synthesis of H_2S, until the animals were withdrawn from the experiment. The use of Na_2S and AOAA enabled efficient modulation of the level of endogenous H_2S in the brain. The control group was administered physiological saline solution. Brain sections fixed in 4% paraformaldehyde (PFA) solution were incubated with antibodies to caspase-3 and to the neuronal nuclear antigen (NeuN) or to the astrocytic marker (GFAP). Colocalization was assessed using the *ImageJ* software. Caspase-3 expression in the brain penumbra was analysed by Western blotting using primary antibodies against caspase-3 and β-actin and secondary antibodies IgG conjugated to horseradish peroxidase. For detection, the chemiluminescence method was used.

Results. The initial level of caspase-3 in the brain cells of mice under study was low. Seven days after injury, TBI had induced caspase-3 expression in neurons and glial cells of the ipsilateral injured hemisphere in animals of all groups. Administering the donor Na_2S led to decrease of caspase-3 level in neurons by 32%, whereas administering the inhibitor AOAA led to its increase by 31% compared to the injured nerve cells of animals from the control group, which were administered the physiological saline solution. This was confirmed by the values of the M1 colocalization coefficient

https://www.vetpat.ru

demonstrating colocalization of caspase-3-positive cells with the neuronal nuclear antigen (NeuN). Similar effects were demonstrated in astrocytes, which were visualized using the astrocyte-specific marker GFAP. Western blot analysis confirmed these data and showed a significant decrease of caspase-3 level with administering Na_2S and its increase with that of AOAA 7 days after TBI.

Discussion and Conclusion. The results of the study demonstrate that TBI leads to significant activation of caspase-3 in neurons and astrocytes of the injured hemisphere of mice brain, which means development of apoptosis in response to traumatic injury. Administering Na_2S has efficiently decreased caspase-3 level, which indicates its neuroprotective and anti-apoptotic effect. Whereas, administering the AOAA has induced an increase in caspase-3 expression, which confirms the important role of CBS and, therefore, of H_2S in regulation of cell death after TBI. The reliability of these findings was ascertained by both immunohistochemical and Western blot analysis. The obtained data contribute to better understanding the fundamental H_2S-dependent signaling mechanisms of survival and death of neurons and glial cells during traumatic injury of the nervous system. The CBS inhibitor and H_2S donor used in our study may serve a basis for development of the clinically efficient neuroprotective agents.

Keywords: traumatic brain injury, hydrogen sulfide, H_2S, sodium sulfide, Na_2S, aminooxyacetic acid, AOAA, cystathionine β-synthase, CBS, caspase-3, apoptosis

Declaration of Compliance with the Principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes: the authors declare that all research was conducted in compliance with the principles of Good Laboratory Practice.

Funding. The study was conducted with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation grant No. FZNE-2024-0004.

For Citation. Rodkin SV, Kirichenko EYu. H_2S-Dependent Mechanisms of Caspase-3 Expression and Localization in Brain Cells of Mice with Traumatic Brain Injury. *Russian Journal of Veterinary Pathology*. 2025;24(2):19–28. https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-2-19-28

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из самых распространенных причин смерти и инвалидности среди животных. ЧМТ приводит к сложному каскаду патофизиологических процессов, включая первичное механическое повреждение ткани мозга и последующее вторичное повреждение, обусловленное воспалением, окислительным стрессом, эксайтотоксичностью и апоптозом. Вторичное повреждение, развивающееся после травмы, играет ключевую роль в прогрессировании тяжести состояния, привлекая значительное внимание ученых всего мира, стремящихся найти эффективные стратегии лечения и нейропротекторные препараты [1–3].

В последние годы растет интерес к роли газотрансмиттеров, таких как сероводород (H_2S), в патофизиологии ЧМТ. H_2S, долгое время считавшийся исключительно токсичным газом, в настоящее время признан важной биологически активной молекулой, способной участвовать в ряде физиологических и патологических процессов, включая нейромодуляцию, сосудистую регуляцию, противовоспалительное действие и антиоксидантную защиту. В центральной нервной системе H_2S действует как нейромодулятор и нейропротектор, влияя на различные сигнальные пути, включая связанные с клеточной гибелью по типу апоптоза [4, 5].

Одним из ключевых проапоптотических белков является каспаза-3 — эффекторная цистеин-содержащая протеаза, расщепляющая белки исключительно после аспартата и занимающая центральную позицию в реализации апоптоза. Было показано, что каспаза-3 может являться потенциальной мишенью для H_2S и его активных производных. Однако сведения о роли H_2S-зависимых механизмов в регулировании каспазы-3 носят противоречивый характер. В одних исследованиях было показано, что H_2S может уменьшать экспрессию данного фермента [6–8], а в других научных работах демонстрируется H_2S-зависимая экспрессия каспазы-3 и цитотоксический эффект [9–11]. Таким образом, механизмы, посредством которых H_2S влияет на экспрессию и локализацию каспазы-3 при ЧМТ, остаются малоизученными [9].

Целью настоящего исследования является изучение H_2S-зависимых механизмов регуляции каспазы-3 при ЧМТ. Мы предполагаем, что H_2S может оказывать модулирующее влияние на экспрессию и локализацию каспазы-3, тем самым воздействуя на интенсивность и продолжительность нейровоспалительного ответа при ЧМТ. Изучение этих механизмов позволит лучше понять сложный патогенез ЧМТ и открыть новые перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на модуляцию нейровоспаления и улучшение восстановительных процессов в мозге.

Материалы и методы

Этическое одобрение

Все исследования были одобрены этическим комитетом ДГТУ, также они соответствовали международным требованиям по биоэтике.

Объект и процедуры

Исследования проводились в лаборатории «МедЦифра» факультета «Биоинженерия и ветеринарная медицина» кафедры «Биоинженерия» ДГТУ в период с 20 апреля по 1 июня 2024 г. В общей сложности в эксперимент было включено 36 взрослых самцов мышей CD-1, возраст которых составлял от 14 до 15 недель, а масса тела — 20–25 г. Мыши содержались в стандартных условиях вивария: в пластиковых клетках с подстилкой из опилок, при температуре 22 ± 2 °C, относительной влажности 50–60 % и 12-часовом свето-темновом режиме. Кормление осуществлялось стандартным гранулированным кормом для лабораторных грызунов, доступ к воде был свободным.

Мыши были разделены на три группы: контрольную, которой вводили физиологический раствор, и две экспериментальные, которым вводили инъекции донора H_2S сульфида натрия (Na_2S, 0,1 мг/кг; *Khimikon*, Россия), либо ингибитора цистатионин-β-синтазы (CBS) аминооксиуксусную кислоту (AOAA, 5,0 мг/кг; *Tianjin Xidian Chemical Technology Co., Ltd*., Китай), соответственно. Использование Na_2S и AOAA позволяло эффективно модулировать уровень эндогенного H_2S в головном мозге: Na_2S способен эффективно высвобождать H_2S; а AOAA — ингибитор CBS, фермента, ответственного за эндогенный синтез H_2S. Препараты вводились внутрибрюшинно после травмы в течение 7 дней ежедневно до выведения животных из эксперимента.

Для всех групп применялась одна модифицированная версия стандартного протокола для моделирования ЧМТ. Мыши получали анестезию путем внутрибрюшинной инъекции хлоралгидрата (300 мг/кг). Затем сбрасывался груз с высоты 3 см на необнаженный череп. Координаты сброса груза задавались как 2 мм дорсально от брегмы, 1 мм латерально от срединной линии. Удар осуществлялся устройством для сброса груза, которое представляло собой металлический стержень (с наконечником диаметром 3 мм, длиной 5 мм) весом 200 г. После пробуждения от наркоза мыши возвращались в свое обычное жилище [12].

Иммунофлуоресцентный анализ

Для идентификации локализации каспазы-3 через 7 дней после ЧМТ использовался следующий протокол. Извлекалась область вокруг очага некроза, вызванного ударом груза, а также из левого, неповрежденного полушария. Вырезанный кусочек коры головного мозга мыши фиксировали в 4 % PFA в течение 12 часов при температуре +4 °C с постоянным помешиванием. Далее с помощью автоматического микротома с вибрирующим лезвием Leica VT1000 S (*Leica Biosystems Nussloch*, Германия) были получены срезы толщиной 20 мкм. Для блокирования сайтов неспецифичного связывания срезы инкубировали 60 мин при температуре +24 °C в растворе, содержащем 5 % BSA и 0,3 % тритоном X-100.

Затем срезы инкубировали с первичными антителами anti-CASP3 (1:100, Rabbit, AF6311, *Affinity*, Китай, антитело против каспазы-3) и anti-NeuN (1:1000, Mouse, FNab10266, *Fine Test*, Китай, антитело против ядерного белка NeuN) в течение 48 часов при температуре +4 °C. После многократной промывки в PBS срезы инкубировали с вторичными антителами anti-Rabbit IgG (H+L) Fluor 488-conjugated (1:500; S0018, *Affinity Biosciences*, Китай) и anti-Mouse IgG (H+L) Fluor 594-conjugated (1:500; S0005, *Affinity Biosciences*, Китай). Затем срезы заключали в глицерин, получая препараты для анализа на флуоресцентном микроскопе Альтами ЛЮМ 1 (*Ningbo Haishu Honyu Opto-Electro Co., LTD*, Китай совместно с компанией «Альтами», Россия), оснащенном цифровой камерой высокого разрешения EXCCD01400KPA (*Hangzhou Toup Tek Photonics Co., Ltd*., Китай).

Анализ колокализации каспазы-3 с NeuN осуществлялся с использованием специального пакетного обеспечения *Image J*, дополненным плагином JACoP [13]. Оценку среднего уровня флуоресценции каспазы-3 проводили на 10 фотографиях срезов для каждой мыши, опыта и контроля, по следующей формуле:

$$I_{norm} = \frac{I_{mean} - I_{back}}{I_{back}},$$

где I_{mean} — средняя интенсивность в исследуемой области; I_{back} — средняя интенсивность фона.

Иммуноблоттинг

Исследование экспрессии каспазы-3 в условиях активации или ингибирования сигнального пути H_2S в области пенумбры коры головного мозга мышей после ЧМТ было проведено методом вестерн-блота. Через 7 дней после травмы животные были декапитированы, извлечен мозг, и на льду с помощью цилиндрического ножа была удалена область инфаркта. Далее другим ножом было вырезано кольцо шириной 2 мм, соответствующее пенумбре. Эти кольца сравнивались с контрольными образцами из коры другой стороны мозга той же мыши. Образцы подвергали гомогенизированию в буфере для лизиса тканей, который был дополнен ингибиторами протеаз и фосфатаз. Далее полученный гомогенат центрифугировали для получения надосадочной жидкости. В супернатанте определяли концентрацию белка, используя метод Бредфорда. Затем в лунки в полиакриламидном геле вносили 25 мкг белка в 20 мкл и подвергали электрофорезу в присутствии додецилсульфата натрия. В качестве оборудования использовалась Mini-PROTEAN Tetra (*Bio-Rad*, США). После электрофореза белки переносились на нитроцеллюлозную мембрану методом полусухого переноса с помощью Trans-Blot Turbo Transfer System (*Bio-Rad*, США). Затем использовались первичные антитела против каспазы-3 (1:100, AF6311, *Affinity*, Китай) и β-актина и вторичное антитело кролика к иммуноглобулину IgG, конъюгированное с пероксидазой хрена (HRP) (1:1000; S0001, *Affinity Biosciences*, Китай). Затем проводили хемилюминесцентную детекцию

https://www.vetpat.ru

белков. Для обнаружения хемилюминисценции использовали систему гель-документирования SH-Advance523 (*Shenhua Science Technology Co., Ltd.*, Китай).

Статистический анализ

Для статистической обработки и анализа полученных результатов использовали метод однофакторного дисперсионного анализа. Парное множественное сравнение проводили с помощью критерия Тьюки. Параметрические критерии использовались при соблюдении правил нормальности и однородности дисперсий, которые оценивали с помощью теста Шапиро-Уилка и Брауна-Форсайта, соответственно. Если гипотеза о нормальности и гомогенности дисперсий не подтверждалась, использовался непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Статистически значимая достоверность считалась при $p<0.05$. Для статистического анализа использовался программный пакет *SigmaPlot* версии 12.5 (*Systat Software, Inc.*, США).

Результаты

В результате иммунофлуоресцентной микроскопии было продемонстрировано, что каспаза-3 имеет локализацию в нервных и глиальных клетках. Их нуклеоплазма была визуализирована с помощью флуорохрома Hoechst 33342. Также колокализационный анализ показал, что каспаза-3 совместно обнаруживается с NeuN, ядерным белком нейронов, и GFAP, маркером астроцитов (рис. 1 *a*).

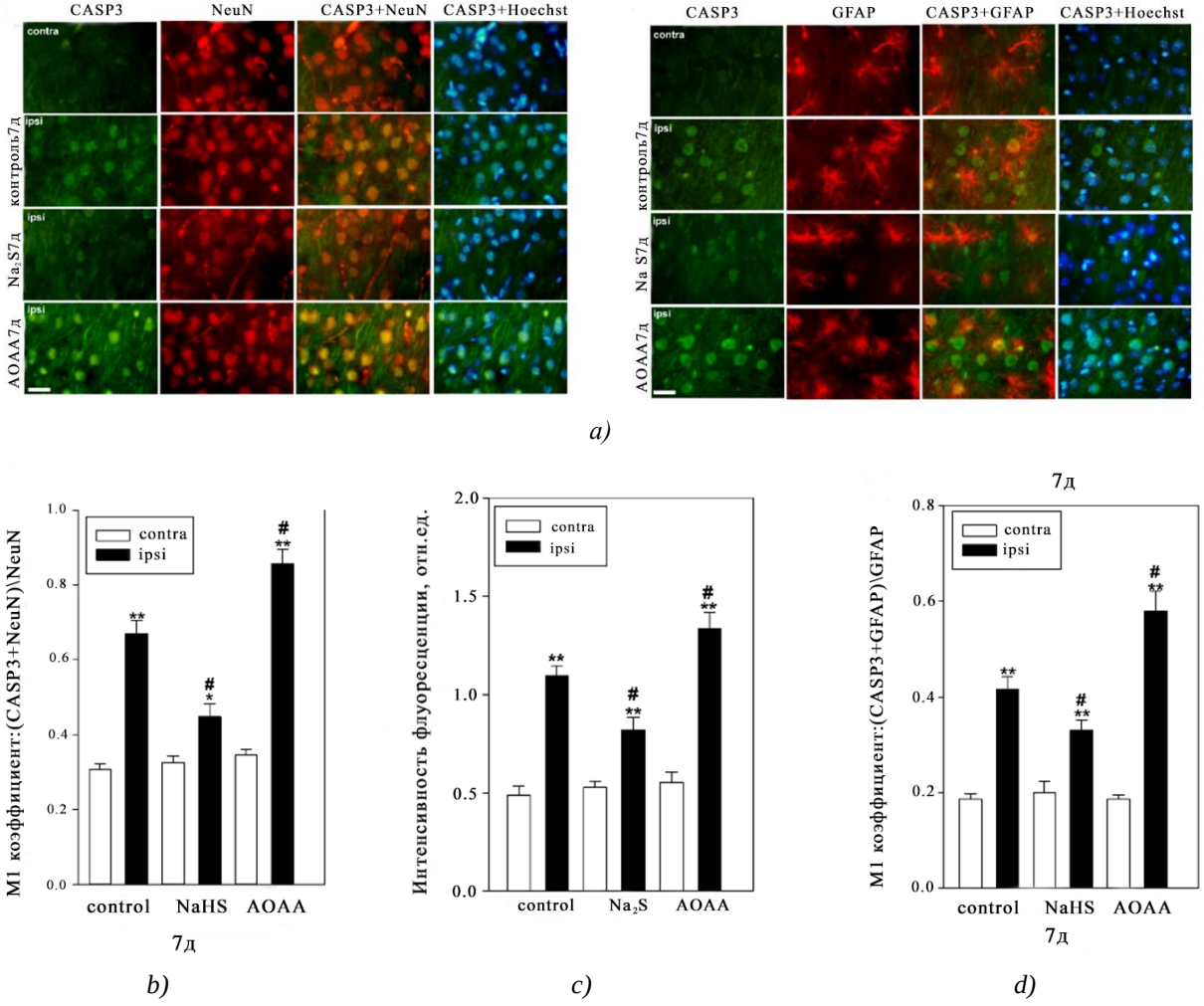

Рис. 1. Иммунофлуоресцентная микроскопия:
a — экспрессия каспазы-3 (Casp3, зеленая флуоресценция) в нейронах и астроцитах головного мозга мышей контрольной и экспериментальных групп через 7 суток после травмы. Масштабная линейка 20 мкм. NeuN — маркер ядер нейронов (красная флуоресценция); NeuN+Casp3 и Hoechst+Casp3 — колокализация. GFAP — маркер астроцитов (красная флуоресценция); GFAP+Casp3 и Hoechst+Casp3 — колокализация. Флуоресценция Hoechst — Hoechst 33342 (синяя флуоресценция), визуализирующий ядра всех клеток;
b — коэффициент M1 колокализации каспазы-3 и NeuN в контралатеральных и ипсилатеральных нейронах контрольной и экспериментальной групп через 7 суток после травмы;
c — зависимость средней интенсивности флуоресценции каспазы-3 в цитоплазме нервных клеток контралатеральной и ипсилатеральной коры контрольной и экспериментальных групп через 7 суток после травмы;
d — коэффициент M1 колокализации каспазы-3 и GFAP в астроцитах контралатеральной и ипсилатеральной коры контрольной и экспериментальной групп через 7 дней после ЧМТ. Contra — контралатеральная кора;
Ipsi — ипсилатеральная кора. One-wayANOVA. M±SEM. n=6

Примечание: **p<0.05, **p<0.01 — ипсилатеральная кора относительно контралатеральной коры одного животного; #p<0.05 — ипсилатеральная кора мышей экспериментальной группы по сравнению с ипсилатеральной корой мышей контрольной группы в течение одного периода времени после травмы

При этом экспрессия каспазы-3 в нейронах ипсилатеральной и контралатеральной коры мозга мышей контрольной и экспериментальных групп значительно отличается. Это подтверждают результаты коэффициента M1, отражающего степень колокализации NeuN с целевым белком, а именно с каспазой-3. В контралатеральной коре уровень каспазы-3 был незначительным во всех группах на протяжении всех временных интервалов после моделирования ЧМТ. Однако травматическое воздействие приводило к быстрому росту экспрессии каспазы-3 в нейронах поврежденной зоны мозга относительно контралатеральной области в 2,2 раза через 7 дней после ЧМТ ($p<0.01$). Использование Na_2S приводило к снижению уровня каспазы-3 на 32 % в ипсилатеральной коре относительно ипсилатерального полушария контрольной группы ($p<0.05$) (рис. 1 *b*).

Применение ингибитора CBS оказывало обратный эффект. Так через 7 суток после травмы значение коэффициента M1 каспазы-3 в поврежденных нейронах мозга животных, которым делали инъекцию AOAA, увеличился на 31 % ($p<0.05$) относительно поврежденных клеток контроля. Также экспрессия каспазы-3 увеличилась в 2,5 раза ($p<0.01$) в нервных клетках ипсилатерального полушария группы животных, которым делали инъекцию AOAA, относительно нейронов противоположного полушария этого же животного (рис. 1 *b*).

Анализ флуоресценции каспазы-3 в цитоплазме нейронов также показал, что уровень данного фермента увеличивается в поврежденных нервных клетках. Интенсивность флуоресценции в цитоплазме нейронов контрольной группы и экспериментальных животных, которым вводили Na_2S и AOAA, увеличивалась в 2,7 раза ($p<0.01$), на 56 % ($p<0.01$), и в 2,4 раза ($p<0.01$) относительно контралатеральной коры, соответственно. При этом уровень каспазы-3 уменьшался в ипсилатеральной коре животных, которым вводили Na_2S, и увеличивался в группе, которой вводили AOAA, относительно ипсилатеральной коры контроля на 26 % ($p<0.05$) и 21 % ($p<0.05$) через 7 дней после ЧМТ, соответственно (рис. 1 *c*).

Далее мы исследовали уровень каспазы-3 в астроцитах, которые идентифицировали с помощью специфического маркера GFAP. С помощью анализа колокализации нам удалось установить, что каспаза-3 экспрессируется в этом типе глиальных клеток после ЧМТ. Кроме этого, донор Na_2S и ингибитор AOAA оказывали противоположные эффекты на динамику экспрессии каспазы-3 в астроцитах после ЧМТ (рис. 1 *d*). Так было показано, что уровень данного фермента увеличивается в ипсилатеральной коре контрольной и экспериментальных групп, которым вводили Na_2S и AOAA, относительно контралатеральной коры в 2,2 раза ($p<0.01$), 65 % ($p<0.01$), и в 3 раза ($p<0.01$), соответственно. Также уровень каспазы-3 уменьшался в ипсилатеральной коре животных, которым вводили Na_2S, и увеличивался в группе, которой вводили AOAA, относительно ипсилатеральной коры контроля на 19 % ($p<0.05$) и 41 % ($p<0.05$) через 7 дней после ЧМТ, соответственно (рис. 1 *c*).

Данные флуоресцентной микроскопии подтверждают результаты, полученные в ходе вестерн-блот анализа общей фракции нервной ткани головного мозга контрольной и экспериментальных групп, которым вводили Na_2S и AOAA (рис. 2).

Было показано, что экспрессия каспазы-3 через 7 дней после ЧМТ увеличивается в ипсилатеральной коре мозга животных контрольной и экспериментальных групп, которым вводили Na_2S и AOAA, относительно контралатеральной коры в 2 раза ($p<0.001$), 36 % ($p<0.05$), и практически в 2,6 раза ($p<0.001$), соответственно. При этом экспрессия каспазы-3 в ипсилатеральной коре животных, которым вводили Na_2S и AOAA, относительно ипсилатеральной коры контроля уменьшалась на 24 % ($p<0.05$) и увеличивалась на 44 % ($p<0.05$), соответственно (рис. 2).

Обобщая полученные результаты, можно заключить, что иммунофлуоресцентная микроскопия показала, что каспаза-3 колокализуется с маркерами нейрональных ядер NeuN и астроцитов GFAP в нейронах и глиальных клетках. В контрольной и экспериментальных группах наблюдались различия в экспрессии каспазы-3 между ипсилатеральной (поврежденной) и контралатеральной (неповрежденной) корой мозга. Травма приводила к значительному увеличению экспрессии каспазы-3 в нейронах и глиальных клетках поврежденной области через 7 дней после ЧМТ, что указывало на активацию апоптоза.

Использование донора Na_2S снижало уровень каспазы-3 в нейронах ипсилатеральной коры, а ингибитор AOAA вызывал противоположный эффект, увеличивая экспрессию каспазы-3. Аналогичные результаты были получены при изучении каспазы-3 в астроцитах, где наблюдалась повышенная экспрессия в группе с AOAA и пониженная в группе с Na_2S.

Вестерн-блот анализ общей фракции нервной ткани головного мозга контрольной и экспериментальных групп подтвердил результаты иммунофлуоресцентной микроскопии. Введение Na_2S снижало экспрессию каспазы-3 в поврежденной области, тогда как AOAA способствовало её увеличению. Эти данные свидетельствуют о важной роли H_2S в регуляции апоптоза в нейронах и глиальных клетках после ЧМТ.

https://www.vetpat.ru

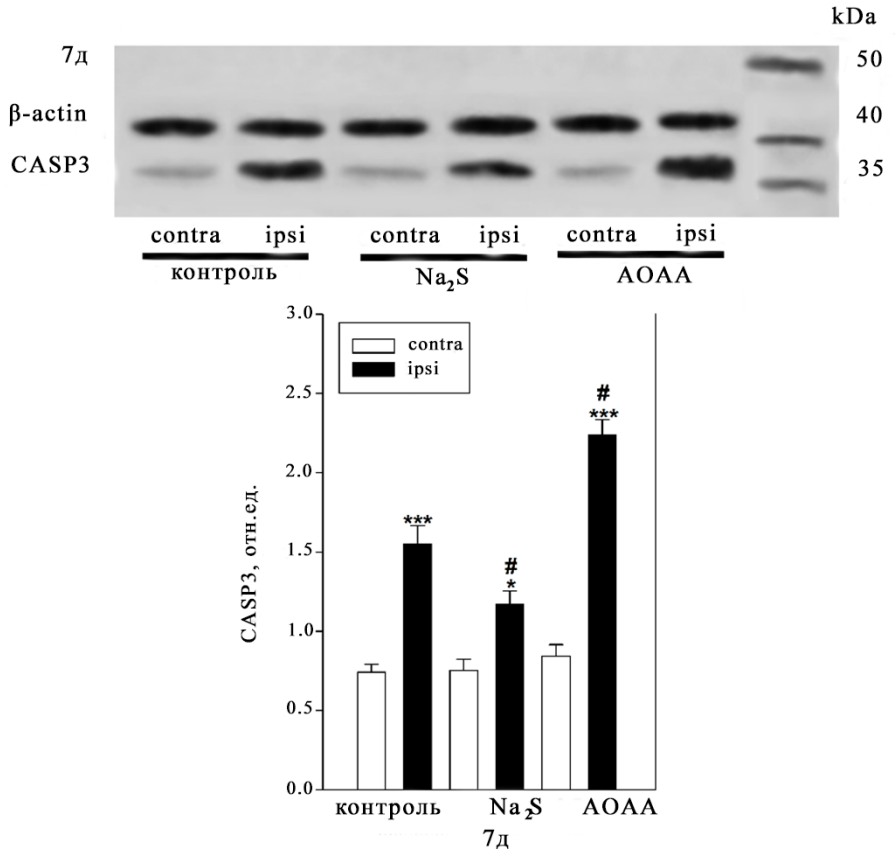

Рис. 2. Вестерн-блот. Экспрессия каспазы-3 в контралатеральной и ипсилатеральной коре контрольной и экспериментальных групп через 7 суток после травмы. One-way ANOVA. M±SEM. n=6

Примечание: *p<0.05, ***p<0.001 — ипсилатеральная кора относительно контралатеральной коры одного животного; #p<0.05 — ипсилатеральная кора экспериментальной группы по сравнению с ипсилатеральной корой контрольной группы в течение одного периода времени после травмы

Обсуждение

На сегодняшний день известно, что H_2S может выступать в качестве мощного регулятора процесса апоптоза при нейротравмах. H_2S-зависимые механизмы регулирования клеточной гибели исследовались на многих экспериментальных моделях с использованием разных доноров H_2S и ингибиторов ферментов, ответственных за синтез H_2S. Однако роль H_2S-зависимых сигнальных механизмов в регулировании экспрессии и локализации каспазы-3 в нейронах и глиальных клетках при ЧМТ недостаточно изучены.

В нашем исследовании было показано, что H_2S является важным звеном в контроле уровня каспазы-3 в клетках головного мозга в условиях индуцированной механической травмы, моделирующей ЧМТ. Интенсивность клеточной гибели при вторичном повреждении, вызванном ЧМТ, напрямую коррелирует с уровнем проапоптотических белков. Каспаза-3 является одним из ключевых белков апоптоза. Увеличение уровня данного протеолитического фермента свидетельствует об инициации процессов, ведущих к клеточной гибели. Примененные нами быстрый донор сероводорода Na_2S и классический ингибитор ключевого фермента синтеза H_2S в нервной ткани AOAA оказывали противоположные эффекты на экспрессию данного белка. Изначальный уровень каспазы-3 в неповрежденных нейронах и глиальных клетках головного мозга был низким. Однако через 7 дней после ЧМТ уровень каспазы-3 значительно увеличивался, особенно в нейронах, а также глиальных клетках. Использование Na_2S позволяло снизить экспрессию данного фермента. Обратный эффект наблюдался в условиях ингибирования CBS с помощью AOAA.

H_2S регулирует уровень каспазы-3 через различные молекулярные механизмы, многие из которых связаны с его способностью влиять на антиапоптотические и антиоксидантные системы клеток. Одним из ключевых путей является повышение экспрессии белков семейства Bcl-2 [14], которые препятствуют активации каспаз, включая каспазу-3 [15]. Bcl-2 взаимодействует с проапоптотическими белками, такими как Bax и Bak, и предотвращает высвобождение цитохрома с из митохондрий. Это важный этап в процессе апоптоза, так как Cyt с участвует в формировании апоптосомного комплекса с Apaf-1 [16], который активирует каспазы и инициирует клеточную гибель. H_2S, повышая уровень Bcl-2, стабилизирует митохондриальные мембраны и препятствует апоптозу.

Кроме того, H_2S действует как мощный антиоксидант, эффективно снижая уровень активных форм кислорода (АФК), которые играют важную роль в индукции апоптоза через активацию каспаз [4, 5, 17, 18]. Повышение уровня АФК вызывает повреждение митохондрий, что ведет к активации каспаз и последующей гибели клеток. Однако H_2S, обладая восстановительными свойствами, может напрямую нейтрализовать АФК, снижая их окислительный потенциал. Это уменьшает стресс на клеточные структуры, в том числе на митохондрии, и препятствует запуску каскада апоптоза. Более того, H_2S может активировать ряд антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутазы и каталазы, защищая клетки от избыточного уровня АФК [4, 19].

H_2S также способен напрямую взаимодействовать с ферментом каспазой-3. Важно отметить, что в составе каспазы-3 содержится критически важный остаток цистеина, который может быть мишенью для модификации через персульфидирование — процесс, при котором H_2S присоединяет серу к тиоловой группе цистеина. Персульфидирование остатка цистеина 163 в активном центре каспазы-3 приводит к ингибированию её протеолитической активности, что предотвращает расщепление субстратов каспазы-3 и, соответственно, замедляет или останавливает апоптоз [20]. Это показывает, что H_2S может оказывать двойное действие на апоптоз: как опосредованно — через регуляцию антиапоптотических и антиоксидантных путей, — так и напрямую, ингибируя активацию каспаз.

Дополнительно H_2S может модулировать другие сигнальные пути, связанные с клеточной гибелью. Например, он может активировать сигнальный путь Nrf2 (ядерный фактор эритроидного 2-го типа), который является ключевым регулятором антиоксидантной защиты клеток. Nrf2 при активации запускает транскрипцию множества генов, отвечающих за антиоксидантную и цитопротекторную функции, тем самым снижая уровень оксидативного стресса и защищая клетки от апоптотического повреждения [21, 22].

Также следует отметить, что H_2S может взаимодействовать с другими газотрансмиттерами, такими как оксид азота (NO) и угарный газ (CO), образуя комплексные сигнальные сети, которые регулируют клеточную выживаемость [23]. Синергетическое или антагонистическое взаимодействие H_2S с NO и CO может оказывать влияние на различные этапы апоптоза, включая активацию или ингибирование каспаз.

Таким образом, в нашем исследовании мы детально рассмотрели экспрессию и локализацию каспазы-3 в нейронах и астроцитах головного мозга при ЧМТ. Полученные в ходе исследования результаты носят как фундаментальное, так и практическое значение. Данные о роли H_2S в регуляции ключевого проапоптотического белка каспазы-3 расширяют представления о внутриклеточных сигнальных процессах выживания и гибели клеток нервной системы, а AOAA и Na_2S могут лечь в основу разработки клинически эффективных нейропротекторных препаратов.

Список литературы/References

1. Maas AIR, Menon DK, Manley GT, Abrams M, Åkerlund C, Andelic N, et al. Traumatic Brain Injury: Progress and Challenges in Prevention, Clinical Care, and Research. *Lancet Neurology*. 2022;21(12):1004–1060. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00309-X

2. Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic Brain Injury: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Medical Management. *Medical Clinics of North America.* 2020;104(2):213–238. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.11.001

3. Ladak AA, Enam SA, Ibrahim MT. A Review of the Molecular Mechanisms of Traumatic Brain Injury. *World Neurosurgery.* 2019;131:126–132. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.07.039

4. Rodkin S, Nwosu C, Sannikov A, Raevskaya M, Tushev A, Vasilieva I, et al. The Role of Hydrogen Sulfide in Regulation of Cell Death Following Neurotrauma and Related Neurodegenerative and Psychiatric Diseases. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(13):10742. https://doi.org/10.3390/ijms241310742

5. Rodkin S, Nwosu C, Sannikov A, Tyurin A, Chulkov VS, Raevskaya M, et al. The Role of Gasotransmitter-Dependent Signaling Mechanisms in Apoptotic Cell Death in Cardiovascular, Rheumatic, Kidney, and Neurodegenerative Diseases and Mental Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(7):6014. https://doi.org/10.3390/ijms24076014

6. Sun J, Li X, Gu X, Du H, Zhang G, Wu J, et al. Neuroprotective Effect of Hydrogen Sulfide against Glutamate-Induced Oxidative Stress Is Mediated via the p53/Glutaminase 2 Pathway after Traumatic Brain Injury. *Aging*. 2021;13(5):7180–7189. https://doi.org/10.18632/aging.202575

7. Zhang J, Zhang S, Shan H, Zhang M. Biologic Effect of Hydrogen Sulfide and Its Role in Traumatic Brain Injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2020;2020(1):7301615. https://doi.org/10.1155/2020/7301615

8. Chen D, Fang Y-L, Zhang L-L, Niu X-Y, Sun X-R, Niu X-Z, et al. Hydrogen Sulfide Ameliorates Isoflurane-Induced Cognitive Impairment in Mice: Implication of Caspase-3 Activation. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2020;19(4):773–780. https://doi.org/10.4314/tjpr.v19i4.14

https://www.vetpat.ru

9. Yang G, Sun X, Wang R. Hydrogen Sulfide-Induced Apoptosis of Human Aorta Smooth Muscle Cells via the Activation of Mitogen-Activated Protein Kinases and Caspase-3. *FASEB Journal*. 2004;18(14):1782–1784. https://doi.org/10.1096/fj.04-2279fje

10. Kobayashi C, Yaegaki K, Calenic B, Ishkitiev N, Imai T, Ii H, et al. Hydrogen Sulfide Causes Apoptosis in Human Pulp Stem Cells. *Journal of Endodontics*. 2011;37(4):479–484. https://doi.org/10.1016/j.joen.2011.01.017

11. Ryazantseva NV, Novitsky VV, Starikova EG, Kleptsova LA, Jakushina VD, Kaigorodova EV. Role of Hydrogen Sulfide in the Regulation of Cell Apoptosis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2011;151:702–704. https://doi.org/10.1007/s10517-011-1420-y

12. Rodkin S, Nwosu C, Raevskaya M, Khanukaev M, Bekova K, Vasilieva I, et al. The Role of Hydrogen Sulfide in the Localization and Expression of p53 and Cell Death in the Nervous Tissue in Traumatic Brain Injury and Axotomy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(21):15708. https://doi.org/10.3390/ijms242115708

13. Fletcher PA, Scriven DRL, Schulson MN, Moore EDW. Multi-Image Colocalization and Its Statistical Significance. *Biophysical Journal.* 2010;99(6):1996–2005. https://doi.org/10.1016/j.bpj.2010.07.006

14. Zhang L-M, Jiang C-X, Liu D-W. Hydrogen Sulfide Attenuates Neuronal Injury Induced by Vascular Dementia Via Inhibiting Apoptosis in Rats. *Neurochemical Research.* 2009;34:1984–1992. https://doi.org/10.1007/s11064-009-0006-9

15. Mooney SM, Miller MW. Expression of Bcl-2, Bax, and Caspase-3 in the Brain of the Developing Rat. *Developmental Brain Research.* 2000;123(2):103–117. https://doi.org/10.1016/S0165-3806(00)00081-X

16. Alam M, Alam S, Shamsi A, Adnan M, Elasbali AM, Al-Soud WA, et al. Bax/Bcl-2 Cascade Is Regulated by the EGFR Pathway: Therapeutic Targeting of Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Oncology.* 2022;12:869672. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.869672

17. Luo Y, Yang X, Zhao S, Wei C, Yin Y, Liu T, et al. Hydrogen Sulfide Prevents OGD/R-Induced Apoptosis via Improving Mitochondrial Dysfunction and Suppressing an ROS-Mediated Caspase-3 Pathway in Cortical Neurons. *Neurochemistry International.* 2013;63(8):826–831. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.06.004

18. Thayyullathil F, Chathoth S, Hago A, Patel M, Galadari S. Rapid Reactive Oxygen Species (ROS) Generation Induced by Curcumin Leads to Caspase-Dependent and -Independent Apoptosis in L929 Cells. *Free Radical Biology and Medicine.* 2008;45(10):1403–1412. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.08.014

19. Rodkin SV, Nwosu CD. Role of Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide in Neuronal and Glial Cell Death in Neurodegenerative Processes. *Biologičeskie membrany.* 2023;40(5):306–327. https://doi.org/10.31857/S0233475523050067

20. Ye X, Li Y, Lv B, Qiu B, Zhang S, Peng H, et al.. Endogenous Hydrogen Sulfide Persulfidates Caspase-3 at Cysteine 163 to Inhibit Doxorubicin-Induced Cardiomyocyte Apoptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;(1):6153772. https://doi.org/10.1155/2022/6153772

21. Corsello T, Komaravelli N, Casola A. Role of Hydrogen Sulfide in NRF2- and Sirtuin-Dependent Maintenance of Cellular Redox Balance. *Antioxidants*. 2018;7(10):129. https://doi.org/10.3390/antiox7100129

22. Yang G, Zhao K, Ju Y, Mani S, Cao Q, Puukila S, et al. Hydrogen Sulfide Protects Against Cellular Senescence via S-Sulfhydration of Keap1 and Activation of Nrf2. *Antioxidants and Redox Signaling*. 2013;18(15):1906–1919. https://doi.org/10.1089/ars.2012.4645

23. Huang Y-Q, Jin H-F, Zhang H, Tang C-S, Du J-B. Interaction among Hydrogen Sulfide and Other Gasotransmitters in Mammalian Physiology and Pathophysiology. In: Zhu YC. (Ed.) *Advances in Hydrogen Sulfide Biology. Advances in Experimental Medicine and Biology*. *Vol 1315.* Singapore: Springer; 2021. P. 205–236. https://doi.org/10.1007/978-981-16-0991-6_9

Об авторах:

Станислав Владимирович Родькин, кандидат биологических наук, доцент кафедры биоинженерии, заведующий лабораторией медицинских цифровых изображений на основе базисной модели Донского государственного технического университета (344003, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пл. Гагарина, д. 1), SPIN-код, ORCID, rodkin_stas@mail.ru

Кириченко Евгения Юрьевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биоинженерии Донского государственного технического университета (344003, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пл. Гагарина, д. 1), SPIN-код, ORCID, kiriche.evgeniya@yandex.ru

Заявленный вклад авторов:

С.В. Родькин: формирование основной концепции, цели и задач исследования, проведение лабораторных исследований, анализ полученных результатов, написание рукописи.

Е.Ю. Кириченко: анализ полученных результатов, валидация, написание рукописи.

Конфликт интересов: **авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

В*се авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.*

About the Authors:

Stanislav V. Rodkin, Cand.Sci. (Biology), Associate Professor of the Bioengineering Department, Head of the Laboratory "Digital Medical Imaging Using the Basic Model", Don State Technical University (1, Gagarin Sq., Rostov-on-Don, 344003, Russian Federation), SPIN-code, ORCID, rodkin_stas@mail.ru

Evgeniya Yu. Kirichenko, Dr.Sci.(Biology), Professor, Head of the Bioengineering Department, Don State Technical University (1, Gagarin Sq., Rostov-on-Don, 344003, Russian Federation), SPIN-code, ORCID, kiriche.evgeniya@yandex.ru

Claimed Contributorship:

SV Rodkin: formulating the main concept, aim and objectives of the research, conducting laboratory experiments, analysis of the obtained results, writing the manuscript.

EYu Kirichenko: analysis of the obtained results and validation thereof, writing the manuscript.

Conflict of Interest Statement: **the authors declare no conflict of interest.**

All authors have read and approved the final manuscript.

Поступила в редакцию / Received 15.02.2025
Поступила после рецензирования / Reviewed 13.03.2025
Принята к публикации / Accepted 19.03.2025

https://www.vetpat.ru

ПАТОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ, МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ, ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

ANIMAL PATHOLOGY, MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY, PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

УДК 612.171.1;612.14;616.12-008.3-073.96;615.076.9
https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-2-29-42

Оригинальное эмпирическое исследование

Основные показатели функционирования сердечно-сосудистой системы лабораторных кроликов

Е.В. Симонова ✉, **К.Т. Султанова**, **А.Ю. Бородина**, **Е.В. Мазукина**
Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», г.п. Кузьмоловский, Всеволожский район, Ленинградская обл., Российская Федерация
✉ simonova.ev@doclinika.ru

EDN: INMCMS

Аннотация

Введение. Предпочтительными тест-системами в ходе оценки влияния разрабатываемых лекарственных препаратов на сердечно-сосудистую систему являются кролики, хорьки, собаки, карликовые свиньи и обезьяны. Сердце данных видов имеет сходство с сердцем человека в частоте сердечных сокращений и распределении сердечных ионных каналов. Данная работа сфокусирована на кроликах как одном из наиболее широко задействованных в доклинических исследованиях виде, при этом в открытых источниках практически не встречаются результаты измерений на достаточной выборке интактных животных. Таким образом, целью исследования было определение особенностей электрокардиограммы и референтных интервалов основных показателей сердечно-сосудистой системы и артериального давления у половозрелых лабораторных кроликов разных пород, возраста и пола, и сравнение полученных данных с литературными источниками.

Материалы и методы. Исследование проведено в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (Ленинградская область) в период с 2019 по 2024 гг. Проанализированы 597 электрокардиограмм и 863 значения систолического и диастолического артериального давления кроликов различных пород и пола в возрасте от 4 до 8 месяцев и рассчитаны их референтные интервалы. Для нивелирования возможной вариативности параметров, обусловленной стрессом и двигательной активностью животных, при проведении физиологических исследований применяли анестезию: внутримышечно или внутривенно препарат, содержащий тилетамин и золазепам (5 мг/кг), в комбинации с ксилазина гидрохлоридом (1–2 мг/кг). Данные получены при регистрации фоновых значений у всех кроликов в эксперименте (до введения исследуемых препаратов), а также у кроликов, находившихся в контрольных и интактных группах. Расчет референтных интервалов проводился непараметрическим (количество значений больше 120) или робастным методом (количество значений менее 120).

Результаты исследования. При изучении электрокардиограммы кроликов наибольшая вариативность отмечена у зубца P, также часто наблюдали отсутствие одного из зубцов Q, S, T в одном или двух отведениях и интервалов S-T и T-P. Значительных различий, рассчитанных референтных интервалов по оцениваемым показателям при сравнении между породами и диапазонами массы тела кроликов, не обнаружено. При сравнении с литературными источниками параметры электрокардиограммы преимущественно попадают в полученные референтные интервалы, за исключением интервала QRS. Полученные интервалы показателей артериального давления в состоянии наркотизации значительно ниже представленных в литературе значений у животных в сознании.

Обсуждение и заключение. Рассчитанные референтные интервалы большинства параметров электрокардиограммы кроликов различных пород сопоставимы с данными литературы и не имеют значительных колебаний в зависимости от возраста, массы и пола. Полученные референтные интервалы и описанные особенности электрокардиограммы кроликов могут быть использованы при анализе и интерпретации данных, полученных в доклинических исследованиях.

Ключевые слова: референтные интервалы, кролики, фармакологическая безопасность, артериальное давление (АД), электрокардиограмма (ЭКГ), сердечно-сосудистая система (ССС)

© Симонова Е.В., Султанова К.Т., Бородина А.Ю., Мазукина Е.В., 2025

Декларация о соблюдении принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей: авторы заявляют, что все проведенные исследования соответствовали принципам конвенции и правилам надлежащей лабораторной практики.

Для цитирования. Симонова Е.В., Султанова К.Т., Бородина А.Ю., Мазукина Е.В. Основные показатели функционирования сердечно-сосудистой системы лабораторных кроликов. *Ветеринарная патология.* 2025;24(2):29–42. https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-2-29-42

Original Empirical Research

Main Indices of Laboratory Rabbit Cardiovascular System

Elizaveta V. Simonova ✉, Kira T. Sultanova, Antonina Yu. Borodina, Elizaveta V. Mazukina
Joint Stock Company "Research-and-Manufacturing Company "Home of Pharmacy", Kuzmolovsky Urban-Type Settlement, Vsevolozhsky District, Leningrad Region, Russian Federation
✉ simonova.ev@doclinika.ru

Abstract

Introduction. Rabbits, ferrets, dogs, miniature pigs and monkeys are considered to be the preferable test systems for assessing the efficacy of the developed medicinal products for the cardiovascular system. The heart rate and distribution of cardiac ion channels in the heart of these species is similar to that in the human heart. The present work focuses on rabbits as they are one of the most widely used species in preclinical research, however, the results of measurements carried out on a sufficient sample of intact animals can hardly be found in the open sources. Thus, the aim of the study is to determine the features of the electrocardiogram and to establish the reference intervals of the key cardiovascular indices as well as of the blood pressure in the sexually mature laboratory rabbits of different breeds, ages and sexes, and to compare the obtained data with that in the literature sources.

Materials and Methods. The study was conducted at JSC "Research-and-Manufacturing Company "Home of Pharmacy" (Leningrad Region) in the period from 2019 to 2024. 597 electrocardiograms and 863 values of systolic and diastolic blood pressure in rabbits of various breeds and sexes aged 4 to 8 months were analysed and reference intervals for them were calculated. To minimise possible variability of parameters caused by stress and motor activity of animals, they were anesthetized during physiological studies with a drug containing tiletamine and zolazepam (5 mg / kg) in combination with xylazine hydrochloride (1–2 mg / kg) administered intramuscularly or intravenously. The data were retrieved by recording the background values in all rabbits in the experiment (before administering the studied medicinal products), as well as in rabbits in the control and intact groups. Reference intervals were calculated using a nonparametric (number of values more than 120) or robust (number of values less than 120) methods.

Results. When studying the electrocardiograms of rabbits, the highest variability was noted in the P wave. Also, the absence of one of the Q, S, T waves in one or two leads and absence of S-T and T-P intervals were frequently observed. When comparing rabbit breeds and body weight ranges, no significant differences were found in the calculated reference intervals of the indices assessed. When comparing to the literature sources, the electrocardiogram parameters mainly matched the obtained reference intervals, except for the QRS interval. The obtained intervals of blood pressure indices in the state of anaesthesia were significantly lower than the values presented in the literature for the awaken animals.

Discussion and Conclusion. The calculated reference intervals of the most of electrocardiogram parameters in different rabbit breeds are comparable to the data available in literature and do not significantly vary in relation to age, weight and sex. The obtained reference intervals and the described features of the electrocardiogram of rabbits can be used in the analysis and interpretation of data received during preclinical research.

Keywords: reference intervals, rabbits, pharmacological safety, blood pressure (BP), electrocardiogram (ECG), cardiovascular system (CVS)

Declaration of Compliance with the Principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes: the authors declare that all research was conducted in compliance with the principles of Good Laboratory Practice.

For Citation. Simonova EV, Sultanova KT, Borodina AYu, Mazukina EV. Main Indices of Laboratory Rabbit Cardiovascular System. *Russian Journal of Veterinary Pathology.* 2025;24(2):29–42. https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-2-29-42

Введение. Электрофизиологические исследования являются важным инструментом для оценки функционирования сердечно-сосудистой системы (ССС). Будучи неотъемлемой частью процесса изучения фармакологической безопасности новых лекарственных препаратов, эти исследования помогают оценить фармакологическую активность потенциальных терапевтических средств. Наиболее часто используемыми видами животных в экспериментальной электрофизиологии сердца являются мыши, морские свинки, крысы, карликовые свиньи, хорьки, кролики, собаки и обезьяны. Электрокардиограмма (ЭКГ) мышей и крыс демонстрирует существенные различия с человеческой, в том числе в процессе образования импульсов сердца, в связи с чем механизмы аритмии могут отличаться от таковых у людей. Кроме того, малые размеры сердца грызунов затрудняют хирургические вмешательства на этом органе и препятствуют их использованию для тестирования сердечных устройств, таких как протезы клапанов или кардиостимуляторы [1]. Кролики, хорьки, собаки и карликовые свиньи демонстрируют сходство распределения сердечных ионных каналов с сердцем человека, поэтому подходят для изучения реполяризации желудочков или про- и антиаритмических эффектов лекарственных средств[3] [2, 3]. В то же время размер и схожие с человеком процесс образования импульсов сердца и метаболизм липопротеинов привели к широкому использованию лабораторных кроликов в качестве тест-систем для изучения сердечно-сосудистых заболеваний человека [4–6]. В настоящее время лабораторных кроликов часто используют для изучения генетических кардиомиопатий человека и синдрома удлиненного интервала QT [7], а также механизмов нарушения проводимости сердца и аритмий [1, 8].

Следует отметить, что одним из необходимых подходов исследования ССС является способность лекарственного препарата замедлять реполяризацию желудочков (удлинять интервал QT)[4]. В прошлом было замечено, что некоторые лекарственные средства могут приводить к тяжелым жизнеугрожающим аритмиям (например, пируэтной тахикардии), которые могут заканчиваться летальным исходом. В частности, такие свойства были обнаружены у цизаприда и терфенадина, которые из-за этого были выведены с рынка. Оценка влияния лекарственных препаратов на реполяризацию желудочков сердца и аритмогенный риск являются предметом активного изучения на доклиническом и клиническом этапе разработки лекарственных препаратов[5].

Определение показателей ССС наиболее часто проводится при определении профиля фармакологической безопасности, где лабораторных кроликов используют как второй вид животных (негрызуны)[6] [9]. В открытом доступе можно обнаружить средние значения или интервалы значений показателей ЭКГ, в том числе частоту сердечных сокращений (ЧСС), и артериального давления (АД), полученные у небольшого количества кроликов контрольной группы, а также у домашних кроликов. Однако в открытых источниках практически нет сводных данных референтных значений параметров ССС по разным породам кроликов, также крайне скудно представлены изменения, встречаемые при записи ЭКГ здорового кролика.

Цель работы — определить особенности ЭКГ и референтные интервалы основных показателей ССС (ЭКГ и АД) у половозрелых лабораторных кроликов разных пород, возраста и пола, а затем сравнить полученные данные с литературными источниками.

Материалы и методы. Все исследования были проведены в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (Ленинградская область) в период с 2019 по 2024 гг. и соответствовали принципам Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей[7], и правилам надлежащей лабораторной практики[8]. Для изучения влияния препаратов на сердечно-сосудистую систему оценивали: артериальное давление, частоту сердечных сокращений и электрокардиограмму; также проводили обзор данных, полученных *in vivo*, *in vitro* и/или *ex vivo*, включая методы оценки нарушений реполяризации и проведения в

[3] *О руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения*. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 18 от 27 октября 2020 г. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/7f5/a2kjnu4hopvymlaefwp0caw97k3nv2us/err_30102020_18_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

[4] *S7B Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)*. ICH; 2005. URL: https://www.fda.gov/media/72043/download (accessed: 02.06.2025).

[5] *О руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения*. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 18 от 27 октября 2020 г. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/7f5/a2kjnu4hopvymlaefwp0caw97k3nv2us/err_30102020_18_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

[6] *Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов*. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии № 202 от 26 ноября 2019 г. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/072/nzmd6i2fwbj90ndkm4riswwcz9ecgsa2/clcd_29112019_202_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

[7] *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes*. *ETS No.123*. Strasbourg: Council of Europe; 1986. URL: https://clck.ru/3MeTdd (дата обращения: 02.06.2025).

[8] *О руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований*. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 33 от 14.11.2023. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/46d/ccxcn6996c79u3xvgecp05qhx5g5e692/err_20112023_33_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

миокарде[9,10,11,12,13,14]. Данные для расчета референтных интервалов АД и параметров ЭКГ были получены при регистрации фоновых значений у всех кроликов в эксперименте (до введения исследуемых препаратов), а также у кроликов, находившихся в контрольных и интактных группах.

Регламентирующие документы по проведению доклинических исследований описывают основной набор исследований фармакологической безопасности, целью которого является изучение влияния исследуемого вещества на жизненно важные функции организма человека (сердечно-сосудистую, центральную нервную и дыхательную системы)[15,16,17,18,19]. Данные исследования проводились до начала клинической разработки в соответствии с принципами, изложенными в руководствах ICH S7A и S7B[20,21]. При необходимости дополнительные и последующие исследования фармакологической безопасности могут быть проведены на поздних стадиях клинической разработки[15].

В свою очередь, дополнительные исследования ССС направлены на более глубокое понимание полученных результатов жизненно важных функций, например: измерение сердечного выброса, сократимости желудочков, сопротивляемости сосудов[22,23,24]. Для оценки дополнительных параметров в качестве уточняющего исследования в основном рассматривают проведение эхокардиографии [10, 11].

Во всех проведенных экспериментах использовали кроликов пород советская шиншилла, белый великан и новозеландская в возрасте от 4 до 8 месяцев, предоставленных питомниками, имеющими необходимую ветеринарно-сопроводительную документацию. Животных содержали в одинаковых стандартных условиях: температура воздуха 15–22 °С, относительная влажность > 45 %, 12-часовой световой день. Были использованы небеременные и нерожавшие самки. Кролики содержались индивидуально или попарно (один

[9] *S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals. Guidance for Industry U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).* ICH; 2001. URL: https://www.fda.gov/media/72033/download (accessed: 02.06.2025) / ГОСТ Р 56700–2015. *Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические фармакологические исследования безопасности.* URL: https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293758/4293758370.pdf (дата обращения: 02.06.2025)

[10] ГОСТ Р 56701–2015. *Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств.* URL: https://clck.ru/3MeU4u (дата обращения: 02.06.2025).

[11] *S7B Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).* ICH; 2005. URL: https://www.fda.gov/media/72043/download (accessed: 02.06.2025).

[12] *О руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения.* Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 18 от 27 октября 2020 г. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/7f5/a2kjnu4hopvymlaefwp0caw97k3nv2us/err_30102020_18_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

[13] *Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов.* Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии № 202 от 26 ноября 2019 г. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/072/nzmd6i2fwbj90ndkm4riswwcz9ecgsa2/clcd_29112019_202_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

[14] *О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.* Решение Совета Евразийской Экономической Комиссии № 78 от 03 ноября 2016 г. (с изменениями на 29 мая 2024 года). URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/cf0/9pi8f6zal9za9xhhcz1lt5aq6nxd7gvi/cncd_21112016_78_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

[15] ГОСТ Р 56701–2015. *Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств.* URL: https://clck.ru/3MeU4u (дата обращения: 02.06.2025).

[16] *О руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения.* Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 18 от 27 октября 2020 г. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/7f5/a2kjnu4hopvymlaefwp0caw97k3nv2us/err_30102020_18_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

[17] *Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов.* Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии № 202 от 26 ноября 2019 г. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/072/nzmd6i2fwbj90ndkm4riswwcz9ecgsa2/clcd_29112019_202_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

[18] *Об обращении лекарственных средств.* Федеральный закон № 61 ФЗ от 12.04.2010 г. (редакция, действующая с 01 апреля 2024 года) https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2025/4/7/1744053375.88887-1-3771747.pdf?ysclid=mc34cwsi54623589355

[19] *О руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований.* Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 33 от 14.11.2023. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/46d/ccxcn6996c79u3xvgecp05qhx5g5e692/err_20112023_33_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

[20] *S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals. Guidance for Industry U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).* ICH; 2001. URL: https://www.fda.gov/media/72033/download (accessed: 02.06.2025) / ГОСТ Р 56700-2015. Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические фармакологические исследования безопасности URL: https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293758/4293758370.pdf (дата обращения: 02.06.2025)

[21] *S7B Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).* ICH; 2005. URL: https://www.fda.gov/media/72043/download (accessed: 02.06.2025).

[22] *S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals. Guidance for Industry U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).* ICH; 2001. URL: https://www.fda.gov/media/72033/download (accessed: 02.06.2025) / ГОСТ Р 56700–2015. *Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические фармакологические исследования безопасности.* URL: https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293758/4293758370.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

[23] ГОСТ Р 56701–2015. *Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств.* URL: https://clck.ru/3MeU4u (дата обращения: 02.06.2025).

[24] *О руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения.* Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 18 от 27 октября 2020 г. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/7f5/a2kjnu4hopvymlaefwp0caw97k3nv2us/err_30102020_18_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

https://www.vetpat.ru

пол) в стандартных пластиковых клетках на древесном подстиле, а также группами не более 5 особей одного пола в изолированных боксах, со съемным панельным полом. Площадь пола клетки содержания на одно животное соответствовала Руководству по содержанию и использованию лабораторных животных[25]. Доступ к воде не ограничивали на протяжении всего срока каждого эксперимента. Кормление животных проводили два раза в день, утром и вечером, в соответствии с Директивой 2010/63/EU[26] и Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных[27]. В качестве корма использовали комбикорм для грызунов, приготовленный в соответствии с требованиями ГОСТ 34566–2019[28].

Несмотря на то, что предпочтительнее при проведении физиологических исследований использовать бодрствующих животных, допускается применение анестезии для нивелирования возможной вариативности параметров, обусловленной стрессом, двигательной активностью животных[29]. В литературных источниках отмечается, что использование на кроликах таких анестезирующих препаратов, как тилетамин/золазепам, в комбинации с ксилазином дает относительно незначительные побочные эффекты при достаточной глубине наркоза для исследования [12–14]. Наркотизацию животных осуществляли при помощи внутримышечного или внутривенного введения препарата, содержащего тилетамин и золазепам, в комбинации с ксилазина гидрохлоридом в дозах 5 мг/кг и 1–2 мг/кг соответственно.

Регистрацию АД и ЭКГ проводили в различные временные интервалы в течение дня у наркотизированных животных в положении на спине. После подтверждения отсутствия рефлексов у животного проводили регистрацию ЭКГ с помощью компьютерного электрокардиографа для ветеринарии «Поли-спектр-8/Е» (ООО «Нейрософт», Россия), ЭКГ записывалась в течение 1 минуты в трех базовых и шести грудных отведениях. При анализе ЭКГ оценивали следующие показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС, удары/мин), RR (мс), P (мс), PQ (мс), QRS (мс), QT (мс), а также амплитуда зубцов R и T (мВ). Продолжительность интервалов и зубца P оценивали в трех базовых отведениях (I, II и III), как наиболее часто применяемых и визуализируемых при оценке патологий ССС [15, 16], амплитуда зубцов измерялась в отведении II как усредненном. При этом продолжительность интервалов в подавляющем большинстве случаев совпадала в двух отведениях, за редкими исключениями, когда продолжительность была различной, измерение проводили по отведению с наибольшей продолжительностью (чаще в отведении II).

После проведения электрокардиографии у животных измеряли артериальное давление, включающее в себя систолическое и диастолическое значения, неинвазивным методом при помощи манжеты и ветеринарного монитора давления Zoomed BPM-2 (ООО «ЗООМЕД», Россия). Манжету накладывали на грудную правую или левую конечности, измерение проводили три раза с интервалом от 1 до 3 минут между каждым, затем вычисляли среднее значение показателей САД и ДАД. Некорректные выскакивающие значения прибора (изменение показателей более чем на 20 единиц относительно измеренных ранее значений) не учитывали и сразу перерегистрировали.

Значения измеренных показателей АД и ЭКГ в виде нижней и верхней границ референтного интервала представлены в таблицах отдельно для самцов и самок каждой из использованных пород, а также по диапазонам массы тела вне зависимости от породы.

Статистический анализ референтных интервалов был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения *Microsoft Excel*, а также бесплатного программного обеспечения *Reference Value Advisor v2.1 (National Veterinary School,* г. Тулуза, Франция), соответствующего руководству CLSI[30], при использовании робастного метода расчета. Для выявления отличий при сравнении данных от разных полов, пород и диапазонов масс тела при помощи парного Т-теста использовали лицензированное программное обеспечение *Statistica 10.0 (StatSoft,* США).

В настоящее время одобренное руководство CLSI по определению, установлению и проверке референтных интервалов в клинической лаборатории рекомендует непараметрический метод определения интервалов для размеров выборки не менее 120 значений и робастный метод для размеров выборки в пределах 40–120 значений[29]. Согласно литературным данным параметрический под-

[25] *Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных*. Москва: ИРБИС; 2017. 336 с. URL: https://bioethics.msu.ru/knowledge/standarts/Guide_book_short.pdf (дата обращения: 02.06.2025).
[26] *Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях*. Санкт-Петербург; 2012. 48 с. URL: https://ruslasa.ru/wp-content/uploads/2017/06/Directive_201063_rus.pdf (дата обращения: 02.06.2025).
[27] *Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных*. Москва: ИРБИС; 2017. 336 с. URL: https://bioethics.msu.ru/knowledge/standarts/Guide_book_short.pdf (дата обращения: 02.06.2025).
[28] ГОСТ 34566–2019. *Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия.* URL: https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293727/4293727880.pdf (дата обращения: 02.06.2025).
[29] *S7B Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).* ICH; 2005. URL: https://www.fda.gov/media/72043/download (accessed: 02.06.2025)
[30] *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third edition. C28-A3c. Vol. 28. No. 30.* CLSI; 2010. URL: https://webstore.ansi.org/preview-pages/CLSI/preview_CLSI+C28-A3.pdf (accessed: 02.06.2025).

ход также является одним из наиболее часто используемых подходов, однако этот метод игнорируется руководством CLSI, несмотря на его потенциальную возможность продемонстрировать наилучшую производительность для данных с нормальным распределением [17]. Параметрический метод считается нестабильным при анализе менее 150 значений [18] и используется в литературе при наличии более 200 значений.

При расчете референтных интервалов параметров ЭКГ и показателей АД в зависимости от количества животных проводили робастным методом (количество значений менее 120), при этом соответствие закону нормального распределения определяли по Андерсону–Дарлингу и в случае ненормального распределения использовали преобразование Бокса–Кокса, или непараметрическим методом (количество значений более 120).

Также, согласно руководству CLSI[31], из массива данных необходимо исключить статистические выбросы, лежащие за пределами интервала (Q1–1,5×IQR) — (Q3+1,5×IQR), где Q1 и Q3 — границы 1-го и 3-го квартилей; IQR — межквартильный интервал [17, 19]. Долю обнаруженных выбросов определяли по методу Тьюки.

Результаты исследования. Для электрокардиограммы кролика характерны специфические особенности, которые следует учитывать при оценке сердечной функции, например степень выраженности зубцов [20]. В связи с этим при проведении анализа фиксировали нехарактерные для человека особенности ЭКГ кроликов, представленные в таблице 1, в которой отображено процентное количество изменений относительно всех исследованных животных (597 электрокардиограмм — 308 самцов и 289 самок).

Таблица 1

Особенности ЭКГ самцов и самок кроликов, % от общего количества исследованных животных (n=597)

Показатель	Особенности
Самцы, n=308	
Зубец P	42 % остроконечный в отведениях I и II 11 % незначительное смещение в отведениях I и II 10 % отсутствует (3,5 % в отведениях I и II, 6,5 % в отведении III) 4 % раздвоенный (зазубренный) в отведении II 3 % полифазный в отведении II 3 % отрицательный в отведении III
Зубец Q	24 % отсутствует (12 % в отведении II, 6 % в отведении III, 1 % в отведении I и 5 % в трех отведениях) 15 % амплитуда выше амплитуды зубца S в отведении II
Зубец R	2 % полифазный в отведении II 1 % раздвоенный (зазубренный) в отведении II
Зубец S	33 % амплитуда выше амплитуды зубца Q в отведении II 22 % отсутствует (15 % в трех отведениях, 7 % в отведении II, 5 % в отведении I) 2 % полифазный в отведении II 2 % присутствовал положительный зубец J
Зубец T	10 % отрицательный (7 % в отведении III, 3 % в отведении I) 5 % отсутствует в отведении III
Интервал S-T	2 % отсутствует в трех отведениях
Интервал T-P	9 % отсутствует или практически отсутствует в трех отведениях (преимущественно при ЧСС более 250 уд/мин)
Самки, n=289	
Зубец P	40 % остроконечный в отведениях I и II 27 % отрицательный в отведении III 11 % незначительное смещение в отведениях I и II 10 % отсутствует (3,5 % в отведениях I и II, 6,5 % в отведении III) 4 % полифазный в отведении II 3 % раздвоенный (зазубренный) в отведении II
Зубец Q	29 % отсутствует (11 % в отведении III, 9 % в отведении II, 2 % в отведении I и 7 % в трех отведениях) 10 % амплитуда выше амплитуды зубца S в отведении II
Зубец R	1 % полифазный в отведении II 3 % раздвоенный (зазубренный) в отведении II
Зубец S	31 % отсутствует (15 % в отведении I, 6 % в отведении III, 1 % в отведении II и 9 % в трех отведениях) 29 % амплитуда выше амплитуды зубца Q в отведении II 3 % присутствовал положительный зубец J
Зубец T	21 % отрицательный (20 % в отведении III, 1 % в отведении I) 7 % отсутствует в отведении III
Интервал S-T	2 % отсутствует в трех отведениях
Интервал T-P	10 % отсутствует или практически отсутствует в трех отведениях (преимущественно при ЧСС более 250 уд/мин)

[31] Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third edition. C28-A3c. Vol. 28. No. 30. CLSI; 2010. URL: https://webstore.ansi.org/preview-pages/CLSI/preview_CLSI+C28-A3.pdf (accessed: 02.06.2025).

https://www.vetpat.ru

Следует отметить, что при анализе встречались записи ЭКГ, где в связи с помехами практически не отслеживалась изоэлектрическая линия, которая могла быть представлена в виде повторяющихся положительных и отрицательных зубцов («волн»), что сделало измерение амплитуды зубцов невозможным, а измерение продолжительности интервалов затрудненным.

Также у самцов и самок наблюдали случаи, при которых амплитуда зубцов Q и S имела сильную зависимость от отведения — зубец мог практически отсутствовать в одном отведении и превышать значения амплитуды зубца R в другом (в отрицательные значения). У самцов данное явление отмечали в 3 % записей ЭКГ с зубцом S и в 5,5 % — с зубцом Q; у самок — в 1,4 % записей ЭКГ с зубцом S и 1,7 % — с зубцом Q. Ввиду отсутствия зубца Q на записи ЭКГ, интервал PQ общепринято заменять на интервал PR [21, 22].

Амплитуда зубцов QRS в отведениях зависит от проекции электрической оси сердца, данное измерение не проводили у кроликов ввиду особенностей анатомии сердца и изображения ЭКГ, сложности интерпретации, а также отсутствия литературных данных о корректном для данного анализа положении тела. Однако при анализе проводили измерение амплитуды зубца R и отмечали соотношение высоты зубца R в каждом из трех отведений. В 54 % записей у самцов и в 51 % записей у самок зубец R имел самую высокую амплитуду в отведении I и равнозначную отрицательную амплитуду в отведении III, соответственно, во II отведении амплитуда была практически аналогичной отведению I или ниже, но положительной. В 22 % случаев у самцов и 26 % случаев у самок амплитуда зубца R в отведении II была выше, чем в отведениях I и III. В 14 % записей у самцов и 16 % у самок амплитуда зубца R в отведении III превышала таковую в отведении II, которая, в свою очередь, превышала амплитуду в отведении I. В остальных записях ЭКГ (9 % у самцов и 7 % у самок) ввиду сложностей корректной оценки амплитуды зубца R измерение не проводили.

Референтные интервалы по параметрам ЭКГ и показателям АД представлены отдельно для самцов и самок каждой породы кроликов в таблицах 2–4. Продолжительность интервалов ЭКГ вычислялась от подъема/депрессии относительно изоэлектрической линии зубца, указанного в интервале первым (например, зубец Q в интервале QT), до возвращения импульса на изоэлектрическую линию (в том числе в случае ее депрессии) после зубца, указанного последним в интервале (например, зубец T в интервале QT), или на вершине зубца J, если таковой наблюдался. Как наблюдалось ранее, наибольшее количество особенностей и процент их встречаемости отмечали у зубцов P и S, а также у зубца Q (таблица 1), в связи с чем измерение амплитуд данных зубцов не проводили во избежание представления некорректных данных. Измерение амплитуды зубца R проводили относительно участка электрической линии, расположенной перед комплексом QRS (зубцом Q), амплитуды зубца T — относительно участка, записанного непосредственно после измеряемого зубца T.

Таблица 2

Референтные интервалы параметров ЭКГ и показателей АД кроликов породы советская шиншилла (непараметрический метод расчета)

Показатель	*Самцы*	*Самки*
Параметры ЭКГ		
ЧСС, уд/мин	151–282 (*n*=134)	156–269 (*n*=151)
RR, мс	213–389 (*n*=133)	221–364 (*n*=148)
P, мс	29–45 (*n*=131)	33–45 (*n*=147)
PQ, мс	53–78 (*n*=131)	58–84 (*n*=150)
QRS, мс	38–50 (*n*=132)	36–50 (*n*=151)
QT, мс	126–177 (*n*=131)	133–179 (*n*=152)
Зубец R, мВ	0,032–0,394 (*n*=129)	0,057–0,441 (*n*=144)
Зубец T, мВ	0,022–0,166 (*n*=128)	0,033–0,206 (*n*=147)
Показатели АД		
Систолическое	69–144 (*n*=166)	66–133 (*n*=166)
Диастолическое	33–88 (*n*=166)	33–84 (*n*=167)

Примечание: здесь и в таблицах 3–5: *n* — количество значений после исключения выбросов из выборки.

Таблица 3

Референтные интервалы параметров ЭКГ и показателей АД кроликов породы новозеландская (робастный метод расчета)

Показатель	*Самцы*	*Самки*
Параметры ЭКГ		
ЧСС, уд/мин	147–266 (*n*=76)	164–257 (*n*=71)
RR, мс	208–379 (*n*=76)	223–346 (*n*=70)
P, мс	28–51* (*n*=76)	29–47 (*n*=73)
PQ, мс	53–91 (*n*=76)	55–87 (*n*=73)
QRS, мс	41–53 (*n*=75)	40–54 (*n*=71)
QT, мс	135–180 (*n*=68)	132–179 (*n*=73)
Зубец R, мВ	0,010–0,294 (*n*=70)	0,0–0,411* (*n*=70)
Зубец T, мВ	0,016–0,216 (*n*=75)	0,012–0,222 (*n*=71)
Показатели АД		
Систолическое	70–136 (*n*=134)	69–130 (*n*=133)
Диастолическое	34–84 (*n*=135)	31–75 (*n*=136)

Примечание: здесь и в таблицах 4, 5: * — значения рассчитаны с преобразованием Бокса–Кокса.

Таблица 4

Референтные интервалы параметров ЭКГ и показателей АД кроликов породы белый великан (робастный метод расчета)

Показатель	*Самцы*	*Самки*
Параметры ЭКГ		
ЧСС, уд/мин	148–255 (*n*=95)	142–269 (*n*=64)
RR, мс	215–377 (*n*=96)	205–385 (*n*=64)
P, мс	32–47 (*n*=97)	30–49 (*n*=63)
PQ, мс	58–86 (*n*=98)	57–91* (*n*=64)
QRS, мс	40–57* (*n*=95)	40–59 (*n*=64)
QT, мс	128–169 (*n*=95)	133–172 (*n*=63)
Зубец R, мВ	0,024–0,432* (*n*=93)	0,023–0,420* (*n*=60)
Зубец T, мВ	0,021–0,248 (*n*=96)	0,036–0,310* (*n*=64)
Показатели АД		
Систолическое	70–147** (*n*=165)	59–139 (*n*=90)
Диастолическое	35–92** (*n*=166)	25–75 (*n*=89)

Примечание: здесь и в таблице 5: ** — расчет проводился при помощи непараметрического метода (n>120).

При рассмотрении рассчитанных референтных значений по трем породам кроликов можно обнаружить отсутствие существенных различий между породами по ЧСС, продолжительности интервалов и показателям АД.

Одним из важных критериев, потенциально влияющих на параметры ЭКГ, наряду с породой, возрастом и полом [23], является размер животных [24], который зависит, в частности, от породы и возраста, в связи с чем было принято решение провести сравнение и расчет референтных интервалов по диапазонам масс самцов и самок кроликов вне зависимости от породы. Также подобный расчет потенциально может быть применен к другим породам кроликов в соответствующем диапазоне масс. При сравнении показателей ЭКГ при помощи парного Т-теста различия были выявлены для большей части измеряемых интервалов ЭКГ между животными массой до 3,5 кг и более 3,5 кг.

Референтные интервалы параметров ЭКГ, рассчитанные отдельно для самцов и самок каждого диапазона веса, представлены в таблице 5.

https://www.vetpat.ru

Таблица 5

Референтные интервалы параметров ЭКГ кроликов с учетом массы тела (робастный метод расчета)

Показатель	*Самцы массой 2,0–3,5 кг***	*Самцы массой 3,5–5,8 кг*	*Самки массой 1,8–3,5 кг***	*Самки массой 3,5–6,0 кг*
ЧСС, уд/мин	149–281 (*n*=206)	152–273 (*n*=102)	163–267 (*n*=174)	146–267 (*n*=114)
RR, мс	213–402 (*n*=206)	216–384* (*n*=102)	222–358 (*n*=172)	211–370 (*n*=110)
P, мс	29–46 (*n*=206)	29–50 (*n*=102)	31–46 (*n*=172)	30–49* (*n*=114)
PQ, мс	54–82 (*n*=203)	56–89 (*n*=102)	57–83 (*n*=172)	59–89* (*n*=114)
QRS, мс	39–53 (*n*=197)	41–53 (*n*=97)	36–53 (*n*=174)	39–56 (*n*=113)
QT, мс	125–178 (*n*=202)	132–176 (*n*=95)	132–178 (*n*=175)	131–175 (*n*=113)
Зубец R, мВ	0,035–0,396 (*n*=194)	0,010–0,329 (*n*=99)	0,035–0,451 (*n*=161)	0,010–0,396* (*n*=109)
Зубец T, мВ	0,027–0,236 (*n*=197)	0,020–0,214 (*n*=101)	0,032–0,227 (*n*=163)	0,022–0,219 (*n*=109)

При сравнении с литературными данными по ЧСС отмечено, что они входят в интервал полученных референтных интервалов для соответствующей породы (216±18 уд/мин, M±SD [15]) или массы (264±33,9 уд/мин, M±SD [21], 261±13 уд/мин, M±SD [22], 260±1,8, M±SD [24]). Также в рассчитанный интервал вошли все значения, представленные в статье, в которой результат измерения ЧСС каждого из 90 кроликов выражался в виде процента относительно выборки [25]. При этом сравнение с данными исследования, проведенного на неполовозрелых кроликах (2–2,5 месяца), показало, что их ЧСС находится выше референтных интервалов (240–300 уд/мин) [20].

Один из источников приводит расчет средних значений и референтных интервалов по выборке 46 здоровых домашних кроликов разного пола. Средние значения показателей ЭКГ, в том числе амплитуды зубцов R и T, соответствуют интервалам по диапазонам масс тела, однако референтные интервалы, приведенные в источнике, только частично сопоставимы с интервалами, рассчитанными в настоящей статье: нижняя граница практически всех показателей выходила за пределы референтных значений (данной статьи) [21]. Отличия интервалов могут быть связаны с относительно небольшой выборкой (46) в источнике, на это указывает то, что минимальные и максимальные значения ЭКГ животных, приведенные в статье, практически совпадают с рассчитанными ими референтными интервалами. При этом при сравнении параметров ЭКГ с литературным источником, приводящим их сводку по нескольким статьям [24], можно отметить, что интервалы P (0,03–0,04 с), PQ (0,057 с; 0,070 с) и QT (0,132 с; 0,140 с; 0,150 с) совпадают с референтными интервалами, интервал QRS либо находится на нижней границе интервала (0,040 с), либо выходит за нее (0,031 с). Высота зубца R в отведении II также входит с референтные интервалы (0,07–0,25 мВ и 0,10–0,15 мВ). Продолжительность P (0,03–0,04 с), PQ (0,07–0,08 с), QT (0,13–0,15 с), полученных у неполовозрелых кроликов, также входят в рассчитанные диапазоны, в то же время, значения интервала QRS находятся на нижней границе референтов (0,03–0,04 с) [20]. В работе, в которой представлена ЭКГ новозеландского кролика, снятая непрерывно в течение суток, большинство значений ЧСС и продолжительности QT находятся в пределах референтных интервалов, представленные значения интервала QRS были вблизи нижней границы референтных интервалов [26]. В другом исследовании значения интервалов QRS и QT находятся значительно выше полученных в данной работе результатов для новозеландских кроликов, в то время как амплитуда зубцов R и T попадает в пределы рассчитанных референтных значений, наряду со значениями артериального давления [27].

В исследовании на домашних кроликах интервал QRS находится в пределах рассчитанных референтных интервалов, при этом значения ЧСС были значительно ниже, а значения интервала QT, пропорционально, значительно выше полученных в данной работе результатов для соответствующего веса [28]. Данные особенности могут быть связаны как с особенностями домашних кроликов, так и с применяемыми препаратами для наркотизации.

При сравнении полученных интервалов САД и ДАД с представленными в литературе значениями отмечено, что при измерении данных показателей у животных в сознании значения значительно выше [29], чем у животных в состоянии наркотизации и, соответственно, выше рассчитанных интервалов, что, вероятно, связано с психическим состоянием животного в момент проведения манипуляции измерения. Все средние значения, указанные в источнике, приводящем обобщенную информацию по многим статьям, входят в границы референтных интервалов [24]. В другом источнике, где представлено количество животных с определенными значениями САД [25], наблюдается, что 92 % кроликов попадают в референтные интервалы, остальные значения находятся незначительно выше.

Доля обнаруженных выбросов по исследуемым показателям для каждого пола и породы относительно массива данных представлена в таблицах 6–8. В таблице 9 представлена доля выбросов отдельно для самцов и самок каждого диапазона веса.

Таблица 6

Доля статистических выбросов при анализе параметров ЭКГ и показателей АД кроликов породы советская шиншилла

Параметры ЭКГ	*Самцы, n=134*	*Самки, n=152*
ЧСС, уд/мин	0,0 %	0,7 %
RR, мс	0,7 %	2,6 %
P, мс	2,2 %	3,3 %
PQ, мс	2,2 %	1,3 %
QRS, мс	1,5 %	0,7 %
QT, мс	2,2 %	0,0 %
Зубец R, мВ	0,8 %	1,4 %
Зубец T, мВ	1,5 %	2,6 %
Показатели АД	*Самцы, n=166*	*Самки, n=167*
Систолическое	0,0 %	0,6 %
Диастолическое	0,0 %	0,0 %

Таблица 7

Доля статистических выбросов при анализе параметров ЭКГ и показателей АД кроликов породы новозеландская

Параметры ЭКГ	*Самцы, n=76*	*Самки, n=73*
ЧСС, уд/мин	0,0 %	2,7 %
RR, мс	0,0 %	4,1 %
P, мс	0,0 %	0,0 %
PQ, мс	0,0 %	0,0 %
QRS, мс	1,3 %	2,7 %
QT, мс	10,5 %	0,0 %
Зубец R, мВ	1,4 %	0,0 %
Зубец T, мВ	0,0 %	0,0 %
Показатели АД	*Самцы, n=136*	*Самки, n=136*
Систолическое	1,5 %	2,2 %
Диастолическое	0,7 %	0,0 %

Таблица 8

Доля статистических выбросов при анализе параметров ЭКГ и показателей АД кроликов породы белый великан

Параметры ЭКГ	*Самцы, n=98*	*Самки, n=64*
ЧСС, уд/мин	3,1 %	0,0 %
RR, мс	2,0 %	0,0 %
P, мс	1,0 %	1,6 %
PQ, мс	0,0 %	0,0 %
QRS, мс	3,1 %	0,0 %
QT, мс	3,1 %	1,6 %
Зубец R, мВ	1,1 %	0,0 %
Зубец T, мВ	1,0 %	0,0 %
Показатели АД	*Самцы, n=166*	*Самки, n=92*
Систолическое	0,6 %	2,2 %
Диастолическое	0,0 %	3,3 %

https://www.vetpat.ru

Таблица 9

Доля статистических выбросов при анализе параметров ЭКГ кроликов

Показатель	*Самцы массой 2,0–3,5 кг*	*Самцы массой 3,5–5,8 кг*	*Самки массой 1,8–3,5 кг*	*Самки массой 3,5–6,0 кг*
ЧСС, уд/мин	0,0 %	0,0 %	0,6 %	0,0 %
RR, мс	0,0 %	0,0 %	1,7 %	3,5 %
P, мс	0,0 %	0,0 %	1,7 %	0,0 %
PQ, мс	1,5 %	0,0 %	1,7 %	0,0 %
QRS, мс	4,4 %	4,9 %	0,6 %	0,9 %
QT, мс	1,9 %	6,9 %	0,0 %	0,9 %
Зубец R, мВ	0,5 %	1,0 %	1,8 %	0,0 %
Зубец T, мВ	2,0 %	0,0 %	3,0 %	3,5 %

Наибольшее количество выбросов отмечено у самцов породы новозеландская по интервалу QT (10,5 %), при этом выбросы по остальным параметрам ЭКГ и показателям АД у данной и других пород не превышают 4,1 % у самок и 3,1 % у самцов.

Наибольшие выбросы отмечены у самцов массой 3,5–5,8 кг по интервалам QRS (4,9 %) и QT (6,9 %). У самцов массой 2,0–3,5 кг выбросы не превышали 4,4 %, у самок массой 2,0–3,5 кг — 3,0 %, у самок массой 3,5–5,8 кг — 3,5 %.

Обсуждение и заключение. Описанные особенности ЭКГ кроликов могут оказать значительное влияние на интерпретацию данных и скорректировать получаемые результаты. В частности, отсутствие зубца Q в комплексе QRS отмечается в литературных источниках. Однако более подробное описание специфического изображения ЭКГ у кроликов в литературе практически не представлено, за исключением непосредственно изображений записи ЭКГ.

Диапазоны значений референтных интервалов параметров ЭКГ и показателей АД практически не различаются при анализе у разных пород и кроликов разных масс и пола. Тем не менее данные были представлены в зависимости от пола, породы и массы кроликов для оптимизации процесса анализа результатов.

Установленные референтные интервалы параметров ЭКГ совпадают с частью значений, представленных в литературных источниках, наиболее вариабельными являются интервал QRS и амплитуды зубцов R и T, что может быть связано с качеством записи и интерпретацией результатов определенным исследователем. Результаты измерения ЧСС, САД и ДАД преимущественно совпадают с данными, найденными в литературе, за исключением источника, в котором измерение показателей АД проводили на животных в сознании, что значительно повысило диапазон значений.

Полученные референтные интервалы и описанные особенности электрокардиограммы кроликов могут быть использованы при анализе и интерпретации данных, полученных в доклинических исследованиях.

Список литературы / References

1. Hornyik T, Rieder M, Castiglione A, Major P, Baczko I, Brunner M et al. Transgenic Rabbit Models for Cardiac Disease Research. *British Journal of Pharmacology*. 2022;179(5):938–957. https://doi.org/10.1111/bph.15484

2. Kaese S, Frommeyer G, Verheule S, van Loon G, Gehrmann J, Breithardt G et al. The ECG in Cardiovascular-Relevant Animal Models of Electrophysiology. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*. 2013;24(2):1–8. https://doi.org/10.1007/s00399-013-0260-z

3. Joukar S. A Comparative Review on Heart Ion Channels, Action Potentials and Electrocardiogram in Rodents and Human: Extrapolation of Experimental Insights to Clinic. *Laboratory Animal Research*. 2021;37(1):25. https://doi.org/10.1186/s42826-021-00102-3

4. Peng X. Transgenic Rabbit Models for Studying Human Cardiovascular Diseases. *Comparative Medicine*. 2012;62(6):472–479.

5. Samidurai A, Ockaili R, Cain C, Roh SK, Filippone SM, Kraskauskas D et al. Preclinical Model of Type 1 Diabetes and Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Conscious Rabbits–Demonstration of Cardioprotection with Rapamycin. *STAR Protocols*. 2021;2(3):100772. https://doi.org/10.1016/j.xpro.2021.100772

6. Odening KE, Bodi I, Franke G, Rieke R, Ryan de Medeiros A, Perez-Feliz S et al. Transgenic Short-QT Syndrome 1 Rabbits Mimic the Human Disease Phenotype with QT/Action Potential Duration Shortening in the Atria and Ventricles and Increased Ventricular Tachycardia/Ventricular Fibrillation Inducibility. *European Heart Journal*. 2019;40(10):842–853. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy761

7. Ton AN, Liu SH, Lo LW, Khac TC, Chou YH, Cheng WH et al. Renal Artery Denervation Prevents Ventricular Arrhythmias in Long QT Rabbit Models. *Scientific Reports*. 2022;12(1):2904. https://doi.org/10.1038/s41598-022-06882-5

8. Logantha SJRJ, Cai XJ, Yanni J, Jones CB, Stephenson RS, Stuart L et al. Remodeling of the Purkinje Network in Congestive Heart Failure in the Rabbit. *Circulation. Heart failure*. 2021;14(7):e007505. http://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007505

9. Макарова М.Н., Макаров В.Г. Использование кроликов в доклинических исследованиях. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2023;(3):18–43. https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-03-02

Makarova MN, Makarov VG. Rabbits in Preclinical Research. *Laboratory Animals for Science*. 2023;(3):18–43. (In Russ.) https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-03-02

10. Енгалычева Г.Н., Сюбаев Р.Д., Горячев Д.В. Исследования фармакологической безопасности лекарственных средств: экспертная оценка полученных результатов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;7(2):92–97.

Engalycheva GN, Syubaev RD, Goryachev DV. Safety Pharmacology Studies of Medicinal Products: Evaluation of Results. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya (Regulatory Research and Medicine Evaluation).* 2017;7(2):92–97. (In Russ.)

11. Sarazan RD, Mittelstadt S, Guth B, Koerner J, Zhang J, Pettit S. Cardiovascular Function in Nonclinical Drug Safety Assessment: Current Issues and Opportunities. *International Journal of Toxicology*. 2011;30(3):272–286. https://doi.org/10.1177/1091581811398963

12. Мелентьев О.Н. *Инъекционные препараты и их сочетания, используемые для анестезии кроликов.* URL: https://www.vetusklinika.ru/article/rabbit/anaesthesia/injectable-drugs/ (дата обращения: 28.05.2025).

Melentiev ON. *Injectable Agents and Their Combinations Used for Anesthesia of Rabbits.* (In Russ.) URL: https://www.vetusklinika.ru/article/rabbit/anaesthesia/injectable-drugs/ (accessed: 28.05.2025).

13. Разина А.В., Фролова А.И., Сергеев М.А. Оптимизация метода общей анестезии на кроликах. *Актуальные вопросы ветеринарной биологии*. 2010;(1(5)):32–35.

Razina AV, Frolova AI, Sergeev MA. The Optimization of General Anesthetic Technique in Rabbits. Actual Questions of Veterinary Biology. 2010;(1(5)):32–35. (In Russ.)

14. Акимов Д.Ю., Макарова М.Н., Гущина С.В., Хан С.О., Шабанов П.Д. Влияние комбинации ксилазина с тилетамином + золезапамом при достижении разной глубины анестезии на некоторые показатели кроликов. *Технологии живых систем*. 2024;21(1):63–74. https://doi.org/10.18127/j20700997-202401-06

Akimov DYu, Makarova MN, Gushchina SV, Khan SO, Shabanov PD. The Influence of a Combination of Xylazine with Tilethamine + Zolezapam on Some Parameters of Rabbits under Anesthesia of Different Depths. *Tekhnologii zhivykh sistem*. 2024;21(1):63–74. (In Russ.) https://doi.org/10.18127/j20700997-202401-06

15. Xinyuan Liu, Dingwu He, Liuqing Pei, Suming Zhang. Singularity Detection of the Rabbit Electrocardiogram: An Evolutionary Spectral Method. *Progress in Natural Science*. 2009;19(10):1317–1326. https://doi.org/10.1016/j.pnsc.2009.01.009

16. Farkas A, Batey AJ, Coker SJ. How to Measure Electrocardiographic QT Interval in the Anaesthetized Rabbit. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2004;50(3):175–185. https://doi.org/10.1016/j.vascn.2004.05.002

17. Saitanov AO. The Electrocardiogram of Healthy Rabbits in Standard and Chest Leads and Methods of Recording It. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1960;49(6):620–626.

18. Lord B, Boswood A, Petrie A. Electrocardiography of the Normal Domestic Pet Rabbit. *Veterinary Record*. 2010;167(25):961–965. https://doi.org/10.1136/vr.c3212

19. Евгина С.А., Савельев Л.И. Современные теория и практика референтных интервалов. *Лабораторная служба*. 2019;8(2):36–44. https://doi.org/10.17116/labs2019802136

Evgina SA, Saveliev LI. Current Theory and Practice of Reference Interval. *Laboratory Service.* 2019;8(2):36–44. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/labs2019802136

20. Махмудова Ж.А. Динамика показателей ЭКГ у кроликов с катехоламиновым некрозом миокарда в условиях разных высот. *Проблемы современной науки и образования*. 2016;(43):59–62.

Makhmudova ZhA. Dynamics of ECG Parameters in Rabbits with Catecholamine Myocardial Necrosis under Conditions of Different Altitudes. *Problemy sovremennoy nauki i obrazovaniya*. 2016;(43):59–62. (In Russ.)

21. Daly CH, Higgins V, Adeli K, Grey VL, Hamid JS. Reference Interval Estimation: Methodological Comparison Using Extensive Simulations and Empirical Data. *Clinical Biochemistry*. 2017;50(18):1145–1158. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.07.005

22. Kiyoshi Ichihara, Yesim Ozarda, JulianBarth, George Klee, Ling Qiu, Rajiv Erasmus et al. A Global Multicenter Study on Reference Values: 1. Assessment of Methods for Derivation and Comparison of Reference Intervals. *Clinica Chimica Acta*. 2017;467:70–82. https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.09.016

23. Friedrichs KR, Harr KE, Freeman KP, Szladovits B, Walton RM, Barnhart KF et al. ASVCP Reference Interval Guidelines: Determination of de Novo Reference Intervals in Veterinary Species and Other Related Topics. *Veterinary Clinical Pathology*. 2012;41(4):441–453. https://doi.org/10.1111/vcp.12006

24. Юшков Б.Г., Корнева Е.А., Черешнев В.А. *Понятие нормы в физиологии и патологии. Физиологические константы лабораторных животных: монография*. Екатеринбург: Уральское отделение РАН; 2021. 864 с.

Yushkov BG, Korneva YeA, Chereshnev VA. *The Concept of Norm in Physiology and Pathology. Physiological Constants in Laboratory Animals: Monograph*. Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 2021. 864 p. (In Russ.)

25. Dominguez R. The Systolic Blood Pressure of the Normal Rabbit Measured by a Slightly Modified van Leersum Method. *The Journal of Experimental Medicine*. 1927;46(3):443–461. https://doi.org/10.1084/jem.46.3.443

26. Williams LG, Wagner KT, Samaniego N, Singh V, Ryan JM, Auerbach DS. Surgical Implant Procedure and Wiring Configuration for Continuous Long-Term EEG/ECG Monitoring in Rabbits. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*. 2025;(215):e67620. https://doi.org/10.3791/67620

27. Palozi RAC, Guarnier LP, Romão PVM, Nocchi SR, Dos Santos CC, Lourenço ELB et al. Pharmacological Safety of *Plinia Cauliflora* (Mart.) Kausel in Rabbits. *Toxicology Reports*. 2019;6:616–624. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.06.017

28. Semenko N, Kuchyn I, Frank M, Belka K, Milokhov D, Korshun O. Sevoflurane Reduces the Cardiac Toxicity of Bupivacaine Compared with Propofol in Rabbits: an Experimental Study Using Early Electrocardiographic Detection and Measurement of Toxic Plasma Concentration. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2024;56(4):224–230. https://doi.org/10.5114/ait.2024.145167

29. Вертипрахов В.Г., Садыхов Э.Ф., Бурова М.А. Определение показателей артериального давления у цыплят-бройлеров и кроликов для оценки функции сердечно-сосудистой системы. *Тимирязевский биологический журнал*. 2023;1(3):37–42. https://doi.org/10.26897/2949-4710-2023-3-37-42

Vertiprakhov VG, Sadykhov EF, Burova MA. Determination of Blood Pressure Indixes in Broiler Chickens and Rabbits to Assess Cardiovascular Function. *Timiryazev Biological Journal*. 2023;1(3):37–42. (In Russ.) https://doi.org/10.26897/2949-4710-2023-3-37-42

Об авторах:

Елизавета Владимировна Симонова, научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии Акционерного общества «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» (88663, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245), SPIN-код, ORCID, simonova.ev@doclinika.ru

Кира Тимуровна Султанова, кандидат медицинских наук, руководитель отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии Акционерного общества «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» (88663, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245), SPIN-код, ORCID, sultanova.kt@doclinika.ru

Антонина Юрьевна Бородина, научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии Акционерного общества «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» (88663, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245), SPIN-код, ORCID, borodina.ay@doclinika.ru

Елизавета Владимировна Мазукина, заместитель руководителя отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии Акционерного общества «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» (88663, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245), SPIN-код, ORCID, mazukina.ev@doclinika.ru

Заявленный вклад авторов:

Е.В. Симонова: анализ научной и методической литературы, сбор и систематизация материала, интерпретация результатов исследования, анализ и статистическая обработка данных, написание, редактирование и доработка текста рукописи.

К.Т. Султанова: редактирование текста рукописи, критический пересмотр текста и одобрение окончательного варианта рукописи для публикации.

А.Ю. Бородина: проведение исследований, участие в обсуждении результатов, редактирование текста рукописи.

Е.В. Мазукина: проведение исследований, участие в обсуждении результатов, редактирование текста рукописи.

Конфликт интересов: **авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

About the Authors:

Elizaveta V. Simonova, Research Associate of the Experimental Pharmacology and Toxicology Department, Joint-Stock Company "Research-and-Manufacturing Company "Home of Pharmacy" (3–245, Zavodskaya Str., Kuzmolovsky Urban-Type Settlement, Vsevolozhsky District, Leningrad Region, 188663, Russian Federation), SPIN-code, ORCID, simonova.ev@doclinika.ru

Kira T. Sultanova, Cand.Sci. (Medicine), Head of the Experimental Pharmacology and Toxicology Department, Joint-Stock Company "Research-and-Manufacturing Company "Home of Pharmacy" (3–245, Zavodskaya Str., Kuzmolovsky Urban-Type Settlement, Vsevolozhsky District, Leningrad Region, 188663, Russian Federation), SPIN-code, ORCID, sultanova.kt@doclinika.ru

Antonina Yu. Borodina, Research Associate of the Experimental Pharmacology and Toxicology Department, Joint-Stock Company "Research-and-Manufacturing Company "Home of Pharmacy" (3–245, Zavodskaya Str., Kuzmolovsky Urban-Type Settlement, Vsevolozhsky District, Leningrad Region, 188663, Russian Federation), SPIN-code, ORCID, borodina.ay@doclinika.ru

Elizaveta V. Mazukina, Deputy Head of the Experimental Pharmacology and Toxicology Department, Joint-Stock Company "Research-and-Manufacturing Company "Home of Pharmacy" (3–245, Zavodskaya Str., Kuzmolovsky Urban-Type Settlement, Vsevolozhsky District, Leningrad Region, 188663, Russian Federation), SPIN-code, ORCID, mazukina.ev@doclinika.ru

Claimed Contributorship:

EV Simonova: analysis of scientific and methodological literature, collection and systematization of material, interpretation of the research findings, analysis and statistical processing of the data obtained, writing, editing and refining the text of the manuscript.

KT Sultanova: editing the text of the manuscript, critical revision of the manuscript, verification of the final manuscript for publication.

AYu Borodina: conducting research, participating in discussion of the results, editing the text of the manuscript.

EV Mazukina: conducting research, participating in discussion of the results, editing the text of the manuscript.

Conflict of interest statement: **the authors declare no conflict of interest.**

All authors have read and approved the final manuscript.

Поступила в редакцию / Received 27.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 24.04.2025
Принята к публикации / Accepted 28.04.2025

https://www.vetpat.ru

ПАТОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ, МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ, ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

ANIMAL PATHOLOGY, MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY, PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

CC BY

Check for updates

УДК 636.09:616.12: 636.7:636.8:619:616-073.7
https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-2-43-54

Обзор научной литературы

Применение метода определения кардиовертебрального индекса у собак и кошек при рентгенодиагностике грудной полости: обзор научной литературы

EDN: GPKBZO

Ю.С. Шмаренкова[1] ✉, **С.В. Акчурин**[2], **М.А. Габедава**[1], **Т.А. Спасская**[1], **О.А. Воронкова**[1]

[1]Калужский филиал Российского государственного аграрного университет — МСХА им. К.А. Тимирязева, г. Калуга, Российская Федерация

[2]Российский государственный аграрный университет — МСХА им. К.А. Тимирязева, г. Москва, Российская Федерация

✉ 1shmarenkova_11@mail.ru

Аннотация

Введение. Рентгенодиагностика является в ветеринарии одним из самых популярных и наиболее доступных методов визуальной диагностики патологий не только опорно-двигательного аппарата, но и некоторых паренхиматозных органов грудной и брюшной полостей. Выявление кардиологических патологий чаще всего начинают именно с проведения рентгенологического исследования, однако без применения специальных методик не всегда удается визуально достоверно определить наличие или отсутствие кардиомегалии у исследуемых животных. Одним из наиболее надежных способов оценки состояния сердца является метод определения кардиовертебрального индекса (VHS). Цель данного обзора — обобщение литературных данных по применению расчета кардиовертебрального индекса при рентгенодиагностике грудной полости у кошек и собак, оценка целесообразности и перспективы развития данной методики.

Материалы и методы. Поиск статей для научного обзора проводился в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU. В поиск включались только публикации на русском и английском языках, размещенные за период с 1 января 1995 г. по 31 декабря 2024 г. Согласно критериям включения научной работы в обзор, статья должна: 1) содержать информацию о применении расчета кардиовертебрального индекса у собак или кошек, 2) иметь полнотекстовую версию. Результаты оформлены в виде блок-схемы PRISMA и таблицы.

Результаты исследования. В обзор была включена 31 статья. В работах рассматривалось следующее: определение показателей VHS у собак и кошек в норме и при патологии; требования к технике получения рентгенограмм для расчета кардиовертебрального индекса; применение технологии искусственного интеллекта для расчета кардиовертебрального индекса у собак и кошек. Значения VHS для разных пород собак структурированы в таблице с указанием года проведения исследований.

Обсуждение и заключение. Методика расчета кардиовертебрального индекса зарекомендовала себя, согласно имеющимся научным данным, как действующая альтернатива другим, более трудоемким и дорогостоящим методам диагностики кардиомегалий у кошек и собак. Однако необходимо помнить, что данный метод имеет свои ограничения. Дальнейшие исследования в этой области могут быть направлены на получение новых данных относительно видовых, породных, возрастных, физиологических и патологических особенностей показателя VHS у собак и кошек. Весьма перспективное направление — применение технологии искусственного интеллекта для расчета кардиовертебрального индекса у собак и кошек.

Ключевые слова: обзор научной литературы, рентгенодиагностика, собаки, кошки, кардиовертебральный индекс, КВИ, VHS, кардиомегалия

Для цитирования. Шмаренкова Ю.С., Акчурин С.В., Габедава М.А. Спасская Т.А., Воронкова О.А. Применение метода определения кардиовертебрального индекса у собак и кошек при рентгенодиагностике грудной полости: обзор научной литературы. *Ветеринарная патология.* 2025;24(2):43–54. https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-2-43-54

© Шмаренкова Ю.С., Акчурин С.В., Габедава М.А. Спасская Т.А., Воронкова О.А., 2025

Literature Review

Using the Vertebral Heart Scale Method of Measurement during X-Ray Diagnostics of Thoracic Cavity in Dogs and Cats: A Literature Review

Yulia S. Shmarenkova[1]✉, Sergey V. Akchurin[2], Margarita A. Gabedava[1], Tatyana A. Spasskaya[1], Olga A. Voronkova[1]

[1]Kaluga Branch of the Russian State Agrarian University — Moscow Agricultural Academy Named after K.A. Timiryazev, Kaluga, Russian Federation

[2]Russian State Agrarian University — Moscow Agricultural Academy Named after. K.A. Timiryazev, Moscow, Russian Federation

✉ 1shmarenkova_11@mail.ru

Abstract

Introduction. In veterinary medicine, X-ray diagnostics is one of the most popular and affordable methods of visual diagnostics of pathologies not only of the musculoskeletal system, but also of some parenchymatous organs in the thoracic and abdominal cavities. Identification of cardiac pathologies most often begins with X-ray examination, however, the use of special techniques is sometimes required for reliable determination of the presence or absence of cardiomegaly in animals under examination. One of the most reliable methods for assessing the condition of the heart is the vertebral heart scale (VHS) method. The aim of the present review is to summarise the data available in literature sources on the use of the vertebral heart scale method during X-ray diagnostics of the feline and canine thoracic cavity, and to assess the relevance and prospects for development of this technique.

Materials and Methods. The search for the articles for the scientific review was conducted in the PubMed and eLIBRARY.RU databases. The search covered only publications in Russian and English, published between January 1, 1995 and December 31, 2024. According to the criteria of including a scientific paper in a review, the article should have met the following selection criteria: 1) contain information about using the vertebral heart scale method of measurement in dogs or cats, 2) have a full-text version. The results were presented in the form of PRISMA flow chart and a table.

Results. The review encompassed 31 articles. In the papers, the following aspects were in the focus of study: vertebral heart scale (VHS) measurements in dogs and cats in the normal and pathological condition; requirements to the technique of taking X-rays intended for vertebral heart scale measurement; the use of artificial intelligence technologies to measure the vertebral heart scale in dogs and cats. The VHS values for different dog breeds were presented in a form of a table indicating the year of the study.

Discussion and Conclusion. According to the available scientific data, the vertebral heart scale method of measurement has proved to be an efficient alternative to other more labor-consuming and expensive methods of feline and canine cardiomegaly diagnostics. However, it is necessary to remember that this method has limitations. Further research in this area could aim at obtaining new data on species-, breed-, age-specific, physiological and pathological features of VHS measurements in dogs and cats. The use of artificial intelligence technologies for measuring the vertebral heart scale in cats and dogs is a highly potential trend.

Keywords: literature review, X-ray diagnostics, dogs, cats, vertebral heart scale, VHS, cardiomegaly

For Citation. Shmarenkova YuS, Akchurin SV, Gabedava MA, Spasskaya TA, Voronkova OA. Using the Vertebral Heart Scale Method of Measurement during X-Ray Diagnostics of Thoracic Cavity in Dogs and Cats: A Literature Review. *Russian Journal of Veterinary Pathology*. 2025;24(2):43–54. https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-2-43-54

Введение. На сегодняшний день одним из самых доступных и распространенных методов визуальной диагностики патологий внутренних органов и систем в ветеринарной медицине является рентгенологическое исследование. Особое место данный метод занимает при исследованиях грудной полости, позволяя оценить паренхиму легких, состояние магистральных и легочных сосудов, а также форму, размер и расположение сердечного силуэта [1]. Рентгенограмму грудной полости можно использовать в качестве скрининг-исследования для определения кардиологического и некардиологического статуса пациента, что особенно актуально для пожилых животных с присутствием неоднозначной симптоматики [1]. С целью более точной и стандартизированной оценки размеров сердечного силуэта в ветеринарную практику были внедрены некоторые методы гуманной медицины, например определение кардиоторакального индекса (соотношение сердечного силуэта к межреберным промежуткам), однако применительно к животным данные методы дают большие погрешности.

В настоящий момент в ветеринарии одной из самых достоверных систем оценки размеров сердечного силуэта на рентгенограммах является кардиовертебральный индекс (КВИ или VHS (Vertebral Heart Scale)) —

https://www.vetpat.ru

соотношение суммы длин короткой и длинной осей силуэта сердца к длине тел грудных позвонков. На рис. 1 представлена рентгенограмма грудной клетки собаки в латеральной проекции, где показан принцип измерения осей сердца [1].

Длинная ось сердца измеряется от вентральной границы главного левого бронха до наиболее удаленной вентральной точки верхушки сердца. Короткая ось измеряется по линии, перпендикулярной длинной оси, на уровне каудальной полой вены. Сумма длин двух осей сравнивается с длиной позвонков, начиная с краниального края Т4 (четвертый грудной позвонок) [2]. Данная методика была предложена в качестве одного из методов оценки кардиомегалии у собак и кошек.

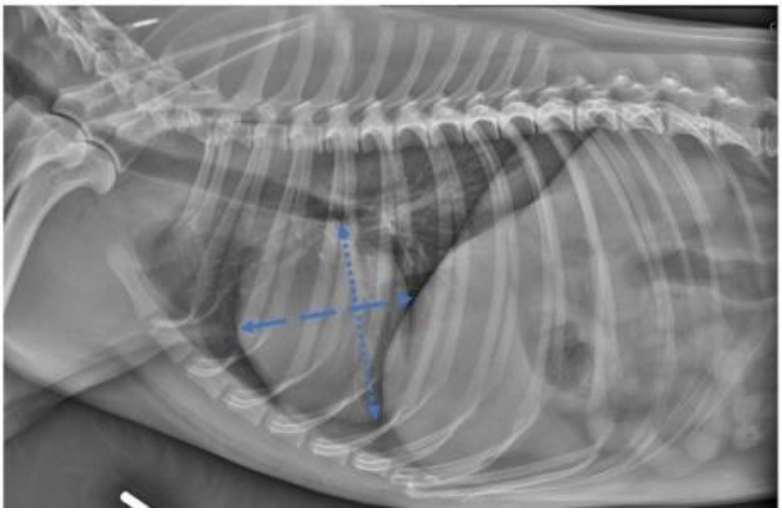

Рис. 1. Принцип расчета кардиовертебрального индекса [1]

В 2001 г. H. Nakayama и др. провели исследование, чтобы определить, насколько хорошо результаты эхокардиографии и электрокардиографии коррелируют с показателем VHS. В эксперименте участвовали собаки с кардиомегалией различной степени. Они находились под наблюдением, которое осуществлялось с помощью рентгенографии грудной клетки, эхокардиографии и электрокардиографии в динамике. Затем эхокардиографические и электрокардиографические параметры сравнивались с VHS. Результаты исследования показали, что соотношение левого предсердия к аорте, конечный диастолический объем и конечный систолический объем левого желудочка, длительность зубца Р и продолжительность интервала QRS достоверно коррелировали с VHS [3].

Однако использование метода определения кардиовертебрального индекса имеет свои ограничения. Во-первых, он позволяет достаточно объективно определить наличие кардиомегалии у животных, но не дает возможности оценить всю площадь сердца: VHS является одномерным методом и имеет функциональное ограничение, заключающееся в том, что для определения размера сердца используются только два линейных измерения, а не вся окружность сердца. Во-вторых, существенные ограничения метода связаны с интерпретацией изображений, которая имеет субъективный характер, так как во многом зависит от образования и опыта специалиста-рентгенолога (частыми причинами ошибок интерпретации являются ошибки восприятия, опущения, связанные с невнимательностью, когнитивные искажения, усталость, рассеянность). В настоящее время предпринимаются определенные шаги по интеграции в рентгенодиагностику технологий искусственного интеллекта (ИИ): предположительно, это даст ряд преимуществ, включая автоматизированную способность выполнять сложное распознавание образов и вычисление тех или иных показателей. В 2021 г. ИИ был экспериментально применен для расчета кардиовертебрального индекса у собак и кошек [1].

Цель обзора — обобщение и анализ имеющихся литературных данных по применению расчета кардиовертебрального индекса при рентгенодиагностике грудной полости у кошек и собак, оценка целесообразности данной методики и перспективы развития.

Материалы и методы. Поиск научных статей для обзора осуществлялся по базам данных PubMed (www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) и eLIBRARY.RU (www.elibrary.ru/defaultx.asp). В поиск включались только работы на русском и английском языках, опубликованные за период с 1 января 1995 г. по 31 декабря 2024 г. В PubMed поиск проводился по ключевым словам: ((radiomics or x-ray) and (Vertebral Heart Scale or VHS) and (radiographs or diagnostic imaging) and (cats) and (dogs)). Для поиска научных публикаций в eLIBRARY.RU была использована опция «расширенный поиск» с внесением в диалоговое окно сочетания слов: ((рентген or рентгенодиагностика) and (кардиовертебральный индекс or КВИ) and (кошки и собаки or мелкие домашние животные)). В окне «Где искать?»

поиск определялся критериями: «в названии», «в аннотации», «в ключевых словах». «Тип публикации» обозначался как «статьи в журналах». Дополнительными критериями поиска служили параметры «искать с учетом морфологии» и «искать в публикациях, имеющих полный текст на eLIBRARY.RU».

Включение научной работы в обзор осуществлялось по следующим критериям: 1) статья должна содержать информацию о применении расчёта кардиовертебрального индекса у собак или кошек, 2) статья должна иметь полнотекстовую версию. Несоответствие источника критериям для включения в обзор являлось основанием для его исключения. Результаты оформлены в виде блок-схемы PRISMA и таблицы.

Результаты исследования. В результате поиска, проведенного в базах данных, было выявлено 63 источника. В общей сложности было исключено 13 дублирующих источников, а 50 статей отобраны для дальнейшего анализа. После проверки заголовков и аннотаций было удалено 5 источников. Потенциально подходящие полные тексты (n = 45) были загружены в облачное хранилище и изучены всеми экспертами, чтобы убедиться в их актуальности. После данного этапа еще 14 публикаций были исключены. Окончательное количество отобранных для включения в обзор статей — 31. Краткое изложение процесса проверки показано на блок-схеме PRISMA (рис. 2).

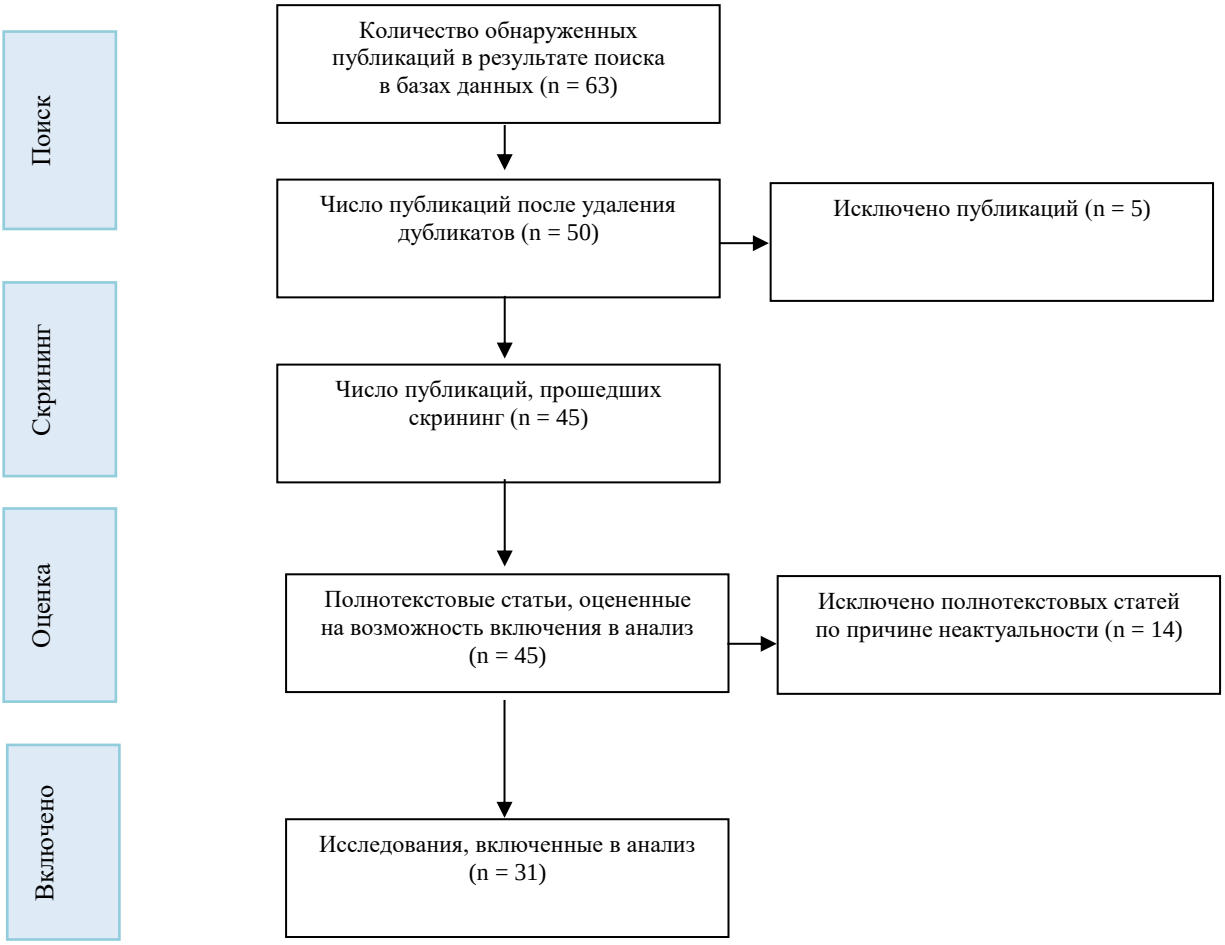

Рис. 2. Блок-схема PRISMA по результатам отбора публикаций

Большинство научных публикаций (28 статей) касалось определения показателей кардиовертебрального индекса у собак и кошек в норме и при патологии; в 2-х статьях рассматривались требования к технике получения рентгенограмм для расчета показателя VHS; 1 статья была посвящена применению технологии искусственного интеллекта для расчета кардиовертебрального индекса у собак и кошек.

Первое упоминание использования расчетов кардиовертебрального индекса для оценки размера сердечного силуэта при рентгенодиагностике собак приходится на 1995 г. [2]. J.W. Buchanan и J. Bücheler разработали данный метод на основании того, что существует хорошая корреляция между размером сердца и длиной тела позвонков независимо от формы грудной клетки собак. Для исследования было отобрано 100 клинически здоровых собак возрастом старше одного года (без учета пола). Размеры длинной и короткой осей на полученных рентгенограммах сердечного силуэта определяли с помощью штангенциркуля, суммировали и сравнивали с длиной позвонков, начиная с Т4: соотношение составило 9,7 ± 0,5 позвонка. Различия показателей у собак с

https://www.vetpat.ru

широкой или глубокой грудной клеткой, самцами и самками, а также между правой или левой боковыми проекциями были незначительными и не учитывались. В дальнейшем полученное значение VHS долгое время считалось нормой для собак различных пород [2].

Позже, в 2000 г. в аналогичном исследовании участвовали 100 клинически здоровых кошек. Средний размер сердца по отношению к позвонкам при рентгенодиагностике в боковой проекции составлял 7,5 ± 0,3 позвонка. Полученные данные позволили заключить, что метод определения размеров сердца по отношению к позвонкам прост в использовании, позволяет объективно оценить размеры сердца и может быть полезен при определении наличия кардиомегалии и в сравнении размеров сердечного силуэта на серии последовательных рентгенограмм. Кроме того, данное исследование показало, что метод расчета VHS эффективен в отношении не только собак, но и кошек [4].

В самых первых экспериментах по вычислению VHS участвовали только здоровые животные. Поэтому, чтобы оценить влияние вычисления кардиовертебрального индекса на описание рентгенологических снимков грудной клетки животных с кардиологической патологией, в том же 2000 г. было проведено ещё одно исследование: рентгенограммы грудной клетки 50 собак с установленным заболеванием сердца, 26 рентгенограмм собак с респираторными патологиями и 50 рентгенограмм собак без клинических признаков сердечно-сосудистых или респираторных заболеваний были перемешаны между собой и изучены тремя ветеринарными специалистами. При первом изучении рентгенограмм вычисление VHS не производилось, диагноз был поставлен на основании других рентгенологических признаков. Каждый наблюдатель был умеренно точен в диагностике сердечных заболеваний, используя субъективную оценку рентгенограмм без расчета индекса (в диапазоне от 76 % до 83 % правильно определенных диагнозов). Затем специалисты повторно изучили рентгенограммы и измерили VHS как на боковых, так и на дорсовентральных или вентродорсальных рентгенограммах. Стоит отметить, что вычисление кардиовертебрального индекса на исследуемых рентгенограммах почти не повлияло на принятое ранее решение о достоверности диагноза. Однако у всех ветеринарных врачей среднее значение VHS у собак с заболеваниями сердца было выше, чем у собак с другими патологиями или без них. По результатам опыта был сделан вывод, что значение VHS более 10,7 на снимках в боковой проекции можно считать достаточно достоверным признаком патологии сердца [5].

В 2001 г. кардиовертебральный индекс был рассчитан на 11 щенках без признаков патологий. Установлено, что стандарты определения показателей увеличения сердца у щенков и взрослых собак схожи [6].

В дальнейшем из-за большой вариабельности породных особенностей у собак исследования по вычислению кардиовертебрального индекса проводились индивидуально для конкретной породы. В 2005 г. VHS был рассчитан для 44 собак породы уиппет, без заболеваний сердца и легких. Среднее значение кардиовертебрального индекса для данной породы при оценке рентгенограмм в правой боковой проекции составило 11,3 ± 0,5 позвонка [7].

В 2007 г. расчет проводился на борзых собаках. Его целью было сравнить VHS у нормальных борзых с таковым у ротвейлеров и группы собак других пород. В результате выяснилось, что VHS был значительно выше у борзых по сравнению с ротвейлерами и другими породами. Среднее значение VHS на латеральных рентгенограммах для борзых составлял 10,5 ± 0,1, для ротвейлеров — 9,8 ± 0,1, а для собак смешанных пород — 10,1 ± 0,2. Это исследование также подтвердило, что относительная кардиомегалия, выявленная впоследствии при вскрытии и ЭКГ у борзых, легко обнаруживается с помощью обычной рентгенографии [8].

В 2007 г. исследовали рентгенограммы 50 взрослых бездомных кошек. Все кошки были короткошерстными, не страдали ожирением и были признаны здоровыми на основании клинического осмотра и электрокардиографии. Длинная и короткая оси сердца измерялись в миллиметрах. Длина позвонков измерялась каудально от Т4. Сумма длинной и короткой осей сердца, выраженная в виде VHS, составила 7,3 ± 0,49 позвонка в правой боковой проекции и 7,3 ± 0,55 позвонка в левой боковой проекции. Различия между правой и левой боковыми проекциями были незначительными [9].

В 2008 г. 19 собак породы бигль подверглись обследованию с помощью эхокардиографии, электрокардиограммы, неинвазивного измерения артериального давления, общего анализа крови и химического профиля сыворотки. Затем всем исследуемым собакам была проведена рентгенограмма грудной клетки в правой и левой боковых проекция, и рассчитан кардиовертебральный индекс. VHS у собак породы бигль составил 10,3 ± 0,4 позвонка, демонстрируя отличие от средних показателей 9,7 ± 0,5 в оригинальном исследовании JW Buchanan с собаками разных пород [2]. Полученные данные ещё раз подтвердили тот факт, что результаты следует интерпретировать, принимая во внимание различия, характерные для конкретной породы, особенно при тех показателях, которые незначительно отличаются от контрольного диапазона [10].

В 2009 г. была проведена оценка эффективности определения показателя VHS у собак с кашлем и с установленным дегенеративным заболеванием митрального клапана сердца. Рентгенограммы грудной клетки 90 собак с кашлем в анамнезе и с эхокардиогра-

фическими признаками заболевания митрального клапана были оценены двумя независимыми специалистами. Для начала их попросили определить источник кашля (кардиогенный, некардиогенный или смешанный), а затем измерить VHS. У собак с кашлем некардиогенного происхождения был значительно более низкий VHS (среднее значение 11,0 ± 0,9) по сравнению с собаками с кашлем кардиогенного или смешанного происхождения (12,8 ± 1 и 12,9 ± 0,9 соответственно). Анализ результатов показал, что VHS меньшее или равное 11,4 является достаточно точным показателем для исключения кашля сердечного происхождения у собак с патологией митрального клапана. Результаты исследования говорят о том, что расчет VHS может быть дополнительным инструментом для дифференциации происхождения кашля у собак с кардиологическими заболеваниями [11].

В 2013 г. опубликована работа, описывающая измерение VHS у собак пород мопс, померанский шпиц, йоркширский терьер, такса, бульдог, ши-тцу, лхаса апсо и бостон-терьер. В исследование были включены здоровые животные без субъективных рентгенологических признаков кардиомегалии, без шумов или неправильного ритма сердца во время клинического осмотра. Было обнаружено, что в группах собак, где были мопсы, померанские шпицы, бульдоги и бостон-терьеры, VHS в среднем составлял 10,7 ± 0,5 [12].

Целью другого эксперимента в том же 2013 г. было оценить эффективность системы VHS для дифференциации застойной сердечной недостаточности от других причин одышки у кошек. Для включения в исследование кошки проходили обследование с помощью эхокардиографии и рентгенографии грудной клетки в течение 12 часов после поступления в клинику. Во время исследования удалось установить, что если показатель VHS составлял > 9,3 позвонка, то он являлся специфичным для выявления заболеваний сердца. Измерения между 8,0 и 9,3 позволили предположить, что причина одышки может быть неоднозначной (т. е. вторичной по отношению к застойной сердечной недостаточности или респираторному заболеванию), и в этом случае эхокардиография была бы наиболее полезной для предоставления дополнительной диагностической информации. Результаты исследования показали, что система VHS может быть полезным инструментом, помогающим дифференцировать кардиогенные и некардиогенные причины дыхательной недостаточности у кошек в экстренной ситуации, когда эхокардиографическое исследование недоступно или не оправдано у нестабильного пациента [13].

В 2014 г. было проведено эхокардиографическое и рентгенографическое исследование грудной клетки 150 кошек. Цель — оценить диагностическую точность VHS и других связанных с ним рентгенографических индексов при выявлении увеличения сердца из-за различных сердечных заболеваний у кошек. У 83 кошек были различные сердечные заболевания, у 22 кошек не было сердечно-сосудистых аномалий. В результате вычислений получили следующие показатели: VHS в боковой проекции у здоровых кошек составлял 7,56 ± 0,54; у кошек с левосторонними заболеваниями сердца — 8,62 ± 1,04; у кошек с левосторонними заболеваниями сердца, но без увеличения левого предсердия или с умеренным увеличением левого предсердия, — 8,29 ± 0,83; у кошек с левосторонними заболеваниями сердца и с увеличением левого предсердия от умеренного до тяжелого — 8,95 ± 1,13 [14].

Исследование 2016 г. было проведено с целью установления контрольных значений показателя VHS у индийского шпица, лабрадора-ретривера и беспородных собак. Всего в исследовании участвовало 60 животных (20 индийских шпицев, 20 лабрадоров-ретриверов и 20 беспородных собак), не имевших рентгенологических и клинических признаков сердечно-сосудистых или легочных заболеваний. В результате исследования был установлен VHS в правой боковой проекции, составляющий для шпицев 10,21 ± 0,13, для лабрадоров-ретриверов 10,39 ± 0,19 и для беспородных собак 9,8 ± 0,21 [15].

Эксперимент, целью которого было определить кардиовертебральный индекс для собак породы такса и сравнить результаты с установленным эталонным диапазоном 9,7 ± 0,5, был проведен в 2017 г. В нем принимала участие 51 собака породы такса, которым были сделаны рентгенограммы и эхокардиограммы. В результате исследования удалось установить, что в среднем VHS при рентгенодиагностике в правой латеральной проекции составляет 10,3 позвонка (диапазон 9,25–11,55). При этом VHS у самок был больше, чем у самцов: 10,8 (9,50–11,55) против 9,99 (9,25–10,8). Результаты показали, что у здоровых такс средний показатель VHS превышает опубликованный стандартный диапазон для собак [16].

В 2019 г. было проведено вычисление кардиовертебрального индекса у 75 собак с доклинической стадией эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов. В результате исследования установлено, что при данной патологии увеличение кардиовертебрального индекса подтверждает наличие кардиомегалии, но не уточняет, в каких отделах сердца происходят патологические изменения [17].

Ещё одной работой 2019 г. было вычисление VHS у 61 собаки породы норвич-терьер без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Обнаружено, что VHS для собак данной породы составляет 10,6 ± 0,6, что превышает эталонное значение для собак (9,7 ± 0,5) [18].

Также в 2019 г. был проведен расчет VHS у австралийской пастушьей собаки. В исследовании участвовали 20 особей, не страдающих заболеваниями сердца и легких. Средний VHS у австралийской пастушьей собаки также оказался выше (10,5 ± 0,4) по сравнению со

https://www.vetpat.ru

средним VHS для 100 здоровых собак разных пород, который был первоначально обозначен (9,7 ± 0,5) [19].

В исследовании 2021 г. было определено среднее контрольное значение VHS у персидских кошек — 8,16 позвонка (выше, чем значение 7,5, указанное в ранних исследованиях, проведенных с кошками других пород). Было установлено, что половой фактор не оказывал влияния на эти значения [20].

В том же 2021 г. был произведен расчет VHS для собак породы мальтийская болонка. В нём принимали участие 81 клинически здоровая собака, прошедшая полное кардиологическое обследование. Средний VHS составил 9,53 ± 0,46 позвонка [21].

В конце 2021 г. был оценен VHS у собак породы бретонский эпаньоль. Участие в исследовании приняли 28 здоровых собак и 15 собак с миксоматозным поражением митрального клапана. Измерения проводились на рентгенограммах в правой латеральной проекции. Среднее значение VHS ± SD (стандартное отклонение) составило 10,6 ± 0,2 у здоровых животных и 11,9 ± 1,1 у животных с выявленной патологией [22].

Ещё одна работа 2021 г. включала вычисление VHS у 30 собак породы чихуахуа. Целью исследования была оценка VHS у здоровых взрослых особей, так как данная порода предрасположена как к врожденным, так и к приобретенным заболеваниям сердца. Значения VHS в выборочной популяции составили 10,0 ± 0,6 [23].

В 2022 г. был определен VHS у собак породы вельш-корги пемброк и оценено влияния характеристик грудных позвонков на данный показатель. В результате удалось вычислить, что кардиовертебральный индекс данных животных составляет 9,36 ± 0,27 (ниже контрольного значения). Авторы предполагают, что это может быть из-за того, что характеристики грудных позвонков корги немного отличаются от других пород [24].

В 2022 г. проводилось исследование, участниками которого стали собаки породы кавалер-кинг-чарльз-спаниель. Собаки данной породы предрасположены к развитию миксоматозного заболевания митрального клапана, при этом рентгенограммы часто используются для выявления признаков левосторонней кардиомегалии, вторичной по отношению к данному заболеванию. Исследование проводилось на 30 клинически здоровых взрослых особях (22 самки и 8 кобелей), возраст варьировался от 1 до 6 лет. Критерии включения: отсутствие патологий при физикальном осмотре, нормальная эхокардиография и наличие рентгенограмм грудной клетки без аномалий. Среднее значение VHS в выборке составило 10,08 ± 0,56. Данные показатели превышают ранее опубликованное общее справочное значение для собак в 9,7 ± 0,5 позвонка [25].

В предыдущих опытах 2021 г. производилось вычисление VHS для здоровых собак породы чихуахуа. Целью работы 2022 г. стала оценка влияния увеличения сердца на VHS у чихуахуа с миксоматозным заболеванием митрального клапана. В эксперимент были включены 10 клинически нормальных чихуахуа и 97 чихуахуа с заболеванием. Больные собаки были разделены на 3 группы, в зависимости от тяжести течения заболевания: легкая, средняя, тяжелая. VHS у здоровых собак в среднем составил 9,66 ± 0,36; с миксоматозным заболеванием митрального клапана легкой тяжести — 10,13 ± 0,64; средней — 10,87 ± 0,71; тяжелой — 11,71 ± 0,78. Вывод: VHS у данной породы собак увеличивается в соответствии с увеличением сердца при миксоматозном заболевании митрального клапана [26].

В 2023 г. было проведено рентгенологическое исследование грудной клетки 10 собак с диагнозом дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). Расчет кардиовертебрального индекса показал, что его значение в среднем увеличилось на 0,5–1,0, что достоверно свидетельствует о наличии кардиомегалии, которая также была подтверждена другими методами визуальной диагностики [27].

В том же 2023 г. удалось установить VHS у 29 клинически здоровых собак породы американский стаффордширский терьер. Каждой собаке были выполнены ЭКГ, рентгенография грудной клетки и эхокардиография. Все особи не имели кардиологических или легочных патологий. Среднее значение VHS у данной породы составило10,9 ± 0,6. Данный показатель достоверно не отличался у кобелей и сук, а также не был достоверно коррелирован с возрастом или массой тела животного [28].

В конце 2023 г. была определена целесообразность расчета VHS для прогнозирования левосторонней застойной сердечной недостаточности у собак с респираторными симптомами. В исследовании приняли участие 114 собак с респираторными симптомами и рентгенологическими нарушениями в легких, животным были сделаны эхокардиограмма и рентгенограмма грудной клетки. Диагноз «левосторонняя застойная сердечная недостаточность» был подтвержден на основании наличия респираторных симптомов, увеличения левого желудочка и кардиогенного отека легких. У половины животных, принимавших участие в исследовании, была зарегистрирована данная патология, у другой половины — нет. По итогам расчета VHS у животных без патологии он составлял в среднем 11,1 (10,1–11,8), а у собак с установленным диагнозом — 12,9 (11,9–14,1). Эти результаты могут быть полезны для исключения кардиогенной патологии у собак с респираторными симптомами [29].

Значения VHS для разных пород собак представлены в таблице 1 с указанием года проведения исследования.

Таблица 1

Значения кардиовертебрального индекса для разных пород собак

Порода собак	Год проведения исследования	Установленное значение VHS
Уиппет	2005	11,3 ± 0,5
Борзые	2007	10,5 ± 0,1
Ротвейлеры	2007	9,8 ± 0,1
Бигль	2008	10,3 ± 0,4
	2015	10,59 ± 0,49 (справа) и 10,35 ± 0,50 (слева) на фазе вдоха. 10,11 ± 0,37 (справа) и 9,92 ± 0,50 (слева) на фазе выдоха
Мопс, померанский шпиц, ши-тцу, йоркширский терьер, лхаса апсо, английский бульдог, бостон-терьер	2013	10,7 ± 0,5
Индийский шпиц	2016	10,21 ± 0,13
Лабрадор-ретривер	2016	10,39 ± 0,19
Такса	2017	10,3
Норвич-терьер	2019	10,6 ± 0,6
Австралийская пастушья собака	2019	10,5 ± 0,4
Мальтийская болонка	2021	9,53 ± 0,46
Бретонский эпаньоль	2021	10,6 ± 0,2
Чихуахуа	2021	10,0 ± 0,6
	2022	9,66 ± 0,36
Вельш-корги пемброк	2022	9,36 ± 0,27
Кавалер-кинг-чарльз-спаниель	2022	10,08 ± 0,56
Американский стаффордширский терьер	2023	10,9 ± 0,6

В обзор были включены также литературные источники, рассматривающие требования к технике получения рентгенограмм и перспективы применения технологии искусственного интеллекта для расчета VHS.

В 2008 г. была опубликована работа, описывающая влияние использования левой или правой латеральной проекции у собак при расчете VHS. Исследование проводилось на 63 здоровых собаках. VHS был незначительно выше при положении лежа на правом боку (9,8 ± 0,6) по сравнению с левым (9,5 ± 0,8). Пол и размер собаки существенно не влияли на показатели VHS [30].

В 2015 г. проведено исследование, целью которого было оценить вариабельность показателей VHS, вызванную сердечными и дыхательными циклами у собак породы бигль. В эксперименте принимали участие 14 особей, которых подвергали рентгеноскопическому исследованию, VHS измеряли в момент фазы вдоха и фазы выдоха, а также во время систолы и диастолы в положении лежа на левом и правом боку. Сравнивали среднее значение VHS в пределах сердечной и дыхательной фаз и между ними. Среднее значение VHS для каждой фазы дыхательного и сердечного циклов было больше на изображениях, полученных в положении лежа на правом боку по сравнению с положением лежа на левом боку. Наибольшие различия наблюдались между VHS в диастолической фазе вдоха (10,59 ± 0,49 и 10,35 ± 0,50 для правой и левой латеральной проекции соответственно) и систолической фазе выдоха (10,11 ± 0,37 и 9,92 ± 0,50 для правой и левой латеральной проекции соответственно). Результаты исследования подчеркивают, что клиницистам необходимо знать о потенциальном влиянии этих факторов при оценке VHS у собак [31].

https://www.vetpat.ru

Перспективным направлением для рентгенодиагностики в ветеринарной медицине является применение технологии искусственного интеллекта (ИИ) для расчета кардиовертебрального индекса. В исследовании 2021 г. ученые сравнили результаты измерения VHS у кошек и собак, выполненные искусственным интеллектом и двумя сертифицированными специалистами [1]. Использовались 30 рентгенограмм грудной клетки собак и 30 рентгенограмм грудной клетки кошек в латеральных проекциях. Изображения были оценены каждым специалистом с использованием двух различных методов определения короткой оси сердца на рентгенограммах собак: оригинального подхода, опубликованного Buchanan JW, и модифицированного подхода, и только методом Buchanan JW для рентгенограмм кошек. В целом, показатели VHS, рассчитанные искусственным интеллектом, рентгенологом и кардиологом, имели высокую степень согласия как у собак, так и у кошек (коэффициент внутриклассовой корреляции (ICC) = 0,998). Способность ИИ, обученного находить контрольные точки VHS, согласована с ручными расчетами специалистов как для кошек, так и для собак. Данное исследование показывает, что такой компьютеризированный метод может стать важным преимуществом для ветеринарных врачей общей практики, позволив ограничить вариабельность в интерпретации результатов и получить более сопоставимые показатели VHS с течением времени [1].

Обсуждение и заключение. Обзор и анализ научной литературы, посвященной применению метода определения кардиовертебрального индекса у собак и кошек при рентгенодиагностике грудной полости, позволил сделать следующие выводы:

1. Исследования в области расчета кардиовертебрального индекса у собак и кошек ведутся в трех основных направлениях: определение показателей VHS у животных в норме и при патологии; требования к технике получения рентгенограмм для расчета кардиовертебрального индекса; применение технологии искусственного интеллекта для расчета VHS у собак и кошек.

2. Методика расчета кардиовертебрального индекса в ветеринарии зарекомендовала себя как действующая альтернатива другим, более трудоемким и дорогостоящим методам диагностики кардиомегалий у кошек и собак. Она может применяться в ветеринарных клиниках для определения кардиогенного или некардиогенного статуса пациента.

3. Дальнейшие исследования могут быть направлены на получение новых данных в области видовых, породных, возрастных, физиологических и патологических особенностей показателя VHS у собак и кошек.

4. Опыт применения искусственного интеллекта в ветеринарной рентгенодиагностике показывает его перспективность для расчета VHS у животных.

Список литературы / References

1. Boissady E, De La Comble A, Zhu X, Abbott J, Adrien-Maxence H. Comparison of a Deep Learning Algorithm vs. Humans for Vertebral Heart Scale Measurements in Cats and Dogs Shows a High Degree of Agreement Among Readers. *Frontiers in Veterinary Science*. 2021;8:764570. http://doi.org/10.3389/fvets.2021.764570

2. Buchanan JW, Bücheler J. Vertebral Scale System to Measure Canine Heart Size in Radiographs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1995;206(2):194–199. http://doi.org/10.2460/javma.1995.206.02.194

3. Nakayama H, Nakayama T, Hamlin RL. Correlation of Cardiac Enlargement as Assessed by Vertebral Heart Size and Echocardiographic and Electrocardiographic Findings in Dogs with Evolving Cardiomegaly Due to Rapid Ventricular Pacing. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2001;15(3):217–221. https://doi.org/10.1892/0891-6640(2001)015%3C0217:coceaa%3E2.3.co;2

4. Litster AL, Buchanan JW. Vertebral Scale System to Measure Heart Size in Radiographs of Cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2000;216(2):210–214. http://doi.org/10.2460/javma.2000.216.210

5. Lamb CR, Tyler M, Boswood A, Skelly BJ., Cain M. Assessment of the Value of the Vertebral Heart Scale in the Radiographic Diagnosis of Cardiac Disease in Dogs. *Veterinary Record*. 2000;146(24):687–690. http://doi.org/10.1136/vr.146.24.687

6. Ghadiri A, Avizeh R, Rasekh A, Yadegari A. Radiographic Measurement of Vertebral Heart Size in Healthy Stray Cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2008;10(1):61–65. https://doi.org/10.1016/j.jfms.2007.06.015

7. Sleeper M.M, Buchanan JW. Vertebral Scale System to Measure Heart Size in Growing Puppies. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2001;219(1):57–59. https://doi.org/10.2460/javma.2001.219.57

8. Bavegems V, Van Caelenberg A, Duchateau L, Sys SU, Van Bree H, De Rick A. Vertebral Heart Size Ranges Specific for Whippets. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2005;46(5):400–403. https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2005.00073.x

9. Marin LM, Brown J, McBrien C, Baumwart R, Samii VF, Couto CG. Vertebral Heart Size in Retired Racing Greyhounds. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2007;48(4):332–334. https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2007.00252.x

10. Kraetschmer S, Ludwig K, Meneses F, Nolte I, Simon D. Vertebral Heart Scale in the Beagle Dog. *Journal of Small Animal Practice*. 2008;49(5):240–243. http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00531.x

11. Guglielmini C, Diana A, Pietra M, Di Tommaso M, Cipone M. Use of the Vertebral Heart Score in Coughing Dogs with Chronic Degenerative Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2009;71(1):9–13. https://doi.org/10.1292/jvms.71.9

12. Jepsen-Grant K, Pollard RE, Johnson LR. Vertebral Heart Scores in Eight Dog Breeds. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2013;54(1):3–8. https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2012.01976.x

13. Sleeper MM, Roland R, Drobatz KJ. Use of the Vertebral Heart Scale for Differentiation of Cardiac and Noncardiac Causes of Respiratory Distress in Cats: 67 Cases (2002–2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2013;242(3):366–371. http://dx.doi.org/10.2460/javma.242.3.366

14. Guglielmini C, Toaldo MB, Poser H, Menciotti G, Cipone M, Cordella A, Contiero B., Diana A. Diagnostic Accuracy of the Vertebral Heart Score and Other Radiographic Indices in the Detection of Cardiac Enlargement in Cats with Different Cardiac Disorders. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2014;16(10):812–825. https://doi.org/10.1177/1098612x14522048

15. Bodh D, Hoque M, Saxena AC, Gugjoo MB, Bist D, Chaudhary JK. Vertebral Scale System to Measure Heart Size in Thoracic Radiographs of Indian Spitz, Labrador Retriever and Mongrel Dogs. *Veterinary World*. 2016;9(4):371–376. http://doi.org/10.14202/vetworld.2016.371-376

16. Birks R, Fine DM, Leach SB, Clay SE, Eason BD, Britt LG. et al. Breed-Specific Vertebral Heart Scale for the Dachshund. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2017;53(2):73–79. http://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6474

17. Анников В.В., Анникова Л.В., Егунова А.В., Михалкин А.С., Пантюлин А.М., Шайхразиева Э.Ш. Динамика изменений торакальных рентгенограмм у собак, больных эндокардиозом АВ-клапанов на доклинической стадии при терапии ингибитором АПФ и антагонистом альдостерона. В: *Сборник статей XII Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в науке и образовании». Пенза, 05 июля 2019 года.* Пенза: Наука и Просвещение (ИП Гуляев Г.Ю.); 2019. С. 324–329.

Annikov VV, Annikova LV, Yegunova AV, Mikhalkin AS, Pantyulin AM, Shaykhraziyeva ESh. Dynamics of Changes in Thoracic Radiographs in Dogs with Endocardial AV Valves at the Preclinical Stage during Therapy with an Ace Inhibitor and an Aldosterone Antagonist. In: *Proceedings of the XII International Scientific and Practical Conference "Innovative technologies in science and education". Penza, July 05, 2019.* Penza: Nauka i Prosveshchenie (IP Gulyaev G.Yu.) Publ.; 2019. P. 324–329. (In Russ.)

18. Taylor CJ, Simon BT, Stanley BJ, Lai GP, Thieman Mankin KM. Norwich Terriers Possess a Greater Vertebral Heart Scale than the Canine Reference Value. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2020;61(1):10–15. https://doi.org/10.1111/vru.12813

19. Luciani MG., Withoeft J.A., Cardoso Pissetti H.M., de Souza L.P., Sombrio M.S., Bach E.C. et al. Vertebral Heart Size in Healthy Australian Cattle Dog. *Anatomia, Histologia, Embryologia.* 2019;48(3):264–267. https://doi.org/10.1111/ahe.12434

20. Sak D, Pazvant G. Estimation of Vertebral Heart Size and Cardiothoracic Ratio in Persian Cats. *Anatomia, Histologia, Embryologia*. 2021;50(3):543–549. https://doi.org/10.1111/ahe.12659

21. Baisan RA, Vulpe V. Vertebral Heart Size and Vertebral Left Atrial Size Reference Ranges in Healthy Maltese Dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2022;63(1):18–22. https://doi.org/10.1111/vru.13027

22. Kallassy A, Calendrier E, Bouhsina N, Fusellier M. Vertebral Heart Scale for the Brittany Spaniel: Breed-Specific Range and Its Correlation with Heart Disease Assessed by Clinical and Echocardiographic Findings. *Veterinary Sciences*. 2021;8(12):300. https://doi.org/10.3390/vetsci8120300

23. Puccinelli C, Citi S, Vezzosi T, Garibaldi S, Tognetti R. A Radiographic Study of Breed-Specific Vertebral Heart Score and Vertebral Left Atrial Size in Chihuahuas. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2021;62(1):20–26. https://doi.org/10.1111/vru.12919

24. Tangpakornsak T, Saisawart P, Sutthigran S, Jaturunratsamee K, Tachampa K, Thanaboonnipat C, et al. Thoracic Vertebral Length-to-Height Ratio, a Promising Parameter to Predict the Vertebral Heart Score in Normal Welsh Corgi Pembroke Dogs. *Veterinary Sciences*. 2023;10(2):168. https://doi.org/10.3390/vetsci10020168

25. Bagardi M, Locatelli C, Manfredi M, Bassi J, Spediacci C, Ghilardi S. et al. Breed-Specific Vertebral Heart Score, Vertebral Left Atrial Size, and Radiographic Left Atrial Dimension in Cavalier King Charles Spaniels: Reference Interval Study. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2022;63(2):156–163. https://doi.org/10.1111/vru.13036

26. Ito D. Vertebral Heart Size is Associated with Cardiac Enlargement in Chihuahuas with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Canadian Veterinary Journal*. 2022;63(6):627–632.

27. Сенчук, И.В., Моцарь К.А., Мальгинов Д.Е. Значение инструментальных методов исследования при комплексной диагностике дилатационной кардиомиопатии у собак. *Известия сельскохозяйственной науки Тавриды*. 2023;(33(196)):115–124.

Senchuk IV, Mozar KA, Malginov DE. The Importance of Instrumental Research Methods in the Complex Diagnosis of Dilated Cardiomyopathy in Dogs. *Izvestiya sel'skokhozyaistvennoi nauki Tavridy*. 2023;(33(196)):115–124. (In Russ.)

28. Szpinda O, Parzeniecka-Jaworska M, Czopowicz M, Jońska I, Bonecka J, Jank M. Cardiological Reference Intervals in Adult American Staffordshire Terrier Dogs. *Animals*. 2023;13(15):2436. https://doi.org/10.3390/ani13152436

29. Ross ES, Visser LC, Sbardellati N, Potter BM, Ohlendorf A, Scansen BA. Utility of Vertebral Left Atrial Size and Vertebral Heart Size to Aid Detection of Congestive Heart Failure in Dogs with Respiratory Signs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2023;37(6):2021–2029. https://doi.org/10.1111/jvim.16918

30. Greco A, Meomartino L, Raiano V, Fatone G, Brunetti A. Effect of Left vs. Right Recumbency on the Vertebral Heart Score in Normal Dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2008;49(5):454–455. https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2008.00406.x

31. Olive J, Javard R, Specchi S, Bélanger MC, Bélanger C, Beauchamp G, et al. Effect of Cardiac and Respiratory Cycles on Vertebral Heart Score Measured on Fluoroscopic Images of Healthy Dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2015;246(10):1091–1097. https://doi.org/10.2460/javma.246.10.1091

Об авторах:

Шмаренкова Юлия Сергеевна, старший преподаватель кафедры ветеринарии и физиологии животных факультета ветеринарной медицины и зоотехнии Калужского филиала РГАУ-МСХА им. К.А. Тимирязева (248007, Российская Федерация, г. Калуга, ул. Вишневского, д. 27), SPIN-код, ORCID, 1shmarenkova_11@mail.ru

Акчурин Сергей Владимирович, доктор ветеринарных наук, профессор кафедры ветеринарной медицины института зоотехнии и биологии РГАУ-МСХА им. К.А. Тимирязева (127434, Российская Федерация, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 49) SPIN-код, ORCID, sakchurin@rgau-msha.ru

Габедава Маргарита Анатольевна, кандидат сельскохозяйственных наук, доцент кафедры ветеринарии и физиологии животных факультета ветеринарной медицины и зоотехнии Калужского филиала РГАУ-МСХА им. К.А. Тимирязева (248007, Российская Федерация, г. Калуга, ул. Вишневского, д. 27), SPIN-код, ORCID, gabedava.margo@yandex.ru

Спасская Татьяна Аркадьевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры ветеринарии и физиологии животных факультета ветеринарной медицины и зоотехнии Калужского филиала РГАУ-МСХА им. К.А. Тимирязева (248007, Российская Федерация, г. Калуга, ул. Вишневского, д. 27), SPIN-код, ORCID, ta_spasskaya@mail.ru

Воронкова Ольга Александровна, кандидат сельскохозяйственных наук, доцент кафедры ветеринарии и физиологии животных факультета ветеринарной медицины и зоотехнии Калужского филиала РГАУ-МСХА им. К.А. Тимирязева (248007, Российская Федерация, г. Калуга, ул. Вишневского, д. 27), SPIN-код, ORCID, olgha121267@mail.ru

Заявленный вклад авторов:

Ю.С. Шмаренкова: поиск и анализ научных статей, подготовка текста, формирование выводов.

С.В. Акчурин: научное руководство, корректировка текста и выводов.

М.А. Габедава: доработка текста.

Т.А. Спасская: помощь в доработке текста.

О.А. Воронкова: помощь в доработке текста.

***Конфликт интересов*: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

About the Authors:

Yulia S. Shmarenkova, Senior Lecturer of the Veterinary Medicine and Animal Physiology Department, Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science, Kaluga Branch of the Russian State Agrarian University — Moscow Agricultural Academy Named after K.A. Timiryazev (27, Vishnevsky Str., Kaluga, 248007, Russian Federation), SPIN-code, ORCID, 1shmarenkova_11@mail.ru

Sergey V. Akchurin, Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Professor of the Veterinary Medicine Department, Institute of Animal Science and Biology, Russian State Agrarian University — Moscow Agricultural Academy Named after. K.A. Timiryazev (49, Timiryazevskaya Str., Moscow, 127434, Russian Federation), SPIN-code, ORCID, sakchurin@rgau-msha.ru

Margarita A. Gabedava, Cand. Sci. (Agricultural Science) Associate Professor of the Veterinary Medicine and Animal Physiology Department, Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science, Kaluga Branch of the Russian State Agrarian University —Moscow Agricultural Academy Named after K.A. Timiryazev (27, Vishnevsky Str., Kaluga, 248007, Russian Federation), SPIN-code, ORCID, gabedava.margo@yandex.ru

Tatyana A. Spasskaya, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor of the Veterinary Medicine and Animal Physiology Department, Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science, Kaluga Branch of the Russian State Agrarian University —Moscow Agricultural Academy Named after K.A. Timiryazev (27, Vishnevsky Str., Kaluga, 248007, Russian Federation), SPIN-code, ORCID, ta_spasskaya@mail.ru

Olga A. Voronkova, Cand. Sci. (Agricultural Science), Associate Professor of the Veterinary Medicine and Animal Physiology Department, Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science, Kaluga Branch of the Russian State Agrarian University —Moscow Agricultural Academy Named after K.A. Timiryazev (27, Vishnevsky Str., Kaluga, 248007, Russian Federation), SPIN-code, ORCID, olgha121267@mail.ru

Claimed Contributorship:
YuS Shmarenkova: search and analysis of scientific articles, text preparation, formulating the conclusions.
SV Akchurin: scientific supervision, correcting the text and conclusions.
MA Gabedava: refining the text.
TA Spasskaya: assistance in refining the text.
OA Voronkova: assistance in refining the text.

***Conflict of Interest Statement*: the authors declare no conflict of interest.**

All authors have read and approved the final manuscript.

Поступила в редакцию / Received 31.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 28.04.2025
Принятакпубликации / Accepted 30.04.2025

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ И ИММУНОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ

INFECTIOUS DISEASES AND ANIMAL IMMUNOLOGY

Check for updates

Оригинальное эмпирическое исследование

УДК 619:616.981.49:636.8
https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-2-55-62

EDN: FNDTPG

Мониторинг инфекционных болезней кур в Краснодарском крае и в Республике Адыгея

А.А. Шевченко[1], Б.Р. Конов[1], О.Ю. Черных[2,3], Л.В. Шевченко[3]

[1]Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина, г. Краснодар, Российская Федерация

[2]Кропоткинская краевая ветеринарная лаборатория, г. Кропоткин, Российская Федерация

[3]Северо-Кавказский научно-исследовательский ветеринарный институт — филиал Федерального ростовского аграрного научного центра, г. Новочеркасск, Российская Федерация

✉ Shevshenkoalexandr@yandex.ru

Аннотация

Введение. Одной из основных задач агропромышленного комплекса является обеспечение населения Российской Федерации доброкачественным сырьем и продуктами животноводства. Для этого на птицеводческих предприятиях внедряют современные технологии ведения интенсивного птицеводства, проводят регулярные профилактические работы по обеспечению эпизоотологической безопасности выращивания птицы. Чтобы эти мероприятия были эффективными, необходимо знать, какие заболевания характерны для птицы в разных регионах страны. Целью данной работы является изучение и анализ выделенных патогенов из патологического материала от кур, выращенных в Краснодарском крае и в Республике Адыгея, для планирования эффективных противоэпизоотических, профилактических и лечебных мероприятий.

Материалы и методы. Объектом исследования были куры птицеводческих предприятий Краснодарского края и Республики Адыгея и биологический материал от павшей птицы (патматериал). Всего в период 2019–2023 гг. было исследовано 2018 проб. При проведении исследований использовали комплекс методов (эпизоотологические, клинические, патологоанатомические, бактериологические, серологические), которые осуществляли по общепринятым методикам.

Результаты исследования. Из поступившего патматериала от кур, выращенных в Краснодарском крае и в Республике Адыгея, за пятилетний период исследования было выделено 5 патогенов инфекционных болезней (*E. coli, E. faecalis, St. aureus, Str. pneumoniae, S. pullorum*), как в чистом виде, так и в виде ассоциации с другими микробами. Из патогенных *E. coli* у птицы выделено 26 серотипов. При этом выявленный эшерихиоз у кур в Краснодарском крае и в Республике Адыгея составил 41,43 %; энтерококкоз — 26,51 %; стафилококковая инфекция — 18,04 %; стрептококкоз — 12,29 %, сальмонеллез — 0,1 %, смешанная инфекция (эшерихиоз и энтерококкоз) — 1,64 %.

Обсуждение и заключение. На основании проведенного мониторинга можно заключить, что в настоящее время ситуация с инфекционными заболеваниями кур на птицеводческих предприятиях Краснодарского края и Республики Адыгея улучшилась по сравнению с предыдущими годами, однако процент заболевания птицы эшерихиозом, стрептококкозом, стафилококкозом и энтерококкозом остается весьма высоким. В связи с этим рекомендуем руководству хозяйств запланировать противоэпизоотические мероприятия, направленные на своевременную профилактику и лечение указанных инфекционных болезней.

Ключевые слова: птица сельскохозяйственная, куры, бактериологические исследования, инфекционные болезни, мониторинг, патматериал, Краснодарский край, Республика Адыгея

Декларация о соблюдении принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей: авторы заявляют, что все проведенные исследования соответствовали принципам конвенции и правилам надлежащей лабораторной практики.

© Шевченко А.А., Конов Б.Р., Черных О.Ю., Шевченко Л.В., 2025

Для цитирования. Шевченко А.А., Конов Б.Р., Черных О.Ю., Шевченко Л.В. Мониторинг инфекционных болезней кур в Краснодарском крае и в Республике Адыгея. *Ветеринарная патология*. 2025;24(2):55–62. https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-2-55-62

Original Empirical Research

Monitoring Chicken Infectious Diseases in the Krasnodar Territory and the Republic of Adygea

Alexander A. Shevchenko[1] ✉, Bayzet R. Konov[1], Oleg Yu. Chernykh[2,3], Lyudmila V. Shevchenko[3]

[1]Kuban State Agrarian University Named after I.T. Trubilin, Krasnodar, Russian Federation

[2]Territory-level Veterinary Laboratory of Kropotkin, Kropotkin, Russian Federation

[3]North Caucasus Research Veterinary Institute, Branch of the Federal Rostov Agrarian Scientific Center, Novocherkassk, Russian Federation

✉ Shevshenkoalexandr@yndex.ru

Abstract

Introduction. One of the major goals set before the agro-industrial complex is to supply the population of the Russian Federation with the high-quality raw materials and products of animal husbandry. Therefore, poultry farms are implementing modern technologies of intensive poultry farming and carry out regular prophylactic work to ensure epizootological safety of poultry rearing. To make these measures effective, it is necessary to specify the diseases typical for poultry in different regions of the country. The aim of the research is to study and analyse the pathogens isolated from pathological material from chickens reared in the Krasnodar Territory and the Republic of Adygea for planning the effective anti-epizootic, preventive and therapeutic measures.

Materials and Methods. The objects of the study were chickens from the poultry farms of the Krasnodar Territory and the Republic of Adygea and biological material from dead birds (pathological material). In total, 2018 samples were examined during the period of 2019–2023. The research was carried out using a range of methods (epizootological, clinical, pathoanatomical, bacteriological, serological) based on the commonly accepted techniques.

Results. During a five-year research period, 5 pathogens of infectious diseases were isolated from the pathological material obtained from chickens reared in the Krasnodar Territory and the Republic of Adygea (*E. coli, E. faecalis, St. aureus, Str. pneumoniae, S. pullorum*), both pure culture and mixed culture. 26 serotypes of *E. coli* pathogen were isolated from chickens. Whereas, percentage of escherichiosis detected in chickens in the Krasnodar Territory and the Republic of Adygea equaled to 41.43%; enterococcosis — to 26.51%; staphylococcal infection — to 18.11%; streptococcosis — to 12.29 %; salmonellosis — to 0.1%; mixed (escherichiosis and enterococcosis) infection — to 1.64%.

Discussion and Conclusion. Based on the conducted monitoring, it can be concluded that at poultry farms of the Krasnodar Territory and the Republic of Adygea the current situation with the infectious diseases in chickens has improved compared to that five years ago, however, the percentage of escherichiosis, streptococcosis, staphylococcosis and enterococcosis morbidity in poultry is still quite high. Therefore, we recommend the management of the farms to plan the anti-epizootic measures aimed at timely prevention of the above mentioned infectious diseases.

Keywords: poultry, chickens, bacteriological research, infectious diseases, monitoring, pathological material, Krasnodar Territory, Republic of Adygea

Declaration of Compliance with the Principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes: the authors declare that all research was conducted in compliance with the principles of Good Laboratory Practice.

For Citation. Shevchenko AA, Konov BR, Chernykh OYu, Shevchenko LV. Monitoring Chicken Infectious Diseases in the Krasnodar Territory and the Republic of Adygea. *Russian Journal of Veterinary Pathology*. 2025;24(2):55–62. https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-2-55-62

Введение. Одной из основных задач агропромышленного комплекса Российской Федерации является обеспечение населения страны доброкачественными сырьем и продуктами животноводства. В рамках этой деятельности на птицеводческих предприятиях внедряют новые технологии ведения интенсивного птицеводства, а также проводят регулярные профилактические работы по обеспечению эпизоотологической безопасности выращивания птицы. Наиболее опасными для кур являются такие инфекционные заболевания, как туберкулез, ньюкаслская болезнь, лейкоз, эшерихиоз, грипп птиц, инфекционный ларинготрахеит, болезнь Марека и другие, которые при вспышках вызывают массовый падеж птицы, нанося значительный экономический ущерб отрасли птицеводства.

В последние годы научный интерес вызывают заболевания животных, вызванные условно-патогенной микрофлорой [1–3]. При снижении резистентности

организма, нарушении ветеринарных, зоогигиенических санитарных правил выращивания животных возникают заболевания, вызванные сопутствующей микрофлорой, — стрептококкоз, стафилококкоз, эшерихиоз, энтерококкоз, сальмонеллез [4, 5]. По данным многих исследователей, от инфицированной сельскохозяйственной птицы могут заражаться другие виды животных и человек, следовательно, возникает необходимость в своевременном проведении мониторинга микробов и выявлении патогенных видов с целью предотвращения попадания инфицированной продукции животным и людям [6–8]. Использование для лечения больных животных антибиотиков без проверки их активности к выделенным микроорганизмам, нарушение дозировки и курса терапии приводит к быстрой адаптации микробов к неблагоприятным факторам и появлению новых вариантов возбудителей, особенно *E. coli*. Поэтому для профилактики инфекционных болезней в план обязательных мероприятий каждого птицеводческого предприятия должны включаться быстрая качественная диагностика и различные ветеринарно-санитарные процедуры, обеспечивающие недопущение заражения животноводческого сырья, восприимчивых животных и людей [9, 10]. *Цель работы* — изучение и анализ выделенных патогенов из патологического материала от кур, выращенных в Краснодарском крае и в Республике Адыгея, для эффективной организации противоэпизоотических, профилактических и лечебных мероприятий.

Материалы и методы. Исследования проводили на кафедре микробиологии, эпизоотологии и вирусологии ГБУ «Кропоткинская краевая ветеринарная лаборатория» и на различных птицеводческих предприятиях Краснодарского края и Республики Адыгея в период 2019–2023 гг. Объект исследования — сельскохозяйственная птица (куры) и выделенные изоляты микроорганизмов (патматериал) от больных и павших птиц. Всего было исследовано 2018 проб. Комплексное обследование проводили с учетом эпизоотологических показателей, клинических признаков у птицы, патологоанатомических изменений и результатов лабораторных исследований по выделенному патогену.

Лабораторная диагностика основана на использовании бактериологических исследований, позволяющих провести выделение возбудителя, его идентификацию, определить вид, серотип, патогенность микроорганизма [11–14]. Диагностику проводили в соответствии с действующими нормативными документами, утвержденными Департаментом ветеринарии РФ по бактериологическим методам исследования патматериала, полученного от павшей и вынужденно убитой птицы (из сердца, печени, селезенки, содержимого кишечника, костного мозга).

Исследования по выделению возбудителя колибактериоза (эшерихиоза) проводили согласно «Методическим указаниям по бактериологической диагностике колибактериоза (эшерихиоза) животных», утвержденным заместителем руководителя Департамента ветеринарии Министерства сельского хозяйства и продовольствия РФ 27.07.2000 г.

Исследования на энтероккокоз и смешанную кишечную инфекцию проводили согласно «Методическим указаниям по бактериологической диагностике смешанной кишечной инфекции молодняка животных, вызываемой патогенными энтеробактериями», утвержденным 11.10.1999 г. Департаментом ветеринарии Министерства сельского хозяйства и продовольствия РФ №13-7-2/1759.

Исследования на стафилококкоз проводили согласно «Методическим указаниям по лабораторной диагностике стафилококкоза животных», утвержденным начальником Главного управления ветеринарии Государственного агропромышленного комитета СССР от 30.06.1987 г.

Исследования по выделению возбудителей стрептококкоза проводили согласно «Методическим указаниям по лабораторной диагностике стрептококкоза животных», утвержденным заместителем начальника Главного управления ветеринарии с Государственной ветеринарной инспекцией при Госкомиссии СМ СССР по продовольствию и закупкам от 25.09.1990 г.

Для исследования на сальмонеллез использовали «Лабораторную диагностику сальмонеллезов, обнаружение сальмонелл в пищевых продуктах и объектах окружающей среды. Методические указания МУ 4.2.2723–10», изданы Федеральным центром гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора в 2011 г.

Для проведения исследований использовали стандартное лабораторное оборудование, термостат 37 °С, микроскоп («Биолам», Россия) [15, 16]. Бактериологические исследования включали определение морфологических, тинкториальных, культуральных и серологических показателей у выделенных микроорганизмов [17–20].

Эпизоотическую ситуацию оценивали по анализу вспышек заболеваемости, зарегистрированных в журналах учета предприятий.

Результаты исследования. При лабораторном исследовании патматериала от птицы из различных хозяйств Краснодарского края и Республики Адыгея в период 2019–2023 гг. были выделено 5 патогенов инфекционных болезней: эшерихиоз (*E. coli*), энтерококкоз (*E. faecalis*), стафилококкоз (*St. aureus*), стрептококкоз (*Str. pneumoniae*), смешанная микрофлора (*E. coli, E. faecalis*), сальмонеллез (*S. pullorum*) (рис. 1, таблица 1).

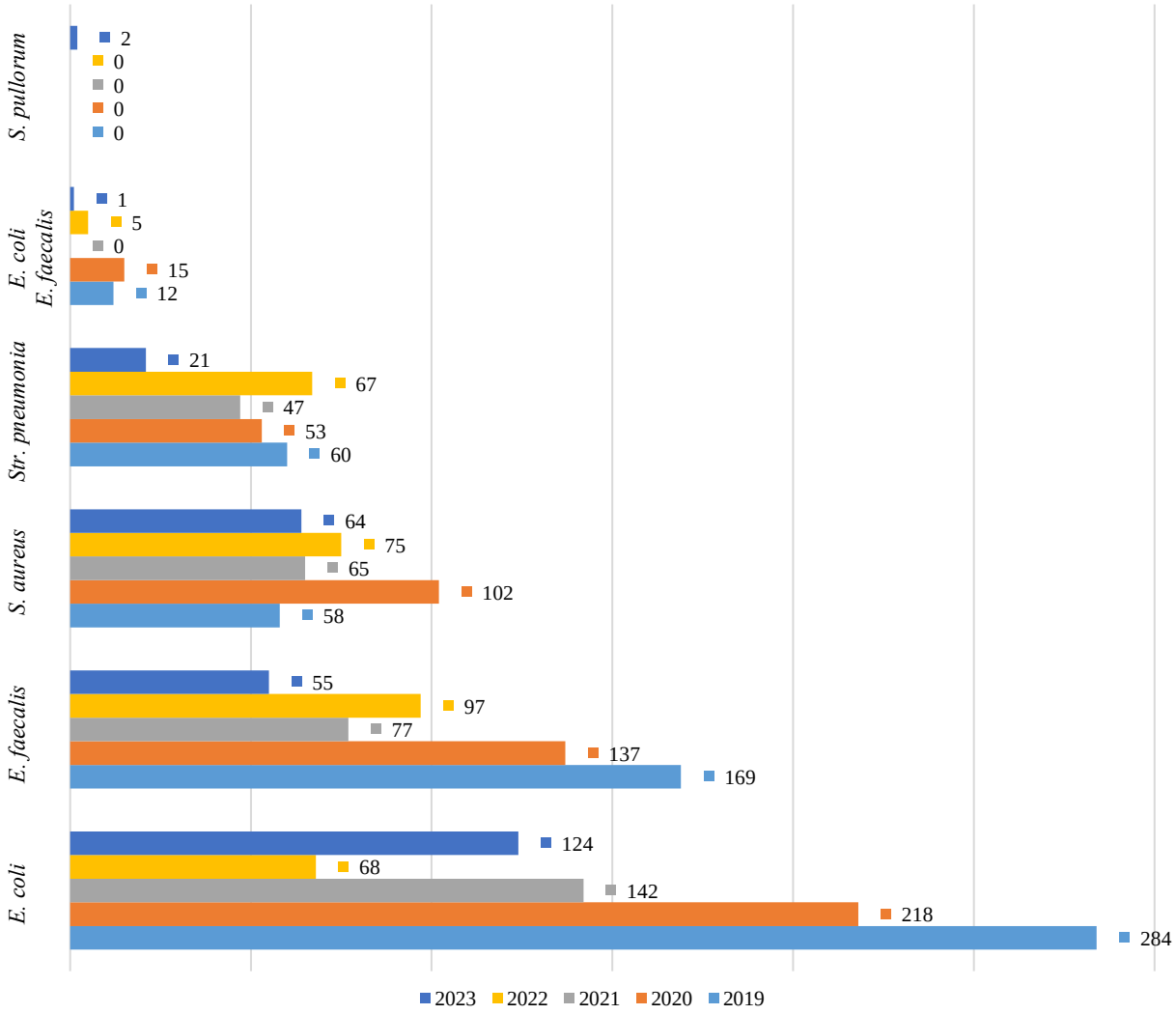

Рис. 1. Динамика выделения патогенов от кур, выращенных в Краснодарском крае и в Республике Адыгея, в период 2019–2023 гг.

Таблица 1

Мониторинг случаев регистрации инфекционных болезней у кур в Краснодарском крае и в Республике Адыгея в период 2019–2023 гг.

№ п/п	Наименование	2019		2020		2021		2022		2023		Всего	
		кол-во	%*	кол-во	%*	кол-во	%*	кол-во	%*	кол-во	%*	кол-во	%*
1.	Эшерихиоз	284	48,54	218	41,52	142	42,90	68	21,79	124	46,79	836	41,43
2.	Энтерококкоз	169	28,88	137	26,09	77	23,26	97	31,08	55	20,75	535	26,51
3.	Стафилококкоз	58	9,91	102	19,42	65	19,63	75	24,03	64	24,15	364	18,04
4.	Стрептококкоз	60	10,25	53	10,09	47	14,19	67	21,47	21	7,92	248	12,29
5.	Эшерихиоз + энтерококкоз	12	2,05	15	2,85	0	0	5	1,6	1	0,37	33	1,64
6	Сальмонеллез	2	0,34	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,1
Итого		585	18,28	525	26,01	331	16,40	312	15,46	265	13,13	2018	100,0

Примечание: * — процент от общего количества исследованных проб (n=2018).

Известно значительное количество разных серотипов кишечной палочки. Кишечная палочка (*E. coli)* имеет разные типы антигенов: О — соматический, К — капсульный, Н — жгутиковый, из которых есть патогенные и непатогенные. Из патогенных *E. coli* от кур было выделено 26 серотипов О-соматических антигенов, преобладали серотипы 1, 2, 9, 15, 20, 27, 33, 45, 55, 78, 139 (рис. 2, таблица 2).

https://www.vetpat.ru

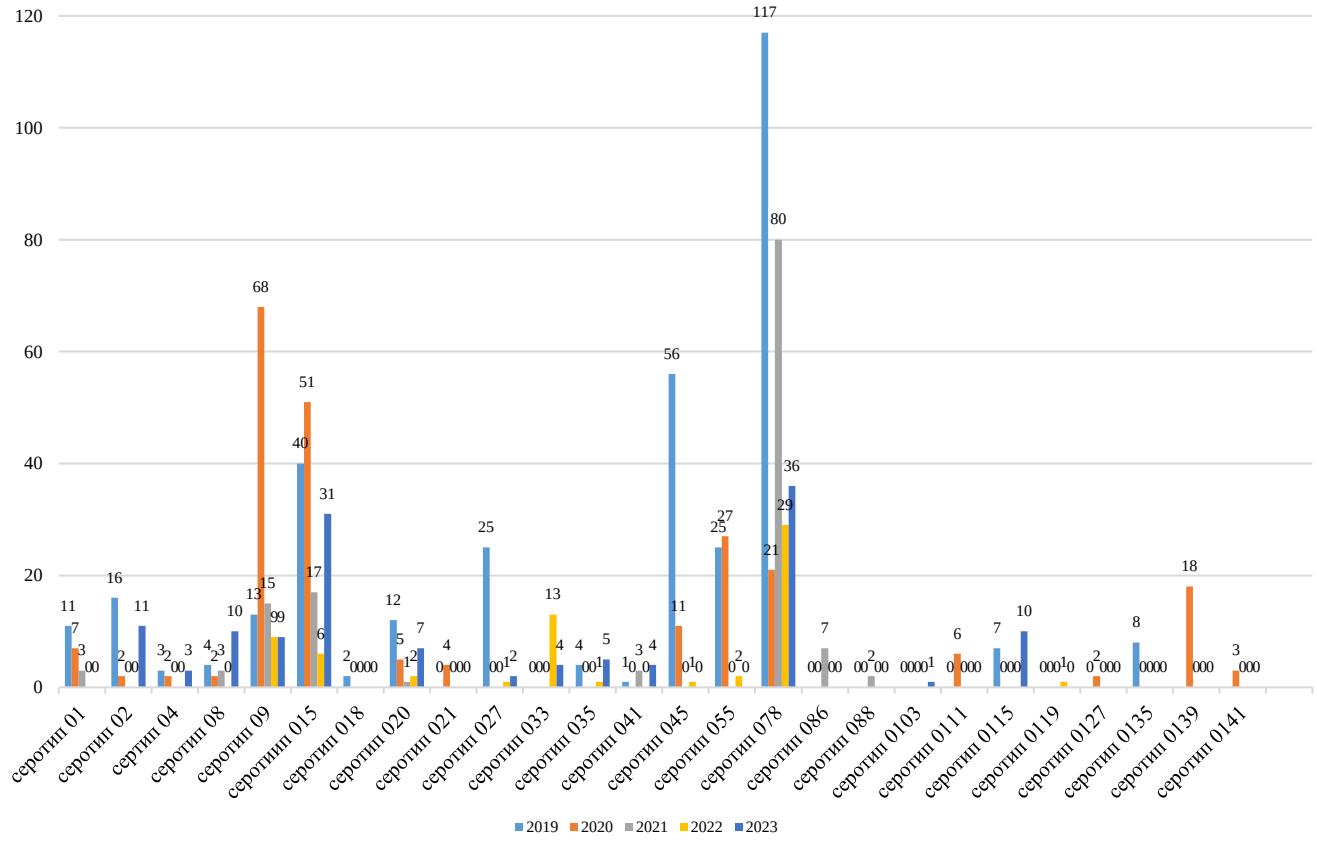

Рис. 2. Динамика выделенных серотипов *E. coli* из патматериала от кур, выращенных в Краснодарском крае и в Республике Адыгея, в период 2019–2023 гг.

Таблица 2

Выделенные серотипы *E. coli* из патматериала от кур, выращенных в Краснодарском крае и в Республике Адыгея, в период 2019–2023 гг.

№ п/п	Серотипы *E. coli*	2019		2020		2021		2022		2023		Всего	
		кол-во	%*	кол-во	%**	кол-во	%***	кол-во	%****	кол-во	%*****	кол-во	%
1.	01	11	3,87	7	3,21	3	2,01	0	0	0	0	21	2,22
2.	02	16	5,63	2	0,91	0	0	0	0	11	9,01	18	1,9
3.	04	2	0,70	0	0	0	0	0	0	3	2,45	10	1,05
4.	08	4	1,40	0	0	3	2,01	0	0	10	8,19	22	2,32
5.	09	13	4,57	68	31,19	15	10,06	9	13,23	9	7,37	114	12,05
6.	015	40	14,08	51	23,39	17	11,40	6	8,82	31	25,40	145	15,32
7.	018	2	0,70	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,21
8.	020	12	4,22	5	2,29	1	0,67	2	2,94	7	5,73	27	2,85
9.	021	0	0	4	1,83	0	0	0	0	0	0	4	0,42
10.	027	5	1,76	0	0	0	0	1	1,47	2	1,63	28	2,96
11.	033	0	0	0	0	0	0	13	19,11	4	3,27	17	1,8
12.	035	4	1,40	0	0	0	0	1	1,47	0	0	5	0,53
13.	041	1	0,35	0	0	0	0	3	4,41	0	0	4	0,42
14.	045	26	9,15	0	0	11	7,38	1	1,47	0	0	68	7,19
15.	055	25	8,80	27	12,38	0	0	2	2,94	0	0	54	5,7
16.	078	115	40,49	21	9,63	80	53,69	29	42,64	36	29,50	342	36,15
17.	086	0	0	0	0	7	4,69	0	0	0	0	7	0,73
18.	088	0	0	0	0	2	1,34	0	0	0	0	2	0,21
19.	0103	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,81	1	0,10
20.	0111	0	0	6	2,75	0	0	0	0	0	0	6	0,63
21.	0115	0	0	7	3,21	0	0	0	0	10	8,19	17	1,8
22.	0119	0	0	0	0	0	0	1	1,47	0	0	1	0,10
23.	0127	0	0	2	0,91	0	0	0	0	0	0	2	0,21
24.	0135	8	2,81	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0,84

№ п/п	Серотипы *E. coli*	2019		2020		2021		2022		2023		Всего	
		кол-во	%*	кол-во	%**	кол-во	%***	кол-во	%****	кол-во	%*****	кол-во	%
25.	0139	0	0	18	8,25	0	0	0	0	0	0	18	1,9
26.	0141	0	0	0	0	3	2,01	0	0	0	0	3	0,31
Итого		284	30,02	218	23,04	149	15,75	68	7,18	122	12,89	946	100

Примечание: * — процент от общего кол-ва заболеваний эшерихиозом в 2019 г. (n=284).
** — процент от общего кол-ва заболеваний эшерихиозом в 2020 г. (n=218).
*** — процент от общего кол-ва заболеваний эшерихиозом в 2021 г. (n=149)
**** — процент от общего кол-ва заболеваний эшерихиозом в 2022 г. (n=68)
***** — процент от общего кол-ва заболеваний эшерихиозом в 2023 г. (n=122)

Обнаруженные в результате мониторинга патогенные микроорганизмы *E. coli, E. faecalis, St. Aureus, Str. pneumoniae, S. pullorum*, в чистом виде и виде ассоциации с другими микробами, вызывали у кур такие инфекционные заболевания, как эшерихиоз (41,43 %), энтерококкоз (26,51 %), стафилококкоз (18,04 %), стрептококкоз (12,29 %), смешанную кишечную инфекцию (эшерихиоз и энтерококкоз) — 1,64 %, сальмонеллез (0,1 %).

Обсуждение и заключение. По результатам проведенного мониторинга можно отметить тенденцию к улучшению эпизоотической обстановки на птицеводческих предприятиях Краснодарского края и Республики Адыгея по сравнению с ситуацией пятилетней давности. Тем не менее процент заболевания кур эшерихиозом, стрептококкозом, стафилококкозом и энтерококкозом остается весьма высоким. Учитывая, что возбудитель эшерихиоза (*E. coli*) обладает высокой изменчивостью (за последние 5 лет выделено 26 серотипов), через сырье и продукцию животного происхождения может заражаться человек. В связи с этим руководству птицеводческих хозяйств настоятельно рекомендуется своевременно принимать меры по диагностике и профилактике указанных инфекционных болезней, а также проводить лечение птицы в неблагополучных пунктах после обязательного определения чувствительности выделенных изолятов патогенных микроорганизмов к антибиотикам. При этом биологические особенности данных видов микробов необходимо учитывать в процессе разработки эффективной технологии выращивания птицы и животных на птицеводческих и животноводческих предприятиях.

Список литературы/References

1. Асмолова О.Л., Мандро Н.М., Литвинова З.А. Восприимчивость цыплят-бройлеров к бактериям, изолированным от синантропной птицы. *Дальневосточный аграрный вестник*. 2017;(2(42)):92–97.

Asmolova OL, Mandro NM, Litvinova ZA. Broilers' Susceptibility to Bacteria Isolated from Synanthropic Birds. *Far Eastern Agrarian Journal*. 2017;(2(42)):92–97.

2. Веревкина М.Н. Сальмонеллез птиц. В: *Сборник статей 75-й научно-практической конференции «Диагностика, лечение и профилактика заболеваний сельскохозяйственных животных».* Ставрополь: Ставропольский государственный аграрный университет; 2010. С. 9–10.

Verevkina MN. Salmonellosis of Birds. In: *Proceedings of the 75th Scientific and Practical Conference "Diagnosis, Treatment and Prevention of Diseases in Farm Animals".* Stavropol: Stavropol State Agrarian University; 2010. P. 9–10.

3. Давлеев А.Д. Профилактика сальмонеллезов в европейском птицеводстве. *Ценовик*. 2020;(9):6–9.

Davleev AD. Prevention of Salmonellosis in European Poultry Farming. *Tsenovik. Agricultural Review*. 2020;9:6–9.

4. Дмитриева М.Е. Ветеринарное благополучие в промышленном птицеводстве. *Животноводство России*. 2016;S1:46–48.

Dmitrieva ME. Veterinary Well-Being in Industrial Poultry Production. *Animal Husbandry of Russia.* 2016;S1:46–48.

5. Добрина М.Н. Роль голубей в распространении *Salmonella Enteritidis* инфекции птиц на птицефабриках. *Ветеринария и кормление*. 2011;(3):22–23.

Dobrina MN. The Role of Pigeons in the Spread of Salmonella Enteritidis Infection of Birds in Poultry Farms. *Veterinaria i kormlenie (Veterinary Medicine and Feeding)*. 2011;3:22–23.

6. Корелла Х.С. Сальмонеллез птиц и перспективы борьбы с ним. *БИО*. 2018;(6(213)):10–11.

Corella H.S. Avian Salmonellosis and Prospects for Its Control. *BIO*. 2018;6(213):10–11.

7. Костенко Ю.Г., Храмов М.В., Давлеев А.Д. Проблема пищевого сальмонеллеза и пути ее решения. *Ветеринария*. 2016;2:9–12.

Kostenko YuG, Chramov MV, Davleev AD. Problem of Food Salmonellosis and Ways for It Decision. *Veterinariya (Veterinary Medicine).* 2016;2:9–12.

8. Литвинова З.А., Мандро Н.М., Пунина П.В. Распространение инфекционных заболеваний птиц бактериальной этиологии в Верхнем Приамурье. *Вестник Красноярского государственного аграрного университета*. 2020;4(157):102–106. http://doi.org/10.36718/1819-4036-2020-4-102-106

https://www.vetpat.ru

Litvinova ZA, Mandro NM, Punina PV. The Spreading of Bacterial Infectious Diseases of the Poultry in the Upper Amur Region. *Bulletin of KSAU*. 2020;4(157):102–106. http://doi.org/10.36718/1819-4036-2020-4-102-106

9. Ленченко Е.М., Кхай Ф.В., Ватников Ю.А., Медведев И.Н., Гаврилов В.А. Этиологическая структура и дифференциальная диагностика сальмонеллеза птиц. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Агрономия и животноводство*. 2017;12(4):359–367.

Lenchenko EM, Khay PhV, Vatnikov YuA, Medvedev IN, Gavrilov VA. Etiological Structure and Differential Diagnostics of Salmonellosis of Birds. *RUDN Journal of Agronomy and Animal Industries*. 2017;12(4):359–367.

10. Мусиев Д.Г., Цахаева Р.О., Азаев Г.Х., Гунашев Ш.А., Абдурагимова Р.М., Майорова Т.Л. и др. Лабораторная диагностика сальмонеллеза птиц. *Известия Дагестанского ГАУ*. 2020;(2(6)):72–75.

Musiev DG, Tsakhaeva RO, Azaev GKh, Gunashev ShA, Abduragimova RM, Mayorova TL, et al. Laboratory Diagnostics of Bird Salmonellosis. *Daghestan GAU Proceedings*. 2020;2(6):72–75.

11. Новикова О.Б., Павлова М.А. Актуальные и новые болезни птиц бактериальной этиологии. *Актуальные вопросы сельскохозяйственной биологии*. 2017;4(6):40–44.

Novikova OB, Pavlova M. Actual and New Diseases of Birds of Bacterial Etiology. *Actual Issues in Agricultural Biology*. 2017;4(6):40–44.

12. Новикова О.Б., Никитина Н.В., Павлова М.А., Карпова О.С., Бартенев А.А. Контроль и профилактика бактериальных болезней водоплавающей птицы. *Птицеводство*. 2019;(11–12):93–99. http://doi.org/10.33845/0033-3239-2019-68-11-12-93-99

Novikova OB, Nikitina NV, Pavlova MA, Karpova OS, Bartenev AA. Control and Prevention of Bacterial Diseases in the Waterfowl. *Ptitsevodstvo* (*Poultry Farming)*. 2019;(11–12):93–99. http://doi.org/10.33845/0033-3239-2019-68-11-12-93-99

13. Пунина П.В. Распространение инфекционных болезней птиц в Российской Федерации. В: *Материалы XIX региональной научно-практической конференции «Молодежь XXI века: шаг в будущее».* Благовещенск: Дальневосточный государственный аграрный университет; 2018. С. 57–58.

Punina PV. Spread of Infectious Diseases of Birds in the Russian Federation. In: *Proceedings of the XIX Regional Scientific and Practical Conference "Youth of the XXI Century: A Step into the Future".* Blagoveshchensk: Far Eastern State Agrarian University. 2018. P. 57–58.

14. Поломошнов Н.А., Малышева Л.А. Диагностика сальмонеллеза кур иммуноферментным методом. *Ветеринарная патология*. 2011;(4):51–54.

Palomatskova NA. Diagnosis of Chicken Salmonellosis by the Enzyme Immunoassay. *Veterinary Pathology*. 2011;(4):51–54.

15. Шевченко А.А., Черных О.Ю., Манакова А.Ю., Клименко А.А., Лазариди Д.Г., Марченко В.В. Результаты мониторинга микроорганизмов у животных в Краснодарском крае. *Научная жизнь*. 2024;19(6(138)):1097–1106. http://doi.org/10.35679/1991-9476-2024-19-6-1097-1106

Shevchenko AA, Chernykh OYu, Manakova AYu, Klimenko AA, Lazaridi DG, Marchenko VV. Results of Monitoring of Microorganisms in Animals in the Krasnodar Krai. *Science Review*. 2024;19(6(138)):1097–1106.

16. Татарникова Н.А., Чугунова Е.О. Циркуляция различных серотипов сальмонелл в популяциях животных и птиц Пермского края. *Ветеринария*. 2016;(2):26–30.

Tatarnikova NA, Chugunova EO. Circulation of Various Salmonellas Serotypes in Population of Animals and Birds in Perm Region. *Veterinariya (Veterinary medicine)*. 2016;(2):26–30.

17. Чугунова Е.О., Татарникова Н.А., Прохорова Т.С., Мауль О.Г. Зараженность сальмонеллами продукции птицеводства. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;(6):1823.

Chugunova EO, Tatarnikova NA, Prokhorova TS, Maul OG. Contamination Salmonellae of Production f Poultry Farming. *Modern Problems of Science and Education*. 2014;(6):1823. URL: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15850 (accessed: 12.03.2025).

18. Чугунова Е.О. Культуральные свойства сальмонелл, обогащенных инновационным способом. *Вестник Красноярского государственного аграрного университета*. 2016;(5(116)):72–77.

Chugunova EO. Cultural Properties of Salmonella Spp. Enriched by Innovation Method. *Bulletin of KSAU*. 2016;(5(116)):72–77.

19. Шевченко А.А., Торопыно А.В., Шевченко Л.В. Бактериологическое исследование при эшерихиозе. *Труды Кубанского ГАУ*. 2018;71:97–102. https://doi.org/10.21515/1999-1703-71-97-102

Shevchenko AA, Toropyno AV, Shevchenko LV. Biological Research in Escherichiosis. *Proceedings of the Kuban State Agrarian University*. 2018;71:97–102. https://doi.org/10.21515/1999-1703-71-97-102

20. Gast RK, Guraya R, Jones DR, Anderson KE, Karcher DM. Colonization of Internal Organs by Salmonella Enteritidis in Experimentally Infected Laying Hens Housed in Enriched Colony Cages at Different Stocking Densities. *Poultry Science*. 2016;95(6):1363–1369. https://doi.org/10.3382/ps/pey541

Об авторах:

Александр Алексеевич Шевченко, доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, эпизоотологии и вирусологии Кубанского государственного аграрного университета им. И.Т. Трубилина (350044, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. Калинина, д. 13), SPIN-код, ORCID, Shevshenkoalexandr.@yandex.ru

Байзет Русланович Конов, аспирант Кубанского государственного аграрного университета им. И.Т. Трубилина (350044, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. Калинина, д. 13), baizetkonov1972@mail.ru

Олег Юрьевич Черных, доктор ветеринарных наук, профессор, директор Кропоткинской краевой ветеринарной лаборатории (352380, Российская Федерация, г. Кропоткин, ул. Красноармейская, д. 303), ведущий научный сотрудник Северо-Кавказского зонального научно-исследовательского ветеринарного института — филиала Федерального ростовского аграрного научного центра (346735, Российская Федерация, Ростовская область, Аксайский район, пос. Рассвет, ул. Институтская, 1), SPIN-код, ORCID, gukkvi50@kubanvet.ru

Шевченко Людмила Васильевна, доктор ветеринарных наук, доцент, главный научный сотрудник Северо-Кавказского зонального научно-исследовательского ветеринарного института — филиала Федерального ростовского аграрного научного центра (346735, Российская Федерация, Ростовская область, Аксайский район, пос. Рассвет, ул. Институтская, 1), SPIN-код, ORCID, Shevshenkoalexandr.@yandex.ru

Заявленный вклад авторов:

А.А. Шевченко: научное руководство, написание рукописи, составление рисунков.

Б.Р. Конов: подбор научной литературы, проведение и анализ материалов, подготовка рукописи.

О.Ю. Черных: разработка методологии, предоставление ресурсов, визуализация.

Л.В. Шевченко: разработка концепции, проведение исследования.

***Конфликт интересов*: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

About the Authors:

Alexander A. Shevchenko, Dr.Sci. (Veterinary Sciences), Professor, Head of the Microbiology, Epizootology and Virology Department, Kuban State Agrarian University Named after I.T. Trubilin (13, Kalinina Str., Krasnodar, 350044, Russian Federation), SPIN-code, ORCID, Shevshenkoalexandr@yandex.ru

Bayzet R. Konov, Postgraduate Degree Student of Kuban State Agrarian University Named after I.T. Trubilin (13, Kalinina Str., Krasnodar, 350044, Russian Federation), baizetkonov1972@mail.ru

Oleg Yu. Chernykh, Dr.Sci (Veterinary Sciences), Professor, Director of Territory-level Veterinary Laboratory of Kropotkin (303, Krasnoarmeyskaya Str., Kropotkin, Krasnodar Territory, 352380, Russian Federation), Leading Research Associate of the North Caucasus Research Veterinary Institute, Branch of the Federal Rostov Agrarian Scientific Center (1, Institutskaya Str., Rassvet Settlement, Aksay District, Rostov Region, 346735, Russian Federation), SPIN-code, ORCID, gukkvi50@kubanvet.ru

Lyudmila V. Shevchenko, Dr.Sci. (Veterinary Sciences), Associate Professor, Senior Research Associate of the North Caucasus Research Veterinary Institute, Branch of the Federal Rostov Agrarian Scientific Center (1, Institutskaya Str., Rassvet Settlement, Aksay District, Rostov Region, 346735, Russian Federation), SPIN-code, ORCID, Shevshenkoalexandr@yandex.ru

Claimed Contributorship:

AA Shevchenko: scientific supervision, writing the manuscript, preparing visuals.

BR Konov: selection of scientific literature, conducting and analysing materials, preparing the manuscript.

OYu Chernykh: developing the methodology, providing resources, visualization.

LV Shevchenko: developing the concept, conducting research.

***Conflict of Interest Statement:* the authors declare no conflict of interest.**

All authors have read and approved the final manuscript.

Поступила в редакцию / Received 30.04.2025
Поступила после рецензирования / Reviewed 28.05.2025
Принята к публикации / Accepted 02.06.2025

ИСТОРИЯ ВЕТЕРИНАРИИ
HISTORY OF VETERINARY MEDICINE

CC BY

Check for updates

УДК 619
https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-2-63-71

Оригинальное теоретическое исследование

Фотодинамическая терапия: история становления и развития метода лечения новообразований

Ю.С. Немцева
Московский гуманитарный университет, г. Москва, Российская Федерация
✉ Jul555lia@yandex.ru

EDN: CKCPKZ

Аннотация
На сегодняшний день фотодинамическая терапия насчитывает большое количество примеров успешного применения при лечении раковых опухолей различной локализации, а также кожных новообразований и инфекционных заболеваний как людей, так и животных. В статье прослежен путь становления и развития фотодинамической терапии, показано влияние вида фотосенсибилизатора и дозы применяемого излучения на эффективность лечения, подчеркнута перспективность метода вследствие его низкой инвазивности и способности минимизировать побочные эффекты.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, облучение, опухоль, новообразование, лазер

Для цитирования. Немцева Ю.С. Фотодинамическая терапия: история становления и развития метода лечения новообразований. *Ветеринарная патология.* 2025;24(2):63–71. https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-2-63-71

Original Theoretical Research

Photodynamic Therapy: The History of Formation and Development of the Neoplasm Treatment Method

Yulia S. Nemtseva
Russian Biotechnological University (“ROSBIOTECH” University), Moscow, Russian Federation
✉ Jul555lia@yandex.ru

Abstract
At present, there exist many examples of successful implementation of photodynamic therapy in treatment of tumours of various localizations, as well as skin neoplasms and infectious diseases in both humans and animals. The article traces formation and development of the photodynamic therapy, shows the influence of the type of photosensitizer and the dose of radiation applied on the efficiency of treatment, it emphasizes the potential of this method due to its low invasiveness and ability to minimize side effects.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizer, irradiation, tumour, neoplasm, laser

For Citation. Nemtseva YuS. Photodynamic Therapy: The History of Formation and Development of the Neoplasm Treatment Method. *Russian Journal of Veterinary Pathology.* 2025;24(2):63–71. https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-2-63-71

Введение. Разработка новых эффективных методов лечения новообразований представляет собой важную задачу как для гуманной медицины, так и для ветеринарии, поскольку рак продолжает оставаться актуальной проблемой, несмотря на значительные достижения науки в области диагностики и лечения опухолей.

Одним из современных и перспективных подходов к лечению онкологических, а также кожных и инфекционных заболеваний является фотодинамическая терапия (ФДТ) — метод, характеризующийся безопасностью, нетоксичностью, минимизацией угнетения иммунной системы, низкой инвазивностью [1]. С молекулярной

© Немцева Ю.С., 2025

точки зрения на эффективность ФДТ влияют три ключевых фактора, необходимые для химической реакции [2]:

1. Фотосенсибилизатор — химическое вещество, которое при воздействии света определенной длины волны становится активным и генерирует активные формы кислорода, действующего на клетки. Фотосенсибилизаторы могут быть органическими или неорганическими химическими соединениями.

2. Свет подходящей длины волны — для активации фотосенсибилизатора необходимо использовать свет определенной длины волны, которая соответствует диапазону поглощения фотосенсибилизатора. Наиболее часто используемым источником света является лазер или светодиод.

3. Растворенный кислород в клетках — наличие кислорода в клетках имеет решающее значение для эффективности ФДТ, поскольку процесс включает активацию фотосенсибилизатора светом, что приводит к преобразованию кислорода в клетке в синглетный кислород, который затем атакует и уничтожает раковые клетки или патогены.

Цель данной статьи — проследить исторический путь развития фотодинамической терапии, проиллюстрировав данными об открытиях в этой области и успешном применении метода в лечении человека и животных; показать эффективность ФДТ по сравнению с традиционными методами лечения и перспективность дальнейших исследований в данном направлении.

История становления и развития фотодинамической терапии. Первые упоминания о лечении болезней с помощью фотохимиотерапии можно найти в литературе Древнего Египта, Китая и Индии. Уже тогда врачи использовали для лечения витилиго и псориаза природные фотосенсибилизаторы (хоть и не знали этого слова) — псоралены, содержащиеся в пастернаке, петрушке, зверобое, черных семенах растения бейвечи (Psoralena corylifolia), — заметив, что соединения в составе этих трав способны активизироваться при попадании солнечного света [3, 4]. Исторические упоминания о лечении различных заболеваний с помощью воздействия солнечного света на человеческое тело (гелиотерапия) можно найти в трудах известных ученых Древней Греции, например Геродота [5].

Качественный скачок в развитии фотодинамической терапии произошел в конце XIX в. благодаря датскому физиотерапевту Н. Финзену, который изучал влияние солнечного света на живые организмы. В 1893 г. Финзен опубликовал результаты своих исследований по применению красного света для лечения ветряной оспы, что способствовало предотвращению нагноения пузырьков. В 1903 г. ученый был удостоен Нобелевской премии за достижения в области фотодинамики [6].

В 1900 г. в лаборатории австрийского фармаколога Г. фон Таппейнера студент-медик О. Рааб впервые открыл кислородно-зависимую фотохимическую реакцию. Он экспериментально установил, что определенные красители в присутствии кислорода и солнечного света способны вызывать быструю гибель клеток парамеции: инфузория-туфелька погибала при воздействии комбинации раствора акридинового красителя и дневного света, а при отсутствии красителя или при наличии его в темноте — выживала [3, 4, 7].

В 1903 г. Таппейнер и А. Джезионек разработали собственную технологию ФДТ и провели первые сеансы лечения таких заболеваний, как волчанка, псориаз и рак кожи. В качестве фотосенсибилизатора они использовали 1 % раствор эозина, осуществляя длительное облучение солнечным или искусственным светом с применением дуговой лампы [3, 4, 7]. В то же время Таппейнер ввел в научный лексикон термины «фотосенсибилизаторы» и «фотодинамическое действие», что позволило отделить данный эффект от фотохимических процессов, наблюдаемых в фотографии [8].

На протяжении последующих лет метод фотодинамической терапии претерпел значительные изменения и усовершенствования, связанные с разработкой первых сенсибилизаторов на основе порфиринов. В 1911 г. В. Гаусманн провел эксперимент, который показал, что клетки парамеции погибают при облучении светом лампы в питательной среде гематопорфирина [9]. В 1912 г. данное вещество было впервые испытано на человеческом организме: немецкий врач Ф. Мейер-Бетц ввел себе внутривенно 200 мг гематопорфирина, результатом чего стала солнечная фоточувствительность организма в виде отека и гиперпигментации, длившаяся около двух месяцев [10].

В 1924 г. французский исследователь А. Поликар провел исследования на животных со злокачественными опухолями, вводя им гематопорфирин и затем облучая область опухоли ультрафиолетом: злокачественные образования флюоресцировали в оранжево-красной области спектра — этот эффект был обусловлен наличием белков порфиринов в опухолевых клетках [11, 12].

В 1942 г. два ученых из Берлина Г. Банзер и Г. Аулер решили исследовать и оценить процесс накопления и флуоресценции порфиринов, вводимых в организм экзогенно. Они отметили красную флюоресценцию после подкожного и внутримышечного введения гематопорфирина в первичной опухоли и в метастазах у крыс [13, 14], что говорило о накоплении гематопорфирина как в первичных опухолях и метастазах, так и в лимфатических узлах. Воздействие на них светом дало положительные результаты [15].

В 1948 г. американский ученый Ф. Фигг с коллегами провели эксперимент с участием 240 мышей с перевитыми опухолями, которым были введены различные порфирины: гематопорфирин, протопорфирин, копропорфирин и цинкгематопорфирин. Наблюдения показали, что в течение 24–48 ч. все указанные вещества накапливались в опухолях. После этого периода

https://www.vetpat.ru

флуоресценция сохранялась в течение 10–14 дней [16]. Однако применение этих порфиринов в качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ было затруднено из-за высокой кожной фототоксичности.

В 1960-х гг. Р. Липсон провел значительное исследование, направленное на усиление гематопорфирина в опухолевой ткани. Эксперимент включал обработку гематопорфирина серной и уксусной кислотами, за которой следовал щелочной гидролиз. В результате этого был получен гематопорфирин-дериват, который впоследствии нашел применение в флуоресцентной диагностике различных онкологических заболеваний, включая рак легких, шейки матки и желудка [17]. В 1966 г. Липсон и его команда успешно применили этот дериват при лечении у пациентки рецидивирующей язвенной опухоли молочной железы, которая возникла вновь всего через несколько недель после завершения курса лучевой терапии. Данное исследование стало важным шагом в развитии методов диагностики и лечения онкологических заболеваний, открывая новые горизонты для применения фотодинамической терапии.

В 1966–1967 гг. были проведены исследования, направленные на оценку эффективности различных сенсибилизирующих агентов, среди которых выделялся метиленовый синий. Результаты экспериментов продемонстрировали его превосходство по сравнению с ранее применяемыми реагентами. В частности, отмечалось значительное разрушение опухолевых тканей, а также успешное заживление ран, возникших в результате нежелательных повреждений [18].

В 1974 г. был зарегистрирован первый препарат для фотодинамической терапии под названием «Фотофрин I». Препарат был получен из смеси гематопорфиринов с использованием метода мембранной фильтрации. В 1975 г. профессор Т. Доэрти, возглавляющий Центр фотодинамической терапии при Институте исследования рака в Баффало (США), провел успешное лечение 50 % опухолей молочной железы у мышей и карциносарком Walker 256 у крыс. Свой опыт он проводил с применением «Фотофрина I», который накапливался в таргетных тканях, после чего его активировали красным светом, выделявшимся из излучения ксеноновой лампы оптическими фильтрами [16, 17].

С 1978 г. началось широкое клиническое применение фотодинамической терапии в области онкологии. Т. Доэрти опубликовал результаты успешного применения ФДТ у 25 пациентов, страдающих базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи, меланомой, а также рецидивирующими и метастатическими опухолями кожи и молочной железы. Облучение новообразований осуществлялось с использованием ксеноновой лампы через 24–160 ч после введения фотосенсибилизатора [17]. В дальнейшем данный метод лечения начал активно развиваться в Японии, Германии, Китае, Франции, Великобритании и других странах.

В 1980-х гг. Доэрти с коллегами выделили активную фракцию гематопорфирина, получившую название «Фотофрин II», которая отличалась от «Фотофрина I» большей селективностью накопления в опухолевых тканях и выраженным противоопухолевым эффектом. «Фотофрин II» на протяжении длительного времени оставался единственным фотосенсибилизатором, разрешенным для лечения онкологических заболеваний кожи и слизистых оболочек во многих странах [19, 20].

В 1985 г. женщина-ученый Б. Хендерсон описала, что при проведении ФДТ происходит повреждение сосудов, которые питают опухолевые клетки в процессе их роста и прогрессирования. Этот механизм стал одним из ключевых аспектов деструкции опухолей при применении данного метода лечения [21].

Следует отметить, что развитие метода фотодинамической терапии и повышение его эффективности значительным образом связано с разработкой, внедрением и использованием лазеров. В 1964 г. ученые Н.Г. Басов, А.М. Прохоров и Ч.Х. Таунс были удостоены Нобелевской премии по физике за выдающиеся достижения в области квантовой электроники. Их фундаментальные исследования стали основой для создания генераторов и усилителей на основе лазерного принципа. Данные исследования не только открыли новые горизонты в физике, но и послужили катализатором для разработки разнообразных типов лазеров, которые впоследствии нашли широкое применение в различных областях науки, включая медицину.

В 1986 г. в Советском Союзе был учрежден Научно-исследовательский институт лазерной хирургии Министерства здравоохранения СССР, который возглавил профессор О.К. Скобелкин — врач-хирург, заслуженный деятель науки РСФСР и основоположник лазерной медицины в стране. В своей научной деятельности профессор сосредоточился на исследованиях, направленных на создание отечественного фотосенсибилизатора и разработку лазерного аппарата для фотодинамической терапии [22].

В 1980-х гг. в институте биофизики Минздрава СССР под руководством профессора Г.В. Пономарева был разработан препарат «Димегин» на основе природного протогемина [23]. В 1990 г. в Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова под руководством профессора А.Ф. Миронова был синтезирован первый отечественный фотосенсибилизатор из группы производных гематопорфирина «Фотогем» [24].

Довольно известным на сегодняшний день представителем фотосенсибилизаторов из группы порфиринов является 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) — естественный предшественник эндогенного фотосенсибилизатора протопорфирина IX (ПП-IX). Впервые его применил в 1990 г. канадский ученый Дж. Кеннеди. Механизм действия основывался на способности опухолевых

клеток накапливать в себе фотоактивный протопорфирин IX в присутствии экзогенной 5-АЛК [8].

В 1994 г. в Государственном научном центре «НИОПИК» под руководством профессоров Е.А. Лукьянца и Г.Н. Ворожцова завершились клинические испытания фотосенсибилизатора второго поколения — «Фотосенс», представляющего собой сульфированный фталоцианин алюминия. На сегодняшний день «Фотосенс» успешно применяется для лечения злокачественных опухолей различной локализации благодаря своей высокой биологической активности: препарат демонстрирует интенсивный диапазон поглощения в красной области спектра с длиной волны 670–675 нм. В дальнейшем, под тем же руководством, был разработан препарат «Аласенс», основанный на 5-АЛК, который также находит применение в лечении кератозов, базальноклеточного рака, рака мочевого пузыря, опухолей головного мозга, желудка [13].

Поскольку фотосенсибилизаторы первого поколения на основе производных гематопорфирина обладают рядом недостатков (медленно накапливаются в тканях опухоли, имеют довольно низкую терапевтическую эффективность и при этом длительный период кожной фототоксичности после проведенного лечения, что значительно снижает качество жизни пациентов), дальнейшие исследования в данной области были направлены на развитие фотосенсибилизаторов второго поколения, которые бы обладали широкой полосой поглощения в красной области спектра [25]. На сегодняшний день препараты на основе 5-АЛК зарегистрированы в Норвегии — Metvix (PhotoCure ASA), Канаде — Levulan (DUSA Pharma), Республике Беларусь — Аламин (Институт биоорганической химии НАН Беларуси) [16].

В период 1994–2001 гг. в России проводились исследования по разработке технологий, направленных на извлечение из растительного сырья комплекса биологически активных хлоринов, среди которых основным компонентом являлся Е6 [26]. В 2002 г. в компании ООО «Рада-Фарма» под руководством кандидата химических наук А.В. Решетникова был осуществлен синтез отечественного фотосенсибилизатора «Радахлорин» на основе хлорина Е6. А в 2004 г. в ООО «Вета-Гранд» под руководством профессора Г.В. Пономарева на основе Е6 был синтезирован «Фотодитазин».

На сегодняшний день в клинической практике широко применяются следующие производные хлоринового ряда: «Фоскан» (Biolitec AG, Германия), «Вертепорфин» (Novartis Pharma, Швейцария), «Талопорфин» или «Лазерфирин» (Япония) [26]. Они позволяют целенаправленно воздействовать на опухолевые клетки с помощью световых волн определенной длины, разрушая их. Разработка подобных препаратов имеет большое значение для медицины и ветеринарии и открывает новые возможности в лечении сложных заболеваний.

В 2001 г. в Беларуси на базе Республиканского унитарного предприятия «Белмедпрепараты» был разработан фотосенсибилизатор третьего поколения под названием «Фотолон». Основное отличие препаратов данного поколения заключается в использовании технологии смешивания молекул фотосенсибилизаторов с молекулами других веществ, таких как наночастицы или липосомы, что позволяет значительно повысить селективность накопления фотосенсибилизатора в опухолевой ткани. Препарат «Фотолон» представляет собой молекулярный комплекс, состоящий из соли хлорина Е6 и поливинилпирролидона. Благодаря своей уникальной структуре и свойствам «Фотолон» нашел широкое применение в онкологии, в частности, в лечении рака кожи, рака слизистых оболочек и предраковых заболеваниях шейки матки. Исследования показывают, что использование данного препарата способствует увеличению эффективности фотодинамической терапии за счет улучшенного накопления активного вещества в опухолевых клетках и минимизации воздействия на здоровые ткани [16].

29 декабря 2012 г. приказом № 1629 Министерства здравоохранения Российской Федерации фотодинамическая терапия была включена в перечень высокотехнологичной медицинской помощи, что подчеркивает важность этого современного метода лечения, который продолжает развиваться и внедряться в клиническую практику. В настоящее время развитие ФДТ направлено на создание новых препаратов, которые эффективно поглощают свет в диапазоне спектра, известном как «терапевтическое окно» (700–900 нм). В этом диапазоне поглощение света биологическими тканями минимально, что позволяет обеспечить глубокое проникновение света в ткани организма, значительно снизить потенциальный вред от облучения и увеличить эффективность терапии.

Активно проводятся экспериментальные исследования экзогенных фотосенсибилизаторов различных классов, таких как нафталоцианины и фталоцианины, хлорины, феофорбиды и их производные, а также производные бензопорфирина и пурпурины. Эти соединения обладают уникальными оптическими свойствами, что делает их перспективными для применения в ФДТ [27]. Исследования сосредоточены на оценке эффективности этих фотосенсибилизаторов в контексте их способности вызывать фотохимические реакции при облучении светом в терапевтическом окне. Основное внимание уделяется улучшению селективности действия препаратов на опухолевые клетки и минимизации побочных эффектов для здоровых тканей.

Значительный прогресс в области фотодинамической терапии обусловлен не только развитием фото-

https://www.vetpat.ru

сенсибилизаторов, но и совершенствованием источников света, используемых в процессе лечения. В частности, диодные лазеры приобрели широкую популярность благодаря своим уникальным физико-химическим свойствам, позволяющим более точно и эффективно воздействовать на опухолевые ткани [28]. Изучаются и совершенствуются различные схемы и режимы применения источников света для эффективной ФДТ. Параллельно с этим развивается фотодинамическая диагностика (ФДД), позволяющая более точно выявлять рак и планировать его лечение с помощью флуоресценции активированных фотосенсибилизаторов [5].

Фотодинамическая терапия практикуется в различных медицинских учреждениях России, включая специализированные онкологические центры, клиники и научно-исследовательские институты, где она используется для диагностики и лечения онкологических заболеваний. Кроме того, ФДТ находит применение в дерматологии, стоматологии, офтальмологии, косметологии, гинекологии, а также при лечении воспалительных заболеваний кожи и сосудистых нарушений. Инновации в области ФДТ включают интеграцию с другими видами терапии, такими как химиотерапия, лучевая терапия и таргетная терапия, которые повышают эффективность лечения и минимизируют побочные эффекты [5, 23].

ФДТ демонстрирует высокую эффективность в лечении различных видов рака. Например, при использовании фотосенсибилизатора «Фотолон» в комбинации с цисплатином у крыс с саркомой М-1 была достигнута полная регрессия опухоли у 89 % животных и угнетение ее роста практически до 100 % [29]. В исследованиях на мышах с аденокарциномой молочной железы Са-755 лазерное облучение с длиной волны 687 нм показало улучшение терапевтического эффекта, в то время как при длине волны 678 нм эффективность снижалась до 23 % [30]. Также ФДТ показала хороший эффект при лечении рака глотки, гортани и ранних форм рака полости рта, достигая высоких показателей излечения. Кроме того, применение конъюгатов нанотело-фотосенсибилизаторов вызвало значительную регрессию ортотопических опухолей с высокой экспрессией HER2 у мышей [31].

В ветеринарии фотодинамическая терапия особенно полезна тогда, когда ввиду состояния животного противопоказано хирургическое вмешательство или химиотерапия. В 2009 г. О.А. Кулешова и С.А. Ягников провели исследование, в котором применяли «Фотодитазин» для лечения спонтанных опухолей слизистой оболочки ротовой полости у домашних собак и кошек. Положительный эффект был достигнут при дозировке фотосенсибилизатора 1–2 мг/кг и дозе световой энергии 300–600 Дж/см² [32].

В 2012 г. на базе Центра биологии и ветеринарии РУДН и Клиники экспериментальной терапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН исследовали накопление и распространение фотосенсибилизатора для определения терапевтической дозы при диагностической флуоресценции и фотодинамической терапии у собак и кошек с опухолевыми поражениями органов брюшной полости, ротовой полости, легких и головного мозга. Было установлено, что терапевтическая доза фотосенсибилизатора составила 1 мг/кг массы тела животного. Время накопления различалось: 90 минут при опухолях грудной и брюшной областей и головного мозга; 150 минут — при опухолях слизистой ротовой полости. При плотности световой энергии 200 Дж/см² ФДТ носит противовоспалительный характер, а при 300–400 Дж/см² — лечебный [33].

В 2013 г. Е.В. Давыдов при комбинированном лечении опухолей у мелких домашних животных применил два вида фотосенсибилизаторов: хлорин Е6 внутривенно и наружно в виде геля, а затем «Димегин» в виде геля. Исследование показало высокую эффективность с полной регрессией опухоли [34].

В 2016 г. В.И. Тельпухов и Е.В. Давыдов, применяя ФДТ перед операцией у кошек с саркомой мягких тканей, установили, что при данном варианте лечения опухоль становилась более операбельной [35]. Также в 2016 г. при лечении спонтанных опухолей молочной железы у кошек с помощью фотодинамической терапии был получен хороший результат: в качестве фотосенсибилизатора использовался «Фотодитазин», а источник излучения имел длину волны 660±2 нм и мощность 1,5 Вт. Наблюдалось, что в течение 6–10 дней опухоль некротизировалась и отторглась, а при дальнейшем наблюдении у животных была отмечена полная регрессия [36].

Перспективным направлением науки стало использование ФДТ в качестве предоперационного или интраоперационного метода лечения. В 2017 г. Е.В. Давыдов с коллегами применили ФДТ в предоперационном режиме, после чего осуществили радикальную мастэктомию у мелких домашних животных со спонтанно возникающими опухолями молочной железы. В экспериментальной группе заживление шва проходило в два раза быстрее, уменьшался процесс лимфореи и не наблюдалось осложнений [37].

В 2022 г. Р. Шреста с коллегами исследовали эффективность фотодинамической терапии с использованием чистого хлорина Е6 (Ce6) для лечения опухолей у собак и на моделях опухолей у мышей. Для пяти собак с различными видами рака проходили лечение Ce6-ФДТ от одного до двух раз, двум собакам также провели флуоресцентную визуализацию под контролем Ce6 с помощью фотодинамической диагностики (ФДД). У двух пациентов с карциномой молочной железы и гистиоцитарной саркомой опухоли значительно уменьшились в размерах, а состояние здоровья улучшилось. Дополнительное использование Ce6-ФДД позволило выявить опухолевые образования, которые

не были видны при осмотре в белом свете. На моделях меланомы и рака поджелудочной железы у мышей Ce6-ФДТ также показал значительное уменьшение опухолей [38].

В 2023 г. профессор Д. Ло с коллегами использовали собак для оценки эффективности золотых наночастиц, нацеленных на простатический специфический мембранный антиген, в качестве метода для флуоресцентной визуализации и ФДТ рака простаты. После введения наноагентов (AuNPs-ФС158) и активации ФДТ лазерным излучением (672 нм) было обнаружено, что опухоли простаты значительно усиливали фотолюминесценцию по сравнению с нормальной тканью. ФДТ вызывала повреждения в облученных участках на глубину 1–2 мм, включая некроз и воспаление, при этом необлученные участки оставались без видимых повреждений [39].

Также в 2023 г. описан случай лечения плоскоклеточной карциномы лимба роговицы у коровы с помощью хирургического иссечения и ФДТ. После операции на место вмешательства наносили EmunDo® (инфрацианиновый зеленый) и облучали роговицу диодным лазером с длиной волны 810 нм и мощностью 500 мВт до общей энергии 167 Дж. Через 11 месяцев после операции наблюдался лишь незначительный фиброз роговицы и отсутствие признаков рецидива опухоли [40].

В 2024 г. Л. Себбаг и О. Петер описали клинический случай лечения двух кошек с плоскоклеточной карциномой век с помощью краевой резекции и фотодинамической терапии. После операции в рану вводили интрацианиновый краситель, а ФДТ проводили с использованием диодного лазера (810 нм) в два этапа: 1) шесть циклов по 500 мВт в течение 30 сек за цикл с использованием быстрого движения; 2) один (случай 1) или два цикла (случай 2) по 30 сек при мощности 2000 мВт. Последующие осмотры показали, что веко у обеих кошек зажило, признаков повторного роста опухоли или раздражения глаз не было [41].

Обсуждение и заключение. Представленный исторический обзор становления и развития фотодинамической терапии показывает, что этот метод прошел долгий путь от первых экспериментов с использованием природных фотосенсибилизаторов и солнечного света до создания современных высокоэффективных препаратов и высокоточных диодных лазеров. ФДТ находит применение в гуманной и ветеринарной медицине для лечения широкого спектра онкологических заболеваний, включая рак кожи, пищевода, гортани, ротовой полости, молочной железы и др. Метод демонстрирует эффективность как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими видами лечения, такими как химиотерапия, лучевая терапия и хирургическое вмешательство. Также внедряется методика фотодинамической диагностики для прецизионной визуализации опухолей и мониторинга терапевтического ответа. Разрабатываются инновационные подходы, основанные на использовании нанотел, для направленной доставки фотосенсибилизаторов к опухолевым клеткам, что повышает селективность и снижает системную токсичность. ФДТ демонстрирует перспективность в лечении спонтанных опухолей у животных, особенно в тех случаях, когда имеются противопоказания к традиционным методам лечения. Показана возможность использования ФДТ в качестве предоперационной подготовки для улучшения резектабельности опухолей и снижения риска осложнений. Проводятся исследования по оптимизации режимов ФДТ и разработке новых фотосенсибилизаторов для ветеринарного применения.

Тем не менее, несмотря на достигнутые успехи, ФДТ имеет определенные ограничения, такие как, например, относительно неглубокое проникновение света, возможность фототоксичности и зависимость эффективности данного метода от оксигенации тканей. Поэтому дальнейшие исследования должны быть направлены на:

– разработку новых поколений фотосенсибилизаторов с улучшенными фармакологическими и фотофизическими характеристиками;

– оптимизацию режимов облучения с учетом спектра поглощения фотосенсибилизаторов и глубины проникновения света в ткани;

– изучение молекулярных механизмов действия ФДТ и разработку стратегий повышения ее эффективности за счет модуляции сигнальных путей и иммунного ответа;

– разработку новых методов доставки фотосенсибилизаторов к опухолевым клеткам;

– проведение клинических исследований для оценки эффективности и безопасности ФДТ при глубоколежащих онкологических заболеваниях у людей и животных.

Список литературы / References

1. Немцева Ю.С. Фотодинамическая терапия как новый метод лечения в ветеринарной онкологии. *Сельское хозяйство*. 2018;(2):16–21. https://doi.org/10.7256/2453-8809.2018.2.28248

Nemtseva YuS. Photodynamic Therapy as a New Treatment Method in Veterinary Oncology. Agriculture. 2018;(2):16–21. (In Russ.) https://doi.org/10.7256/2453-8809.2018.2.28248

2. Allison RR, Moghissi K. Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms. *Clinical Endoscopy*. 2013;46(1):24–29. https://doi.org/10.5946/ce.2013.46.1.24

3. Немцева Ю.С. *Фотодинамическая терапия рака молочной железы у кошек.* Дис. канд. вет. наук. Москва; 2022. 161 с.

Nemtseva YuS. *Photodynamic Therapy of Mammary Gland Tumors in Cats*. Cand. Sci. (Veterinary Sciences) Dissertation. Moscow; 2022. 161 p. (In Russ.)

4. Ищук А.В. Фотодинамическая терапия: история развития метода и его практическое применение в лечении гнойных ран и трофических язв нижних конечностей. *Медицинский журнал.* 2007;(4):120–125.

Ishchuk AV. Photodynamic Therapy: History of the Method Development and Its Practical Application in Treatment of Purulent Wounds and Trophic Ulcers of the Lower Extremities. *Meditsinskii zhurnal*. 2007;(4):120–125. (In Russ.)

5. Aebisher D, Szpara J, Bartusik-Aebisher D. Advances in Medicine: Photodynamic Therapy. *International Journal of Molecular Sciences (IJMS)*. 2024;25(15):8258. https://doi.org/10.3390/ijms25158258

6. Sorbellini E, Rucco M, Rinaldi F. Photodynamic and Photobiological Effects of Light-Emitting Diode (LED) Therapy in Dermatological Disease: an Update. *Lasers in Medical Science*. 2018;33(7):1431–1439. https://doi.org/10.1007/s10103-018-2584-8

7. Raab O. Ueber die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusoria. *Infusaria Zeitschrift Biologie.* 1900;39:524–526.

8. Лапцевич Т.П., Истомин Ю.П., Чалов В.Н. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей: основы, история развития, перспективы. Обзор литературы. *Онкологический журнал*. 2008;2(1(5)):117–138.

Laptcevich TP, Istomin YuP, Chalov VN. Photodynamic Therapy of Malignant Tumors: Basic Principles, History of Development, Perspectives. Literature Review. *OnkologicheskiĬ zhurnal*. 2008;2(1(5)):117–138. (In Russ.)

9. Hausmann W. Die sensiblisierende Wirkung des Hematoporphyrins. *Biochem Zeitung*. 1911;30:276–316.

10. Meyer-Betz F. Untersuchungen uber die Biologische (Photodynamische) Wirkung des Hamatoporphyrins und anderer Derivative des Blut- und Galenfarbstoffs. *Deutsches Archiv fur klinische Medizin.* 1913;(112):476–503.

11. Гейниц А.В., Сорокатый А.Е., Ягудаев Д.М., Трухманов Р.С. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы. *Лазерная медицина.* 2007;11(3):42–46.

Geinits AV, Sorokaty AE, Yagudajev DM, Trukhmanov RS. Photodynamic Therapy. the History and Mechanisms of Its Action. *Laser Medicine.* 2007;11(3):42–46. (In Russ.)

12. Кащенко В.А., Распереза Д.В., Творогов Д.А., Добрун М.В. Фотодинамическая терапия: от фундаментальных исследований к практике. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* 2015;11(1):5–12.

Kashchenko VA, Raspereza DV, Tvorogov DA, Dobrun MV. Photodynamic Therapy: from Fundamental Research to Practice. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine.* 2015;11(1):5–12. (In Russ.)

13. Филоненко Е.В. История развития флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии и их возможности в онкологии. *Российский химический журнал*. 2013;57(2):5–9.

Filonenko EV. History of the Development of Fluorescent Diagnostics and Photodynamic Therapy and Their Capabilities in Oncology. *Rossiiskii khimicheskii zhurnal (Russian Chemical Journal).* 2013;57(2):5–9. (In Russ.)

14. Auler H., Banzer G. Untersuchungen ueber die Rolle der Porphyrine bei Geschwulskranken Menschen und Tieren. *Zeitschrift für Krebsforschung*. 1942;53:65–68.

15. Abdel-Kader M.H. History of Photodynamic Therapy. In book: *Photodynamic Therapy. From Theory to Application*. 2014; P. 3–22. URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-39629-8_1 (accessed: 02.06.2025).

16. Трухачева Т.В., Шляхтин С.В., Исаков Г.А., Истомин Ю.П. *Фотолон — новое средство для фотодинамической терапии. Обзор результатов фармацевтических, фармакологических и клинических исследований.* Минск: РУП «Белмедпрепараты»; 2009. 64 с.

Trukhacheva TV, Shlyakhtin SV, Isakov GA, Istomin YuP. Photolon — A New Agent for Photodynamic Therapy. Review of the Results of Pharmaceutical, Pharmacological and Clinical Studies. Minsk: RUP «Belmedpreparaty»; 2009. 64 p. (In Russ.)

17. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия — обоснование применения и возможности в онкологии. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2014;3(1):3–7.

Filonenko EV. Fluorescence Diagnostics and Photodynamic Therapy: Justification of Applications and Opportunities in Oncology. Photodynamic Therapy and Photodyagnosis. 2014;3(1):3–7. (In Russ.)

18. Ackroyd R, Kelty C, Brown N, Reed M. The History of Photodetection and Photodynamic Therapy. *Photochemistry and Photobiology*. 2001;74(5):656–669. https://doi.org/10.1562/0031-8655(2001)074%3C0656:thopap%3E2.0.co;2

19. Berg K, Moan J. Lysosomes as Photochemical Targets. *International Journal of Cancer*. 1994;59(6):814–822. https://doi.org/10.1002/ijc.2910590618

20. Henderson BW, Dougherty TJ (Eds.). *Photodynamic Therapy. Basic Principles and Clinical Applications.* New York: Marcel Dekker; 1992. 480 p.

21. Слесаревская М.Н., Соколов А.В. Фотодинамическая терапия: основные принципы и механизмы действия. *Урологические ведомости*. 2012;2(3):24–28. https://doi.org/10.17816/uroved2324-28

Slesarevskaya MN, Sokolov AV. Photodynamic Therapy (PDT): The Main Principles and Mechanism of Action. *Urology Reports.* 2012;2(3):24–28. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/uroved2324-28

22. Betz ChS, Raushning W, Stranadko EPh, Riabov MV, Volgin VN et al. Long-Term Outcomes Following Foscan-PDT of Basal Cell Carcinomas. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2012;44:533–540. https://doi.org/10.1002/lsm.22056

23. Красновский А.А., Егоров С.Ю., Назарова О.В., Ярцев Е.И., Пономарев Г.В. Фотогенерация синглетного молекулярного кислорода водорастворимыми порфиринами. *Биофизика.* 1987;32(6):982–993.

Krasnovsky AA, Egorov SYu, Nazarova OV, Yartsev EI, Ponomarev GV. Photogeneration of Singlet Molecular Oxygen by Water-Soluble Porphyrins. *Biofizika (Biophysics).* 1987;32(6):982–993. (In Russ.)

24. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2015;4(1):3–10. https://doi.org/10.24931/2413-9432-2015-4-1-3-10

Stranadko EF. Main Stages of Development Of Photodynamic Therapy in Russia. Photodynamic Therapy and Photodyagnosis. 2015;4(1):3–10. (In Russ.) https://doi.org/10.24931/2413-9432-2015-4-1-3-10

25. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. Фотосенсибилизаторы хлориновой группы — шаг вперед в развитии фотодинамической терапии. *Альманах клинической медицины*. 2006;(12):36.

Stranadko EF, Riabov MV. Photosensitizers of Chlorine Group — A New Stage in the Development of Photodynamic Therapy. *Almanac of Clinical Medicine.* 2006;(12):36. (In Russ.)

26. Решетников А.В. Фотоиммунотерапия (ФИТ) как направление фотодинамической терапии (ФДТ). *Успехи современного естествознания*. 2007;(6):93–99.

Reshetnikov A.V. Photoimmunotherapy (PIT) as a Direction of Photodynamic Therapy (PDT). *Advances in Current Natural Sciences.* 2007;(6):93–99. (In Russ.)

27. Иванова-Радкевич В.И., Мачинская Е.А. Фотодинамическая активность производного тетраазахлорина в экспериментах in vivo. *Фододинамическая терапия и фотодинамика*. 2013;2(2):11–14.

Ivanova-Radkevich VI, Machinskaya EA. Photodynamic Activity of Tetraazachlorin Derivate Studied In Vivo. Photodynamic therapy and photodynamics. 2013;2(2):11–14. (In Russ.)

28. Гельфонд М.Л. Фотодинамическая терапия в онкологии. *Практическая онкология*. 2007;8(4):204–210. URL: https://rosoncoweb.ru/library/journals/practical_oncology/arh032/05.pdf (дата обращения: 26.05.2025).

Gelfond ML. Photodynamic Therapy in Oncology. *Practical Oncology*. 2007;8(4):204–210. (In Russ.) URL: https://rosoncoweb.ru/library/journals/practical_oncology/arh032/05.pdf (accessed: 26.05.2025).

29. Каплан М.А., Галкин В.Н., Романко Ю.С., Дрожжина В.В., Архипова Л.М. Комбинированная фотодинамическая терапия саркомы М-1 в сочетании с химиотерапией. *Радиация и риск*. 2016;25(4):90–99. https://doi.org/10.21870/0131-3878-2016-25-4-90-99

Kaplan MA, Galkin VN, Romanko YuS, Drozhzhina VV, Arkhipova LM. Combination Photodynamic Therapy Sarcomas M-1 in Combination with Chemotherapy. *Radiation and Risk*. 2016;25(4):90–99. (In Russ.) https://doi.org/10.21870/0131-3878-2016-25-4-90-99

30. Кортава М. А., Оборотова Н.А., Меерович Г.А., Меерович И.Г., Полозкова А.П., Игнатьева Е.В. и др. Значение коэффициента поглощения для эффективности фотодинамической терапии при лечении аденокарциномы молочной железы Са-755 у мышей двумя лекарственными формами фотосенса. *Российский биотерапевтический журнал*. 2006;5(4):64–67.

Kortava MA, Oborotova NA, Meerovich GA, Meerovich IG, Polozkova AP, Ignatyeva EV. et al. Value of Absorption Coefficient for the Effect of Two Drug Forms of Photosense on Treatment of Breast Adenocarcinoma Ca 755. *Russian Journal of Biotherapy*. 2006;5(4):64–67. (In Russ.)

31. Deken MM, Kijanka MM, Hernández IB, Slooter MD, Bruijn HS et al. Nanobody-Targeted Photodynamic Therapy Induces Significant Tumor Regression of Trastuzumab-Resistant HER2-Positive Breast Cancer, after a Single Treatment Session. *Journal of Controlled Release.* 2020;323(4):269–281. http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.04.030

32. Кулешова О.А., Ягников С.А. Фотодинамическая терапия новообразований различной локализации у собак и кошек. В: *Материалы V Всероссийской конференции по вопросам онкологии и анестезиологии мелких домашних животных*. Москва; 2009. С. 44–46.

Kuleshova O.A., Yagnikov S.A. Photodynamic Therapy of Neoplasms of Various Localizations in Dogs and Cats. In: *Proceedings of the V All-Russian Conference on Oncology and Anesthesiology of Small Animals*. Moscow; 2009. P. 44–46. (In Russ.)

33. Кулешова О.А. *Клинико-морфологическое обоснование фотодинамической терапии у собак и кошек:* автореферат диссертации кандидата ветеринарных наук. Москва; 2012. 18 с.

Kuleshova OA. *Clinical and Morphological Substantiation of Photodynamic Therapy in Dogs and Cats.* Extended Abstract of Cand. Sci. (Veterinary Sciences) Dissertation. Moscow; 2012. 18 p. (In Russ.)

34. Давыдов Е.В. Опыт комбинированного использования фотосенсибилизаторов при ФДТ. *Российский биотерапевтический журнал*. 2013;12(2):26.

https://www.vetpat.ru

Davydov EV. Experience of Combined Use of Photosensitizers in PDT. *Russian Journal of Biotherapy*. 2013;12(2):26. (In Russ.)

35. Тельпухов В.И., Давыдов Е.В. Опыт комбинированного лечения опухолей молочной железы с использованием низкоинтенсивного квантового излучения. Лазерная медицина. 2016;20(3):54. https://doi.org/10.37895/2071-8004-2016-20-3-54-54

Telpuhov VI, Davydov EV. Our Experience in Treating Breast Neoplasms with Low-Level Quantum Radiation. *Laser Medicine*. 2016;20(3):54. (In Russ.) https://doi.org/10.37895/2071-8004-2016-20-3-54-54

36. Немцева Ю.С., Давыдов Е.В. Опыт лечения опухолей молочной железы с использованием фотодинамической терапии. *Лазерная медицина*. 2016;20(3):50.

Nemtseva YuS, Davydov EV. Photodynamic Therapy in Treating Breast Tumors. *Laser Medicine*. 2016;20(3):50. (In Russ.)

37. Давыдов Е.В., Алексеев Ю.В., Москвин С.В. Опыт применения фотодинамической терапии для реабилитации после радикального удаления опухоли молочной железы на животных в эксперименте. *Российский биотерапевтический журнал*. 2017;16(s1):29.

Davydov EV, Alekseev YuV, Moskvin SV. Photodynamic Therapy for Rehabilitation after Radical Removal of Mammary Gland Tumor in Animals in an Experiment. *Russian Journal of Biotherapy.* 2017;16(s1):29. (In Russ.)

38. Shrestha R, Lee Hyun Ji , Lim Junmo, Gurung P, Magar TBT et al. Effect of Photodynamic Therapy with Chlorin e6 on Canine Tumors. *Life*. 2022;12(12):2102. https://doi.org/10.3390/life12122102

39. Luo D, Wang X, Ramamurthy G, Walker E, Zhang L, Shirke A et al. Evaluation of a Photodynamic Therapy Agent Using a Canine Prostate Cancer Model. *Prostate*. 2023;83(12):1176–1185. https://doi.org/10.1002/pros.24560

40. Ng ATJ, McMullen JR, Shaw GC, Passler TSJ. Limbal Squamous Cell Carcinoma in a Black Baldy Cow: Case Report and Surgical Treatment. *Case Reports Veterinary Medicine.* 2023;2023(3):1–6. https://doi.org/10.1155/2023/2429241

41. Sebbag L, Peter O. Marginal Resection and Infracyanine Green-Mediated Photodynamic Therapy in the Management of Feline Eyelid Squamous Cell Carcinoma: Two Cases. *Veterinary Ophthalmology*. 2024;27(4):374–381. https://doi.org/10.1111/vop.13193

Об авторе:

Немцева Юлия Сергеевна, кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры ветеринарной медицины Института ветеринарии, ветеринарно-санитарной экспертизы и агробезопасности Российского биотехнологического университета (РОСБИОТЕХ) (125080, Российская Федерация, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 11), SPIN-код, ORCID, jul555lia@yandex.ru

Конфликт интересов: **автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

Автор прочитал и одобрил окончательный вариант рукописи.

About the Author:

Yulia S. Nemtseva, Cand.Sci. (Veterinary Sciences), Associate Professor of the Veterinary Medicine Department of the Institute of Veterinary Medicine, Veterinary Sanitary Expertise, and Agricultural Security, Russian Biotechnological University (“ROSBIOTECH” University) (11, Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125080, Russian Federation), SPIN-code, ORCID, jul555lia@yandex.ru

Conflict of Interest Statement: **the author declares no conflict of interest.**

The author has read and approved the final manuscript.

Поступила в редакцию / Received 10.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 04.04.2025
Принята к публикации / Accepted 07.04.2025