



**Безопасность и эффективность
жевательных таблеток «Тиксфли»,
предназначенных для лечения
и профилактики арахно-энтомозов собак
(обзор научных статей)**

Содержание

1. Описание жевательных таблеток «Тиксфли»	2
2. Эффективность влияния СВРІ в составе «Тиксфли» при естественном заражении <i>Linognathus setosus</i> собак породы Бигль.	3
3. Эффективность ветеринарного препарата «Тиксфли» при эктопаразитозах собак различных возрастов, инвазированных спонтанно при постоянном контакте с заражёнными собаками.	5
4. Влияние разных дозировок ветеринарного препарата «Тиксфли» на лечение генерализованного демодекоза у собак при однократном пероральном применении	6
5. Эффективность применения минимальной и максимальной рекомендуемой дозировки СВРІ у собак при лабораторном заражении клещами	8
6. Безопасность влияния СВРІ, входящего в состав ветеринарного препарата «Тиксфли», на человека при попадании на кожу	9
7. Безопасность влияния СВРІ, входящего в состав ветеринарного препарата «Тиксфли», на человека при пероральном потреблении	9
8. Изучение безопасности влияние СВРІ, входящего в состав ветеринарного препарата «Тиксфли», у крыс	11
9. Изучение влияния препарата, включающего СВРІ, совместно с DLM на возникновение нежелательных побочных реакций	14
10. Влияние на состояние собак СВРІ в максимально рекомендованной дозе, и в 4 раза превышающей максимальную рекомендованную дозу	15
11. Клинические исследования крови у собак после разового перорального применения ветеринарного препарата «Тиксфли» для профилактики эктопаразитов.	17

1. Описание жевательных таблеток «Тиксфли»

«Тиксфли» – жевательная таблетка от светло-коричневого до темно-коричневого цвета плоской формы с гладкой или слегка шероховатой поверхностью. Аромат таблеток со вкусом мяса способствует наилучшей поедаемости. Является эффективным и безопасным инсектоакарицидным препаратом против иксодовых клещей (*Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Rhipicephalus sanguineus*), демодекозных клещей (*Demodex canis*), саркоптоидных клещей (*Sarcoptes scabiei*, *Otodectes cynotis*) и блох (*Ctenocephalides* spp.), паразитирующих на собаках. Действующее вещество таблеток «Тиксфли» представлено карбамоил бензамид фенил изоксазолином (carbamoyl benzamide phenyl isoxazoline (CBPI)).

CBPI представляет собой высокоэффективную молекулу, обеспечивающую длительную защиту от экто- и эндопаразитов при однократном пероральном применении. Рекомендуемый диапазон доз CBPI составляет от 25 до 56 мг/кг. После однократного перорального введения препарат быстро адсорбируется, поступая в системный кровоток, связывается с белками плазмы крови, и уже через 24 часа отмечается его максимальная концентрация в плазме крови. Он эффективно распределяется в тканях, при этом наиболее высокая концентрация препарата достигается в подкожной клетчатке и коже животных. Длительное действие, медленная элиминация из плазмы крови (период полувыведения до 15 дней) и замедленное высвобождение обеспечивают эффективные концентрации CBPI в тканях в течение продолжительного периода. Максимальная концентрация в плазме крови и период полувыведения у разных животных могут отличаться. CBPI не подвергается значимому метаболизму и выводится, главным образом, с фекалиями и частично с мочой. Статистически установленная разовая доза CBPI, которая при пероральном введении приведет к смерти у 50 % крыс (LD_{50}) – более 2 г/кг, а кожная (дермальная) LD_{50} у крыс – более 2 г/кг, что более чем в четыре раза превышает терапевтическую дозу.

В составе «Тиксфли» помимо действующего вещества входят наполнители: порошок из куриной печени, гидрофосфат кальция, магния стеарат, льняное и подсолнечное масло, повидон К30, D,L-метионин (DLM), сухое молоко, сахароза. Уникальный упрощённый состав наполнителей в «Тиксфли», придающих стабильность сохранности CBPI в течение гарантийного срока годности, и оптимальное соотношение этого действующего вещества к массе таблетки, определяют удобство её дачи собакам разной массы. При чём содержание CBPI в таблетке адаптировано для удобства дачи ветеринарного фармацевтического продукта животным и составляет 7,5-35 % при массе таблетки от 1,5-4 г для животных массой в диапазоне от 2 до 56 кг. Этот фактор является лимитирующим для хозяев собак, которые дают таблетку самостоятельно. Во время разжёвывания большой таблетки, собаки часто оставляют часть таблетки не съеденной (выпадение частично разжёванной массы изо рта и т.д.), тем самым снижается доза поступившего действующего вещества в организм собаки. Удобство введения маленькой таблетки большим собакам позволяет гарантированно контролировать проглатывание таблетки, а также упрощает хозяевам дачу препарата.

Масса собаки, кг	Содержание действующего вещества CBPI, мг	Масса таблетки, г	Отношение содержания действующего вещества CBPI к массе таблетки, %
2,0-4,5	112,5	1,50	7,5
4,5-10	250	2,50	10,0
10-20	500	2,50	20,0
20-40	1000	4,00	25,0
40-56	1400	4,00	35,0

Предложенные массы таблетки с отношением содержащихся в ней СВРІ и DLM экспериментально подобраны на основе результатов проведенного многофакторного исследования, а также с учётом отзывов хозяев собак, самостоятельно дающих своим питомцам таблетки. Для удобства дачи, контролю поедаемости таблетки важны две составляющие: масса таблетки для разового приёма и отношение основного действующего вещества к массе таблетки.

Существуют следующие разновидности таблеток «Тиксфли»:

1. «Тиксфли» 112,5 мг (таблетки для собак очень мелких пород (2 – 4,5 кг)).
Каждая таблетка массой 1,5 г содержит в качестве действующего вещества 112,5 мг СВРІ.
2. «Тиксфли» 250 мг (таблетки для собак мелких пород (> 4,5-10 кг)).
Каждая таблетка массой 2,5 г содержит в качестве действующего вещества 250 мг СВРІ.
3. «Тиксфли» 500 мг (таблетки для собак средних пород (> 10-20 кг)).
Каждая таблетка массой 2,5 г содержит в качестве действующего вещества 500 мг СВРІ.
4. «Тиксфли» 1000 мг (таблетки для собак крупных пород (> 20-40 кг)).
Каждая таблетка массой 4,0 г содержит в качестве действующего вещества 1000 мг СВРІ.
5. «Тиксфли» 1400 мг (таблетки для собак очень крупных пород (>40-56 кг)).
Каждая таблетка массой 4,0 г содержит в качестве действующего вещества 1400 мг СВРІ.

«Тиксфли» является ветеринарным продуктом для эффективной борьбы и профилактики заражения собак клещами или блохами, включающим в своём составе карбамоил бензамид фенил изоксазоллин (СВРІ) в качестве активного фармацевтического ингредиента. С целью нивелирования побочных эффектов от первичного воздействия на организм животных действующего вещества СВРІ, входящего в состав «Тиксфли», включен компонент, снижающий его токсическое воздействие – DLM. Он участвует в синтезе глутатиона, который обладает антиоксидантными свойствами, защищает клетки от свободных радикалов, снижает токсическое воздействие СВРІ посредством повышения системы метаболизма ксенобиотиков. Способствует восстановлению печени. DLM снижает уровень гистамина. Гистамин используется организмом для запуска иммунного ответа, тем самым снижен риск возникновения аллергических реакций при применении совместно с СВРІ. DLM участвует в регуляции окислительного статуса эпителия кишечника, способствует целостности слизистой оболочки кишечника и его правильному функционированию.

Такой подход к созданию таблеток и изменению концентрации действующего вещества по отношению к массе таблетки позволяет индивидуально подходить к каждой породе собак, как по возрасту, так и по физиологическим особенностям животных, уменьшить токсическое воздействие на организм, а также снизить количество веществ, препятствующих качественному распределению СВРІ.

В данном исследовании изучили безопасность у собак перорального применения СВРІ, входящего в состав таблеток «Тиксфли».

2. Эффективность влияния СВРІ в составе «Тиксфли» при естественном заражении *Linognathus setosus* собак породы Бигль

Изучение влияния совместного применения DLM и СВРІ в составе «Тиксфли» при естественном заражении *Linognathus setosus* проводили на собаках породы бигль массой 10,1-15,2 кг. Собакам давали разово одну таблетку «Тиксфли», содержащую 500 мг СВРІ, что соответствовало дозе СВРІ 33-50 мг/кг. Количество живых *L. setosus* у всех собак подсчитывали перед дачей «Тиксфли», а также через 1, 7, 21, 49 и 90 дней. У собак не наблюдалось длительных нежелательных клинических признаков, связанных с дачей «Тиксфли». Процент эффективности против вшей

L. setosus рассчитывали с использованием средних геометрических значений по формуле Эббота. Количество вшей после обработки попарно сравнивали с количеством вшей до обработки.



День после дачи «Тиксфли»	1	7	21	49	90
Эффективность «Тиксфли», %	76	88	100	100	100
Доля собак без вшей, %	41	75	100	100	100

Дача перорально однократно «Тиксфли» полностью устранила естественную инвазию L. setosus у собак через 21 день после лечения. При обследовании собак через 3 месяца вши так же не появились. Результаты этого исследования демонстрируют инсектицидную эффективность «Тиксфли» против естественного заражения собак L. setosus, благодаря системной активности «Тиксфли» в течение 3-х месяцев, что превышает период развития L. setosus от яйца к яйцу и препятствует повторному заражению вшами.

Оценка размеров клещей (мм) в контрольной и опытных группах после использования таблетки «Тиксфли» у собак



День	Контроль	Опыт
1		
2		
3		
4		
5		
6		Клещей не обнаруживали,
7		начиная с 6-го дня инфекации

3. Эффективность ветеринарного препарата «Тиксфли» при эктопаразитах собак различных возрастов, инвазированных спонтанно при постоянном контакте с заражёнными собаками

Клинические исследования эффективности ветеринарного препарата «Тиксфли» при эктопаразитах собак различных возрастов, инвазированных спонтанно при постоянном контакте с заражёнными собаками, проводили в условиях приюта для безнадзорных животных. В опыте использовали собак различных пород и беспородных в возрасте от 0,5 года до 12 лет. Все собаки были вакцинированы, перед началом исследования собаки имели удовлетворительное состояние здоровья (нормальные видимые слизистые оболочки, не увеличенные лимфатические узлы, при аускультации сердца и легких посторонних шумов не фиксировали). Собаки получали сухой корм в дозировках, рекомендуемых производителем этого корма. Доступ к воде был свободный. Собак, получавших «Тиксфли», содержали в вольерах, имевших контакт друг с другом для имитации контакта с собаками заражёнными эктопаразитами. Животным опытной группы задавали препарат «Тиксфли» из расчёта их массы тела. Было сформировано 3 опытные группы, разделённые по возрасту и массе. Эффективность ветеринарного препарата «Тиксфли» оценивали путём клинического осмотра кожи и шерстного покрова животных на наличие эктопаразитов в течение 3 месяцев, каждые 10 дней.

	Контроль	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Средний возраст в группе, лет	5,8	5,1	8,5	9,8
Количество собак, голов	8	10	12	7
Средняя живая масса, кг	18,2	18,9	25,3	22,8
Наличие эктопаразитов, дни				
0	+	+	+	+
10	+	-	-	-
20	+	-	-	-
30	+	-	-	-
40	+	-	-	-
50	+	-	-	-
60	+	-	-	-
70	+	-	-	-
80	+	-	-	-
90	+	-	-	-

Полученные результаты доказали высокую эффективность ветеринарного препарата «Тиксфли» против эктопаразитов даже в условиях присутствия рядом собак, инвазированных спонтанно эктопаразитами и имевших контакт с ними. Экстенсивность эффективности ветеринарного препарата «Тиксфли» при эктопаразитах собак составила 100 %. Выраженных осложнений при применении ветеринарного препарата «Тиксфли» не наблюдали.

4. Влияние разных дозировок ветеринарного препарата «Тиксфли» на лечение генерализованного демодекоза у собак при однократном пероральном применении

Целью данного исследования было определение эффективности таблеток «Тиксфли», применяемых однократно при генерализованном демодекозе собак. Демодекоз собак – паразитарное заболевание кожи, вызываемое клещами *Demodex spp.*, которые развиваются в волосяных фолликулах. Локализованный демодекоз является легкой формой болезни и в большинстве случаев самостоятельно излечивается в течение 6-8 недель. Демодекоз считают генерализованным при поражении пяти или более участков тела у животного и требует немедленного лечения.

Эффективность таблетки «Тиксфли» при однократном применении у собаки с генерализованным демодекозом.



Собаки с симптомами инфекации клещами *Demodex spp.* (более пяти очагов повреждений, пододерматит двух или более конечностей либо поражение всей поверхности тела). По другим параметрам собаки были клинически здоровы и вакцинированы. За 3 месяца до начала опытов собаки не получали лечения кортикостероидами и препаратами против эктопаразитов. Исследование проводилось методом слепой выборки. Собаки, участвовавшие в исследовании, были распределены по полам и индивидуальному количеству клещей, обнаруженных у них до лечения, от большего количества к меньшему, по группам. В опытных группах было равное количество кобелей и сук, при этом «Тиксфли» задавали с учётом рекомендаций по дозировкам с учётом средней массы животного: «Тиксфли» 112,5 мг – 12 голов (средняя масса в группе 4,2 кг), «Тиксфли» 250 мг – 8 голов (средняя масса в группе 8,1 кг), «Тиксфли» 500 мг – 14 голов (средняя масса в группе 17,3 кг), «Тиксфли» 1000 мг – 10 голов (средняя масса в группе 28,2 кг), «Тиксфли» 1400 мг – 12 голов (средняя масса в группе 44,1 кг).

В течение всего исследования животные содержались в индивидуальных вольерах. Контакты между животными были исключены. В вольерах для собак имелось закрытое помещение (лежак) и внешний выгул. Животные содержались при естественной температуре окружающей среды и естественном солнечном освещении. Животных кормили два раза в день в соответствии с рекомендациями производителя корма. Вода в свободном доступе.

Подсчет клещей осуществляли методом глубоких соскобов кожи (кожа соскабливалась лезвием скальпеля до появления мелких капелек крови), собранных с пяти участков тела. Участки тела, с

которых брались глубокие соскобы, отмечались, и на каждом последующем осмотре соскобы отбирались с этих же мест или с участков новых повреждений.

Из соскобов готовили маркированные слайды с минеральным маслом и рассматривали под стереомикроскопом для выявления живых или мёртвых особей *Demodex spp.* Количество клещей других видов (*Sarcoptes spp.*) также подсчитывалось. Клинические проявления и распространённость демодекозных повреждений кожи оценивались у каждой собаки в дни отбора соскобов.

В таблице указано количество собак с повреждениями в группе и количество пораженных голов.

Результаты исследования развития повреждения на кожи после дачи препарата «Тиксфли» в различных дозировках.

Клинические признаки	Тиксфли 112,5 мг			
	Дни после дачи препарата			
	7	30	60	90
Повреждённые участки, эритема	58,3% (7/12)	33,3% (4/12)	16,7% (2/12)	8,3% (1/12)
Корочки, слепки, чешуйки	100% (12/12)	50% (6/12)	25% (3/12)	0% (0/12)
	Тиксфли 250 мг			
Повреждённые участки, эритема	62,5% (5/8)	37,5% (3/8)	12,5% (1/8)	12,5% (1/8)
Корочки, слепки, чешуйки	100% (8/8)	62,5% (5/8)	37,5% (3/8)	12,5% (1/8)
	Тиксфли 500 мг			
Повреждённые участки, эритема	57,1% (8/14)	28,6% (4/14)	21,4% (3/14)	0% (0/14)
Корочки, слепки, чешуйки	85,7% (12/14)	50% (7/14)	21,4% (3/14)	7,1% (1/14)
	Тиксфли 1000 мг			
Повреждённые участки, эритема	50% (5/10)	33,3% (3/10)	20% (2/10)	0% (0/10)
Корочки, слепки, чешуйки	90% (9/10)	50% (5/10)	40% (4/10)	0% (0/10)
	Тиксфли 1400 мг			
Повреждённые участки, эритема	50% (6/12)	33,3% (4/12)	16,7% (3/12)	8,3% (1/12)
Корочки, слепки, чешуйки	91,7% (11/12)	58,3% (7/12)	33,3% (4/12)	8,3% (1/12)

Распространенность участков эритемы у собак, однократно получивших «Тиксфли» перорально, снижалась с 50-62,5 % на 7 день дачи препарата, до 0 % через 90 дней после начала лечения. Распространенность корочек, фолликулярных слепков и чешуек снизилась с 100 % у собак на 7 день после начала лечения до 0-10 % через 90 дней после последней дачи «Тиксфли».

Восстановление шерстного покрова у собак в виде соотношения к поверхности тела, покрытой шерстью до начала лечения и после, наблюдалось у всех собак во всех группах. Однократное пероральное применение таблеток «Тиксфли» у собак разных возрастных групп, разделённых по массе при естественно возникшем генерализованном демодекозе, привело к значительному снижению количества клещей уже на 30 день после перорального применения таблетки. Снижение

числа клещей согласовывалось с уменьшением распространенности и выраженности повреждений кожи.

5. Эффективность применения минимальной и максимальной рекомендуемой дозировки СВРІ у собак при лабораторном заражении клещами

В исследовании принимали участие 40 собак. 20 собак со средней массой $20,5 \pm 0,2$ кг разделили на две группы (опытную и контрольную) по 10 голов в каждой группе. Другие 20 собак со средней массой $39,8 \pm 0,3$ кг так же разделили на две группы (опытную и контрольную) по 10 голов в каждой. Все участвовавшие в исследовании собаки были клинически здоровы, осмотрены ветеринарным врачом, содержались в отдельных изолированных вольерах со свободным доступом к еде, кормили собак 2 раза в день сухими кормами в дозах, рекомендуемых производителем кормов. Продолжительность акклиматизации – 10 дней.

Опытным группам собак давали однократно перорально таблетку «Тиксфли» 1000 мг (таблетки для собак крупных пород (> 20-40 кг)). Каждая таблетка массой 4,0 г содержит в качестве действующего вещества 1000 мг СВРІ. Собаки массой 20 кг получила дозу СВРІ, равную 50 мг/кг массы, тогда как собаки массой 40 кг – 25 мг/кг СВРІ соответственно. Животные контрольных групп препарат не получали.

За два дня до дачи препарата собак заражали клещами. Заражение клещами собак повторяли через 3, 6, 9 и 12 недель после начала опыта. Эффективность препарата и подсчет клещей осуществляли каждые 3-4 дня. Каждую собаку заражали 20 взрослыми клещами, искусственно размещая в пяти разных местах.

Средняя эффективность действия СВРІ у собак, получивших разово перорально различные дозы ветеринарного препарата «Тиксфли», в сравнении с контрольными животными (%)

Недели после дачи «Тиксфли»		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Концентрация СВРІ	50 мг/кг	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99,5	99,1	98,3	96,5	93,1	89,5
	25 мг/кг	100	100	100	100	100	100	100	100	99,2	98,6	97,4	96,7	92,1	89,6	86,5

После однократной дачи перорально таблетки «Тиксфли» 1000 мг (таблетки для собак крупных пород (> 20-40 кг)) у собак всех групп не наблюдались нежелательные клинические проявления в течение всего опыта. Показатели крови, взятой на 20, 60 и 90 дни опыта не выявили отклонения от нормативных показателей. Средняя степень заражения у собак контрольных групп составила 97-98 %. Применение ветеринарного препарата «Тиксфли», содержащего в качестве действующего вещества СВРІ, было эффективным (эффективность >90 %) при дозировке 50 мг/кг в течение 14 недель, а при дозировке 25 мг/кг – 13 недель.

6. Безопасность влияния СВРІ, входящего в состав ветеринарного препарата «Тиксфли», на человека при попадании на кожу

Жевательные таблетки «Тиксфли» даются собакам как ветеринарными врачами, так и хозяевами (заводчиками) собак, не прошедшими специализированное обучение. При применении таблетки происходит контакт с кожей действующего вещества СВРІ. Количество СВРІ, которое может попасть на кожу человека, рассчитывается по формуле:

$$A = C \times TH \times S$$

Где, **A** – количество СВРІ, попавшего на кожу, мг; **C** – концентрация СВРІ в продукте, мг/см;
TH – толщина слоя продукта на коже, см; **S** – площадь контакта продукта с кожей, см²

В расчёт брали максимальный слой поверхности таблетки, истираемый при длительном обращении с ней в руках пользователя, который равен 0,01 см (0,1 мм или 100 мкм), и среднюю массу взрослого человека, равную 70 кг.

Количество СВРІ на коже человека в расчете на одну таблетку может быть рассчитано следующим образом:

Содержание СВРІ в таблетке, мг	Размер таблетки, диаметр/высота, мм	Объём таблетки, см ³	СВРІ в таблетке, мг/см ³	Площадь основания таблетки, см ²	СВРІ, попавшего на кожу, мг	СВРІ на единицу массы человека, мг/кг
112,5	15/6	1,06	106,1	1,77	1,88	0,027
250	17/6	1,36	183,8	2,27	4,17	0,060
500	17/6	1,36	367,6	2,27	8,34	0,119
1000	22/6	2,28	438,6	3,80	16,67	0,238
1400	22/6	2,28	614,0	3,80	23,33	0,333

Максимальное контактное воздействие СВРІ на человека со средней массой тела 70 кг в наихудшем варианте эквивалентно дозе 0,333 мг/кг массы тела. Маловероятно, что вся доза останется на коже пользователя, т.к. после применения ветеринарных продуктов рекомендуется помыть руки. Даже при несоблюдении гигиенических процедур, данные дозировки СВРІ являются незначительными для оказания каких-либо пагубных эффектов на организм человека, при условии отсутствия индивидуальной непереносимости компонентов таблетки.

7. Безопасность влияния СВРІ, входящего в состав ветеринарного препарата «Тиксфли», на человека при пероральном потреблении

Пероральный приём человеком таблеток «Тиксфли» возможен при невнимательном или специальном попадании препарата в ротовую полость, а так же при контакте рук, невымытых после дачи таблетки собаки. При случайном или умышленном поедании таблетки «Тиксфли», количество СВРІ при расчёте средней массы взрослого человека 70 кг и ребёнка 18 кг составляет:

Содержание действующего вещества СВРІ, мг	Масса таблетки, г	Мг/кг массы тела взрослого человека	Мг/кг массы тела ребёнка
112,5	1,50	1,61	6,25
250	2,50	3,57	13,89
500	2,50	7,14	27,78
1000	4,00	14,29	55,56
1400	4,00	20,00	77,78

Приём таблетки ребёнком маловероятен (кроме случаев умышленной дачи ребёнку таблетки «Тиксфли»), т.к. каждая таблетка упакована в отдельный блистер, для вскрытия которого требуются сноровка и сила, это затрудняет доступ ребёнку к этому препарату. Отталкивающим фактором для ребёнка будет специфический запах и вкус таблетки, что так же снижает привлекательность её для детей. Случайный приём таблетки «Тиксфли» при соблюдении условий хранения и применения ветеринарных препаратов мало вероятен.

При несоблюдении правил гигиены или умышленных действиях максимальная доза СВРІ, поступившая в желудочно-кишечный тракт, составляет 5-10 % от количества СВРІ на руках, при этом, количество СВРІ при расчёте средней массы взрослого человека 70 кг и ребёнка 18 кг составляет:

Содержание действующего вещества СВРІ, мг	Масса таблетки, г	Мг/кг массы тела взрослого человека	Мг/кг массы тела ребёнка
112,5	1,50	0,16	0,63
250	2,50	0,36	0,40
500	2,50	0,71	2,78
1000	4,00	1,43	5,56
1400	4,00	2,00	7,78

Данные дозировки СВРІ являются незначительными для оказания каких-либо пагубных эффектов на организм взрослого человека или ребёнка, при условии отсутствия индивидуальной непереносимости компонентов таблетки, а так же соблюдения правил гигиены при работе с ветеринарными препаратами.

Исходя из выше представленных расчетов, ожидаемое максимальное разовое воздействие на организм пользователя составляет 0,333 мг/кг массы тела при кожном контакте и 20 мг/кг массы тела при пероральном приеме. Ожидаемая максимальная разовая доза воздействия на детей составляет 77,78 мг/кг массы тела при пероральном приёме таблетки, содержащей 1400 мг СВРІ.

Принимая во внимание коэффициент неопределенности, равный 10, для внутривидовых (в пределах человеческого вида) различий в чувствительности, общий коэффициент неопределенности, равный 100, применяется для характеристики риска, связанного с пределами воздействия, на основе требуемого набора проведения адекватных, последовательных и качественных исследований токсичности. Этот стандартный фактор неопределенности дополнительно обосновывается отсутствием воздействия на эмбриональное развитие ниже уровней токсической дозы, отсутствием мутагенности и свидетельств канцерогенного потенциала. Пределы воздействия для взрослых и детей представлена ниже.

Ожидаемое максимальное однократное воздействие на человека (мг/кг массы тела)	0,333 мг/кг (при попадании на кожу)	0,033 (при пероральном приеме с кожи рук)	77,78 (детский пероральный прием)
NOAEL* перорально (мг/кг массы тела в сутки)	100 (16-дневный пренатальный анализ)	100 (16-дневный пренатальный анализ)	600 (28-дневный повторный анализ)
Предел риска (коэффициент)**	300	3030	7,71

* NOAEL – доза без наблюдаемых нежелательных эффектов (no observed adverse effect level)

** Предел риска = NOAEL/ воздействие на человека

Для детей риск при однократном пероральном применении низок, особенно если принять во внимание, что дозировка СВРІ, при которой не наблюдали нежелательные эффекты, была самой высокой из протестированных доз на крысах.

8. Изучение безопасности влияние СВРІ, входящего в состав ветеринарного препарата «Тиксфли», у крыс

Потенциальные токсикологические эффекты СВРІ исследованы в лабораторных условиях с использованием лабораторных животных. Исследования проводили согласно ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» и постановления 29-17 от 31.10.2007 «Об обращении с животными». Все лабораторные крысы содержались в типовых деревянных клетках на древесно-стружечной подстилке. Сверху клетки закрывались сетчатой металлической крышкой, на которой смонтирована nipple-поилка на 200 мл. Перед исследованием все животные были подвергнуты профилактическому карантинированию. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного (поведение и общее состояние), дважды в день у животных оценивали такие критерии, как состояние шерстного покрова, поедаемость корма, потребление воды. При оценке изменений, наблюдаемых у животных в эксперименте, исключалась возможность влияния всех побочных факторов, не связанных с приемом препарата (заболевания животных, изменения рациона или содержания). В начале и конце эксперимента животных в опытных и контрольной группах взвешивали для контроля динамики массы тела. По завершении эксперимента минимум 5 крыс обоих полов с каждой группы умерщвляли с целью патологоанатомического вскрытия для исследования изменений в органах и тканях.

Тип исследования	Описание	Результат
Однократная доза	Острая токсичность у крыс	Перорально LD ₅₀ > 2000 мг/кг живой массы
Повторная доза	Хроническая токсичность (2 и 4 недели)	Общая пероральная доза без наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL*) 600 мг/кг массы тела в сутки, кожный NOAEL* 1000 мг/кг массы тела в сутки
Местная переносимость	Раздражение кожи и глаз у кролика; сенсибилизация кожи у морской свинки	Не вызывает раздражения или сенсибилизации

* NOAEL – доза без наблюдаемых нежелательных эффектов (no observed adverse effect level)

Острая токсичность исследовалась путём дачи однократно перорально СВРІ в дозе 2000 мг/кг массы тела крысам. При этом не наблюдали негативных клинических изменений. Данные исследования подтверждают ранее опубликованные исследования Arcelin (2010).

В ходе исследования хронической токсичности на крысах не наблюдали летального исхода лабораторных животных, деструктивных клинических проявлений и изменения потребления корма и воды, живая масса животных в обеих группах не отличалась. СВРІ не оказывает выраженного отрицательного воздействия на организм лабораторных животных при длительном применении. Сохранность во всех группах 100 %, не наблюдали падежа животных. Лабораторные крысы в период опыта были активными, потребляли корм и воду в соответствии с возрастными нормативными значениями, состояние шерстного покрова и видимых слизистых оболочек не изменялись, не наблюдали ран, изъязвлений или расчесов на слизистых и кожных покровах.

Показатели	Контрольная группа		Опытная группа	
	Начало опыта	Конец опыта	Начало опыта	Конец опыта
Средняя масса самки, г	124,2	184,2	124,7	184,0
Среднее линейное отклонение	0,18	1,33	0,33	0,38
Среднеквадратичное отклонение ±	0,25	2,00	0,46	0,51
Коэффициент вариации	0,20%	1,09%	0,37%	0,28%
Максимальная масса самки, г	124,5	186,2	125,1	184,4
Минимальная масса самки, г	124,0	182,2	124,2	183,4
Коэффициент осцилляции, %	0,402	2,172	0,722	0,544
Средняя масса самца, г	125,6	188,8	125,1	189,4
Среднее линейное отклонение	0,80	0,40	0,51	0,47
Среднеквадратичное отклонение ±	1,06	0,60	0,75	0,62
Коэффициент вариации	0,84%	0,32%	0,60%	0,33%
Максимальная масса самца, г	126,8	189,4	125,8	190,1
Минимальная масса самца, г	124,8	188,2	124,3	188,9
Коэффициент осцилляции, %	1,592	0,636	1,199	0,634

Не выявлено изменений в пищеварительной и выделительной функциях. Патоморфологические исследования подтвердили отсутствие токсического воздействия на органы и системы организма опытных крыс, видимых изменений в макроскопическом строении обнаружено не было, органы у опытных и контрольной групп крыс соответствовали физиологической норме.

Данные результаты подтверждают ранее полученные данные от Kaiser, опубликованные в 2010-2012 годах. Динамика изменения живой массы у крыс представлена ниже. Изменения гематологических и биохимических показателей крови лабораторных крыс опытных и контрольной групп в ходе исследования хронической токсичности СВРІ указаны ниже.

Мониторинг общего состояния животных экспериментальных групп не выявил отклонений от физиологических норм.

В результате оценки анализа крови установлено, что в крови лабораторных крыс все показатели в опытной и контрольной групп находились в референтных значениях, не имели статистически достоверных изменений, что свидетельствует об отсутствии отрицательного воздействия СВРІ на гематологические и биохимические показатели крови животных и на кроветворную систему в целом.

Показатели	Контрольная группа		Опытная группа	
	Начало опыта	Конец опыта	Начало опыта	Конец опыта
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,3±0,2	6,8±0,2	6,4±0,1	6,5±0,1
Лейкоциты, $10^9/л$	7,1±0,2	7,0±0,1	7,0±0,1	6,8±0,2
Гемоглобин, г/л	105,0±0,2	112,4±0,4	115,0±0,5	122,5±0,2
СОЭ, мм/ч	9,8±0,1	10,5±0,2	9,9±0,3	9,4±0,2
Общий белок, г/л	61,2±0,1	61,0±0,2	68,5±0,3	62,3±0,2
Альбумины, г/л	31,4±0,2	32,5±0,1	35,1±0,01	31,4±0,02
Мочевина, ммоль/л	4,5±0,01	4,4±0,02	4,8±0,1	5,0±0,2
Креатинин, ммоль/л	46,5±0,3	48,6±0,4	45,2±0,3	46,7±0,1
Глюкоза, ммоль/л	5,0±0,1	5,2±0,1	5,3±0,4	5,0±0,2
Холестерин, ммоль/л	2,23±0,02	2,12±0,03	1,76±0,01	1,89±0,02
АСТ, мкмоль/л	147,2±3,2	148,3±2,8	150,3±2,3	142,3±2,5
АЛТ, мкмоль/л	65,8±1,0	61,4±1,0	60,2±1,0	61,8±1,0

В исследованиях токсичности для пренатального развития на крысах (Whitlow, 2010, 2012) не наблюдалось воздействия на эмбриональное развитие при дозах, превышающих уровни токсичности для матери.

Нет никаких доказательств канцерогенного потенциала СВРІ на мутагенность (Sokolowski 2010, Wollny 2012, Bohnenberger 2012, Roth 2012), и отсутствие предраковых поражений указывают на отсутствие необходимости дополнительных исследований.

СВРІ не вызывает раздражения кожи или глаз, а также повышенной чувствительности кожи, препарат демонстрирует хорошую местную переносимость (Arcelin, 2010).

В таблице приведены токсикокинетические параметры СВРІ: C_{max} (максимальная концентрация) и АUC (площадь под кривой зависимости концентрации от времени), определенные на основе концентраций СВРІ в плазме крови крыс, полученных через 0,5, 2, 4, 8 и 24 часа после перорального или кожного применения на 28-й день в ходе 4-недельных исследований токсичности повторных доз по данным Kaiser (2011; 2012).

Пероральная дозировка СВРІ, мг/кг	C_{max} , нг/мл	АUC, нхнг/мл
30	6,00	125,32
60	9,15	151,82
600	27,78	555,03
Кожная доза СВРІ, мг/кг		
50	3,29	62,22
100	4,82	98,12
1000	24,31	510,42

Согласно полученным данным, у крыс в период с 1-го по 28-й день применения СВРІ коэффициент его накопления в плазме крови составлял около 5 при пероральном приеме и 11-21 при кожном применении. У самок крыс наблюдалась более высокая биодоступность СВРІ, чем у самцов.

9. Изучение влияния препарата, включающего СВРІ, совместно с DLM на возникновение нежелательных побочных реакций

В опыте принимали участие 100 беспородных собак (кобели и суки в равных количествах), со средней массой 11-13 кг и разных возрастов. Все собаки имели удовлетворительное состояние здоровья (нормальные видимые слизистые оболочки, не увеличенные лимфатические узлы, при аускультации сердца и легких посторонних шумов не фиксировали). Проблем с аппетитом не наблюдали. Собаки получали сухой корм в дозировках, рекомендуемых производителем этого корма. Доступ к воде был свободный. Все собаки были вакцинированы. Собак случайным образом распределили по 2-м группам (по 50 собак, 25 кобелей и 25 сук) с использованием процедуры блочной рандомизации и статистической выборки. Первая группа получила разово перорально таблетки, содержащие СВРІ в дозировке 38-45 мг/кг, без включения в состав таблетки DLM. Вторая группа получила разово перорально таблетки, содержащие СВРІ в дозировке 38-45 мг/кг, в состав которой входил DLM. За собаками наблюдали в течение 14 дней, регистрировали все побочные клинические признаки. Фиксацию побочных явлений проводили ежедневно с учётом частоты и количества голов в каждой группе в течение всего периода наблюдения.

Негативный эффект	Первая группа (СВРІ)		Вторая группа (СВРІ+D,L-метионин)	
	Кобели	Суки	Кобели	Суки
Диарея	4 %	2 %	2 %	2 %
Запор	2 %	-	-	-
Вялость	4 %	4 %	2 %	-
Рвота	4 %	6 %	1 %	1 %
Гипертермия	2 %	2 %	-	-
Отсутствие аппетита	2 %	4 %	2 %	-
Аллергическая реакция	2 %	4 %	-	-

Результаты опыта показали, что присутствие DLM в таблетке «Тиксфли» значительно снизило видимые нежелательные клинические признаки, связанные с индивидуальной непереносимостью СВРІ. Так как DLM участвует в синтезе глутатиона, который обладает антиоксидантными свойствами, а так же защищает клетки от свободных радикалов, снижается острое воздействие СВРІ посредством повышения системы метаболизма ксенобиотиков. Он так же способствует восстановлению печени. DLM снижает уровень гистамина. Гистамин используется организмом для запуска иммунного ответа, тем самым снижен риск возникновения аллергических реакций при применении совместно с СВРІ. DLM ограничивает количество гистамина, вырабатываемого в организме собаки, что значительно облегчает возможные аллергические и негативные реакции. DLM участвует в регуляции окислительного статуса эпителия кишечника, способствует целостности слизистой оболочки кишечника и правильного его функционирования, что влияет на снижение вероятности диареи при приёме «Тиксфли». В результате исследования собаки, получавшие «Тиксфли» с DLM, значительно легче переносили приём СВРІ, на что указывает значительное снижение количество негативных эффектов, так рвота была снижена в 4-6 раз. Во второй группе не было зафиксировано каких-либо проявлений аллергических реакций, снижения аппетита и временной гипертермии.

10. Влияние на состояние собак СВРІ в максимально рекомендованной дозе, и в 4 раза превышающей максимальную рекомендованную дозу

В опыте принимали участие молодые собаки мелких пород в количестве 60 голов (30 кобелей и 30 сук), отобранные по возрасту и массе. Средняя масса собак составила 6,1-6,4 кг. Все животные были обследованы ветеринарными врачами и имели удовлетворительное состояние здоровья. Собак содержали в помещении с температурным режимом 16-18 °С с продолжительностью светового дня 11 часов. Собак кормили стандартным сухим кормом в дозировках, рекомендуемым производителем кормов. Доступ к воде был свободный. Собак содержали в индивидуальных клетках с первого дня до конца исследования. Все животные были вакцинированы. Собак случайным образом распределяли по группам с использованием процедуры блочной рандомизации и статистической выборки.

В ходе опыта оценивали влияние «Тиксфли», произведённого в рамках стандартов GMP, при пероральном введении, в дозах в 1 и 4 раза превышающей максимальную рекомендованную, но не более 56 мг/кг и не более 224 мг СВРІ /кг массы тела собаки соответственно. С учётом увеличения массы собак с возрастом дозировку СВРІ регулировали. В каждой группе было по 20 голов собак (10 кобелей и 10 сук). Собакам давали таблетки, содержащие СВРІ, трижды с интервалом 70 дней, а именно на 1-й, 70-й и 140-ой день опыта. Общее состояние здоровья собак наблюдали два раза в день в течение опыта.

Индивидуальное потребление корма собаками регистрировали ежедневно, массу тела – еженедельно на протяжении всего исследования. Образцы крови отбирали для выявления клинической патологии на 133 и 203 дни опыта.

Контрольной группе не давали никаких инсектицидных и акарицидных препаратов. Первой опытной группе давали «Тиксфли» в форме таблеток, в максимально рекомендуемой дозировке СВРІ, но не более 56 мг/кг. Второй опытной группе давали «Тиксфли» в форме таблеток в дозировке СВРІ, не превышающей 224 мг/кг.

	Контрольная группа	Опытная группа № 1	Опытная группа № 2
Средняя масса собак на начало опыта, кг	6,28	6,32	6,38
Средняя дозировка СВРІ при первой даче, мг/кг	0	54,0	221,0
Средняя масса собак на 70 день опыта, кг	7,24	7,41	7,26
Средняя дозировка СВРІ при даче на 70 день, мг/кг	0	53,2	217,4
Средняя масса собак на 140 день опыта, кг	8,05	8,01	8,13
Средняя дозировка СВРІ при даче на 140 день, мг/кг	0	55,2	223,1

На протяжении всего исследования не наблюдалось никаких различий по массе, темпам роста и потреблению корма между опытными и контрольной группами. Не было обнаружено никаких патологий, связанных с совместным использованием СВРІ и DLM, ни по одному из оцениваемых параметров. Основные показатели крови не выходили из нормативных пределов показателей.

Пероральное введение таблеток «Тиксфли», включающих СВРІ и DLM, здоровым собакам в дозах до 224 мг/кг три раза с 10-недельными интервалами не привело к каким-либо ухудшениям их здоровья. Пероральное введение СВРІ в максимальной рекомендованной лечебной дозе (56 мг/кг) хорошо переносится собаками и имеет запас безопасности по концентрации действующего веще-

ства более чем в четыре раза. В состав «Тиксфли» включён DLM, снижающий острое воздействие СВРІ посредством повышения системы метаболизма ксенобиотиков, т.к. участвует в синтезе глутатиона, который обладает антиоксидантными свойствами, и защищает клетки от свободных радикалов. DLM снижает уровень гистамина, тем самым снижая риск возникновения аллергических и побочных реакций при применении совместно с СВРІ.

Показатели	Контрольная группа		Опытная группа №1		Опытная группа №2	
	СВРІ 0 мг/кг		СВРІ 56 мг/кг		СВРІ 224 мг/кг	
	133 день	203 день	133 день	203 день	133 день	203 день
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3,85	3,75	4,05	3,98	3,91	4,00
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,61	0,58	0,60	0,63	0,61	0,60
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	6,61	6,68	6,59	6,64	6,71	6,65
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	515	525	510	518	531	522
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	7,12	6,88	7,35	7,12	7,05	7,23
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	11,88	11,99	12,22	12,41	11,90	12,13
Адренкортикотропный гормон, пг/мл	33,25	31,18	34,01	33,12	32,03	34,11
Аланинаминотрансфераза, Ед./л	36,9	41,1	38,9	41,2	40,9	42,0
Альбумин, г/л	34,05	34,66	33,75	36,81	33,52	34,84
Щелочная фосфатаза, Ед./л	68,2	70,4	71,2	70,4	69,8	72,2
Аспартатаминотрансфераза, Ед./л	35,68	39,41	37,81	35,56	35,18	36,56
Кальций, ммоль/л	2,71	2,77	2,76	2,82	2,75	2,79
Хлорид, ммоль/л	114,5	113,3	115,0	114,2	113,8	115,2
Холестерин, ммоль/л	5,58	5,91	5,66	5,73	5,88	5,62
Креатинин, мкмоль/л	53,2	52,1	52,8	53,2	54,11	53,6
Глобулин, г/л	19,2	18,2	18,8	20,2	19,2	19,7
Глюкоза, ммоль/л	6,18	6,22	6,11	6,24	6,22	6,28
Магний, ммоль/л	0,75	0,70	0,69	0,73	0,71	0,74
Фосфолипид, ммоль/л	6,06	5,91	6,02	5,99	6,05	6,01
Калий, ммоль/л	4,88	4,73	4,79	4,83	4,69	4,71
Натрий, ммоль/л	148,2	147,1	149,3	148,1	147,6	149,0
Общий белок, г/л	54,2	52,9	53,4	54,1	53,0	53,8

11. Клинические исследования крови у собак после разового перорального применения ветеринарного препарата «Тиксфли» для профилактики эктопаразитов

Клинические исследования ветеринарного препарата «Тиксфли» для профилактики эктопаразитов у собак при однократном пероральном применении проводили на разновозрастных разнополых собаках для имитации стандартного применения препарата. Основным критерием состояния собак служил клинический анализ крови, который брали до приёма ветеринарного препарата (0 день) и через 10 и 90 дней после применения «Тиксфли». Исследование проводили на разновозрастных суках и кобелях породного питомника немецких боксеров и приюта для метисов. Все собаки были вакцинированы, перед началом исследования имели удовлетворительное состояние здоровья. Оценивая результаты анализов крови, сравнивали, соответствуют ли показатели крови данным, полученным при клиническом исследовании животных. При оценке результатов анализа учитывали целый ряд факторов: референсные значения, физиологические особенности собаки (возраст, пол, порода, стадия полового цикла), потенциальное воздействие терапевтических препаратов и иных факторов на показатели крови, особенности транспортировки образца крови дата/время взятия образца и проведения исследования.

Самые существенные различия в нормальных значениях показателей связаны с возрастом животных. Отклонения от средневидовой нормы (принятой в литературе) у молодых и старых животных могут составлять 25-100 % и более. Изменения нормальных значений биохимических показателей крови, ассоциированные с возрастом и полом, обусловлены различиями в активности обменных процессов, в гормональном фоне, функциональной зрелости организма.

Например, разные условия содержания и кормления животных, накладывают отпечаток на метаболические процессы в организме и даже определяют предрасположенность к некоторым заболеваниям на генетическом уровне. У самок ниже концентрация холестерина, а также активность большинства ферментов (АлАТ, КФК), но выше содержание фосфора и желчных кислот.

Количественное содержание показателей в сыворотке крови, как у боксёров, так и у метисов находились в пределах референтных интервалов. Хотя можно отметить некоторую тенденцию к увеличению содержания некоторых показателей, связанных с особенностями временного интервала забора крови.

Показатель	Единицы измерения	Диапазон нормы	Венера, сука, немецкий боксёр, 35 кг, 10 лет		
			0 дней	10 дней	90 дней
<i>Общий</i>					
Эритроциты	×10 ¹² /л	5,5-8,5	7,95	8,18	7,02
Гемоглобин	г/л	120-180	158	169	138
Гематокрит	%	37-55	45,3	51,8	50,11
Лейкоциты	×10 ⁹ /л	6-17	11,2	10,83	16,5
Лимфоциты	×10 ⁹ /л	0,72-5,1	1,2	1,3	1,65
Тромбоциты	×10 ⁹ /л	200-500	368	398	442
СОЭ	мм/час	1-6	1	1	1
<i>Биохимический</i>					
Мочевина	ммоль/л	3-10,5	6,0	5,9	3,0
Общий билирубин	ммоль/л	0-17	1,6	6,0	10,5
Прямой билирубин	ммоль/л	0-4	1,0	3,36	0,1
Аспартатаминотрансфераза (АСТ)	Ед./л	20-55	15,4	33,4	26,3
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	Ед./л	5-69	74	61,7	48,6
Фосфатаза щелочная общая	Ед./л	23-87	46,5	70,0	70,1
Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ)	Ед./л	0-8	11,3	28,0	6,3
Глюкоза	ммоль/л	3,3-5,6	2,0	3,23	3,74
Общий белок	г/л	51-72	63,6	75,9	66,3
Альбумин	г/л	22-38	16,4	37,0	21,79
Глобулин	г/л	27-44	47,2	38,9	44,51
Альбумин: глобулин		0,6-1,5	0,35	0,95	0,49
Холестерол	ммоль/л	2,5-7	6,09	5,5	4,95
Триглицерид	ммоль/л	0,23-1,71	0,48	0,99	0,477
Коэффициент Ритиса		0,75-1,6	0,21	0,54	0,54
Амилаза	Ед./л	300-1400	368	1099	654,8
Липаза	Ед./л	30-560	113,4	400	46,9
Панкреатическая амилаза	Ед./л	350-550	540,7	453	392,3

Сара, сука, немецкий боксёр, 38 кг, 5 лет			Ника, сука, немецкий боксёр, 27 кг, 4 года			Анаис, сука, немецкий боксёр, 23 кг, 2 года			Венера, сука, немецкий боксёр, 35 кг, 10 лет		
0 дней	10 дней	90 дней	0 дней	10 дней	90 дней	0 дней	10 дней	90 дней	0 дней	10 дней	90 дней
<i>анализ крови</i>											
7,44	7,77	7,58	7,83	7,02	7,36	7,92	8,11	9,02	7,95	8,18	7,02
162	160	167	174	165	147	188	191	176	158	169	138
51,5	48,3	51,4	56,2	50	45,7	52,1	57,3	54,6	45,3	51,8	50,11
8,67	11,43	11,19	10,68	13,19	16,14	12,1	15,22	12,56	11,2	10,83	16,5
2,60	0,69	2,46	3,31	2,37	2,58	3,05	3,35	5,53	1,2	1,3	1,65
273	383	304	249	177	282	205	184	274	368	398	442
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<i>анализ крови</i>											
5,3	8,2	4,4	4,1	6,6	3,6	4,9	6,9	4,6	6,0	5,9	3,0
1,8	5,5	9,0	1,6	5,5	8,2	1,4	6,8	9,1	1,6	6,0	10,5
1,3	2,2	0,2	0,3	1,39	3,6	1,3	2,19	0,4	1,0	3,36	0,1
12,3	25,0	25,5	32,8	45,2	28,8	32,1	34,9	21,8	15,4	33,4	26,3
75,5	57,5	37,2	91,1	68,6	57,0	25,5	55,8	60,6	74	61,7	48,6
46,9	81,0	50,9	67,6	124	78,8	12,4	47,0	26,1	46,5	70,0	70,1
1,3	8,8	5,5	3,0	1,8	7,2	13	15	3,4	11,3	28,0	6,3
2,73	2,46	3,4	2,59	3,13	3,51	3,08	3,39	4,52	2,0	3,23	3,74
59,4	68,3	65,3	67,3	67,9	65,9	70,4	69,9	61,6	63,6	75,9	66,3
32,66	34,14	30,63	24,31	36,97	29,24	17,06	39,62	29,44	16,4	37,0	21,79
26,74	34,16	34,67	43,00	30,93	36,66	53,34	30,28	32,16	47,2	38,9	44,51
1,22	1,00	0,88	0,57	1,20	0,80	0,32	1,31	0,92	0,35	0,95	0,49
2,66	6,70	4,7	5,24	5,19	6,79	6,33	6,03	6,93	6,09	5,5	4,95
0,353	0,88	0,43	0,48	1,05	0,48	0,43	1,08	0,71	0,48	0,99	0,477
0,16	0,43	0,69	0,36	0,66	0,51	6,36	0,63	0,36	0,21	0,54	0,54
222,7	1095	914,9	1140	1149	896	346,7	747	632,2	368	1099	654,8
36,5	230,6	211,8	67,7	237,2	49,0	161,0	230,8	29,6	113,4	400	46,9
383,0	481,0	565,6	514,5	473,0	500,5	366,6	317	359,4	540,7	453	392,3

Показатель	Ед. измер.	Диапазон нормы	Тихон, кобель, метис, 27 кг, 4 года			Боб, кобель, метис, 45 кг, 4 года			Грей, кобель, метис, 26 кг, 3 года		
			0 дней	10 дней	90 дней	0 дней	10 дней	90 дней	0 дней	10 дней	90 дней
<i>Общий анализ крови</i>											
Лейкоциты	тыс./мкл	5,5-17	15,1	10,2	10,6	9,4	9,9	9,1	14,9	10,0	10,3
Гематокрит	%	38-55	59,6	61,5	54,1	58,7	63,8	55,9	63,4	65,7	59,1
Тромбоциты	тыс./мкл	148-484	156	333	219	215	322	295	195	313	215
Лимфоциты	×10 ⁹ /л	0,72-5,1	3,2	2,35	2,33	2,33	2,53	2,64	4,31	2,44	3,32
<i>Биохимический анализ крови</i>											
Мочевина	ммоль/л	2,5-9,6	7,8	6,6	5,6	6,5	5,9	3,9	4,6	4,3	4,0
Креатинин	ммоль/л	44-159	94,0	94,0	93,0	106,0	105,0	99,0	83,0	84,0	83,0
Глюкоза	ммоль/л	3,3-7,9	4,0	4,5	4,5	3,7	4,2	4,1	4,1	4,3	5,4
Общий белок	г/л	51-72	57,3	62,0	55,5	59,7	60,7	56,3	65,8	62,9	55,7
Холестерин	ммоль/л	2,5-8,2	7,3	5,9	5,7	7,4	5,8	6,7	8,5	6,3	6,9
Фосфатаза щелочная общая	Ед./л	23-87	50,0	52,0	45,5	36,0	40,0	62,3	66,0	62,0	59,5
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	Ед./л	5-69	64,9	49,9	55,1	34,8	28,7	29,3	38,4	40,4	30,3
Аспаратаминотрансфераза (АСТ)	Ед./л	10-43	38,8	23,8	21,3	27,8	21,9	23,9	34,2	19,4	23,2
Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ)	Ед./л	0-10	10,0	7,0	10,0	1,0	1,0	10,0	10,0	8,0	10,0
Триглицериды	ммоль/л	0,23-1,71	0,6	0,49	0,55	1,49	0,64	1,08	0,91	0,50	0,56
Альбумин	г/л	22-38	32,4	33,7	30,6	29,7	28,6	30,5	34,0	31,0	31,0
Глобулин	г/л	25-45	26,7	28,3	25,6	28,7	32,1	25,8	26,8	31,9	28,7
Общий билирубин	ммоль/л	0-17	3,1	2,0	2,6	1,8	2,2	2,4	2,6	2,8	3,7
Кальций	ммоль/л	2-3	2,05	2,06	2,09	2,33	2,22	2,36	2,26	2,01	2,16
Фосфор	ммоль/л	0,8-2,2	1,16	1,35	1,06	1,06	1,38	1,29	0,89	1,29	1,08
Магний	ммоль/л	0,7-1,1	0,89	0,81	0,82	0,84	0,76	0,88	0,99	0,75	0,85
Хлориды	ммоль/л	98-118	105,8	102,3	102,3	121,3	102,1	99,9	99,1	108,1	102,6

Приют, г. Екатеринбург
лаборатория ВетЮнион

Миша, кобель, метис, 25 кг, 4 года		
0 дней	10 дней	90 дней
13,3	10,8	10,3
54,8	57,8	51,1
247	412	357
4,41	2,62	2,78
5,6	6,6	4,5
89,0	91,0	85,0
4,6	5,4	5,1
50,7	54,2	58,3
7,3	6,1	6,3
48,0	47,0	51,7
45,6	37,2	31,5
27,1	37,2	17,4
2,0	9,0	9,5
0,46	0,29	0,34
29,4	30,2	29,3
28,5	24,0	29,0
2,4	2,2	2,8
2,02	2,17	2,25
0,81	1,29	1,13
0,87	0,71	0,76
117,4	106,7	109,1

Показатель	Ед. измер.	Диапазон нормы	Ласка, сука, метис, 24 кг, 10 лет		
			0 дней	7 дней	90 дней
<i>Общий анализ крови</i>					
Эритроциты	×10 ¹² /л	5,5-8,5	6,79	7,90	7,12
Гемоглобин	г/л	120-180	173	180	180
Гематокрит	%	37-55	50,8	55	54,0
Лейкоциты	×10 ⁹ /л	6-17	7,79	8,68	7,39
Лимфоциты	×10 ⁹ /л	0,72-5,1	1,44	1,72	1,62
Тромбоциты	×10 ⁹ /л	200-500	158	110	143
СОЭ	мм/час	1-6	1	1	1
<i>Биохимический анализ крови</i>					
Мочевина	ммоль/л	2,5-9,6	8,2	9,6	8,1
Креатинин	ммоль/л	44-159	77,0	89,1	72,4
Глюкоза	ммоль/л	3,3-7,9	6,50	6,56	6,43
Общий белок	г/л	51-72	58,7	57,7	61,9
Фосфатаза щелочная общая	Ед./л	23-87	22,0	18,0	26,5
Аланинаминотранс- фераза (АЛТ)	Ед./л	5-69	55,0	54,0	47,0
Аспартатами- нотрансфераза (АСТ)	Ед./л	10-43	29,0	31,0	38,0
Гамма-глутамил- транспептидаза (ГГТ)	Ед./л	0-10	2,0	2,0	2,0
Триглицериды	ммоль/л	0,23-1,71	1,15	0,89	1,28
Альбумин	г/л	22-38	32,7	33,7	31,2
Глобулин	г/л	25-45	26,0	24,0	27,0
Кальций	ммоль/л	2-3	0,82	0,78	0,81
Фосфор	ммоль/л	0,8-2,2	1,01	1,00	0,98



ТИКСФЛИ.РФ

