

# №2 – 2024

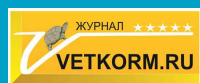
МАРТ – АПРЕЛЬ / MARCH – APRIL

## ВЕТЕРИНАРИЯ И КОРМЛЕНИЕ

Международный научный журнал открытого доступа

## VETERINARIA I KORMLENIE

International scientific journal of open access



Журнал включен в  
ВАК – квартиль №1, RSCI, РИНЦ,  
ядро РИНЦ, CrossRef, Agris,  
отраслевые СМИ Минсельхоза РФ

ISSN:1814-9588

DOI:10.30917/1814-9588

Подписка – Почта России ПН631



Журнал награжден  
медалями

### Новые правила

С 13 марта 2024 года вступили в силу Правила регулирования обращения ветеринарных лекарственных средств на таможенной территории Евразийского экономического союза. Документ, утвержденный Советом Евразийской экономической комиссии 21 января 2022 года, устанавливает единые требования к:

- регулированию обращения лекарственных средств для ветеринарного применения;
- порядку регистрации данных препаратов и иных процедур, связанных с регистрацией;
- процедурам оценки качества, безопасности и эффективности ветеринарных средств и критериям их оценки;
- формату информационного взаимодействия при осуществлении государственного контроля в сфере обращения ветеринарных лекарственных препаратов;
- реестрам и информационным базам данных ЕАЭС в сфере обращения ветеринарных лекарственных средств.

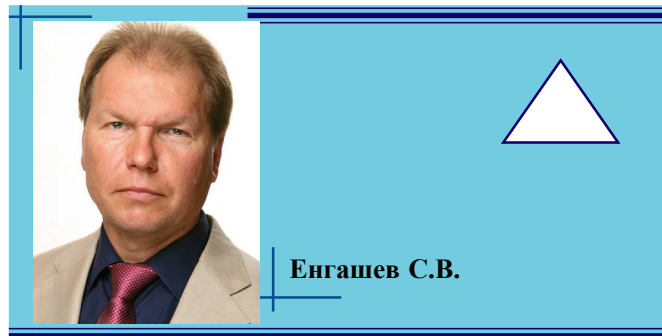
## СОДЕРЖАНИЕ

Влияние сочетанного действия микотоксинов и смешанной инфекции на организм крупного и мелкого рогатого скота <b>Авраменко М.В., Сазонова Е.А.</b>	4
Клинико-микробиологическая характеристика контагиозной эктимы у молодняка и взрослых коз <b>Бовкун Г.Ф.</b>	7
Влияние хищников на сохранность выпущенной молоди осетровых рыб <b>Бригида А.В., Липпо И.Е., Мамонова А.С.</b>	14
Оценка рапса по вкусовым ощущениям и питательной ценности у цыплят-бройлеров с использованием фистульной технологии <b>Вертипрахов В.Г., Сергеенкова Н.А., Беззубенко Д.Д.</b>	17
<b>Биоэквивалентность препаратов Фалена и Серения при применении собакам</b> <b>Енгашев С.В., Комаров А.А., Уша Б.В., Гончарова Е.Н., Габидуллина Д. Э., Никанорова А.М.</b>	21
Состояние пчеловодства и физико-химические показатели некоторых сортов меда Республики Молдова <b>Еремия Н.Г., Кошелева О.К., Макаев Ф.З.</b>	26
Выращивание ремонтных телок разных пород в условиях Якутии <b>Захарова Л.Н., Черноградская Н.М., Попова А.В., Слепцов Е.С., Николаева Н.А., Румянцева Т.Д.</b>	31
Профилактика и лечение паразитарных болезней лошадей табунного содержания в начале холодного периода в Якутии <b>Кокколова Л.М., Гаврильева Л.Ю., Прибылых Е.И., Попова Н. В.</b>	35
Влияние компонентов мезенхимальных стволовых клеток козлов на качественные показатели сперматозоидов <b>Корочкина Е.А., Трифонова А.В., Финагеев Е.Ю., Пушкина В.С., Главацкая Д.Е.</b>	40
Качество силоса из кукурузы полученного при анаэробном хранении и выемке из хранилищ <b>Кравайнис Ю.Я., Коновалов А.В., Кравайне Р.С., Алексеев А.А.</b>	45
Пожизненная устойчивость крупного рогатого скота к лейкозу <b>Ласкавый В.Н., Полянина Т.И.</b>	49
Влияние гипертермического стресса на физиологические и морфологические показатели карпа <i>Syrgrinus carpio</i> L. <b>Логинов Л.С., Бригида А.В., Мамонова А.С.</b>	53
Преимущества ряски в качестве частичной замены рыбной муки в кормах для аквакультуры <b>Мамонова А.С., Бригида А.В.</b>	57
Биохимические показатели крови молодняка кавказского бурого скота различных генотипов в условиях Армении <b>Мурадян А.М., Соловьева О.И., Рузанова Н.Г., Аксенова О.Н.</b>	61
Иммунный статус и микробиальные процессы в кишечнике бройлеров при использовании в питании меланина <b>Никанова Д.А., Боголюбова Н.В., Некрасов Р.В., Зеленченкова А.А.</b>	66
Особенности функционирования клеток гранулезы <i>Ovis Agries</i> из фолликулов разного диаметра <b>Притужалова А.О., Кузьмина Т.И., Курочкин А.А., Баранова Е.И.</b>	72
Аминокислотный состав мяса домашних северных аленей чукотской породы в тундровой зоне Республики Саха (Якутия) <b>Роббек Н.С., Винокуров Н.В., Нифонтов К.Р., Захарова О.И., Федорова П.Н.</b>	76
Влияние микотоксинов - производных микроскопических грибов рода <i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i> и <i>Fusarium</i> на организм кроликов <b>Сазонова Е.А., Авраменко М.В.</b>	80
Мероприятия по борьбе с сибирской язвой, проводимые местными властями в Обоянском уезде Курской губернии в конце XIX века <b>Скворцов В.Н., Тарасова Ю.В., Степанова Т.В., Кравцова А.Р.</b>	84
Академик Поляков и его вклад в ветеринарную науку Якутии <b>Тарабукина Н.П.</b>	87
Влияние хитозана на гистоструктуру органов, биохимию крови и продуктивность кур-несушек <b>Фомичев Ю.П., Филимонова И.В.</b>	90
Продуктивность и качество яйца кур-несушек при использовании в их рационе комплексной кормовой добавки <b>Шантыз А.Х., Кошаев А.Г., Марченко Е.Ю., Лунева А.В., Лысенко Ю.А.</b>	97
Доклиническое исследование эффективности антимикробного препарата на основе левофлоксацина при заражении белых мышей <i>Escherichia coli</i> <b>Юрин Д.В., Скворцов В.Н., Мазур А.Д., Лаишевцев А.И., Степанова Т.В.</b>	102
Эпизоотическая ситуация по бруцеллезу в Республике Дагестан в период с 2017 по 2023 года <b>Яникова Э.А., Микайлов М.М., Гунашев Ш.А., Халиков А.А., Гулиева А.Т.</b>	106

Публикуется на принципах открытого доступа  
Published under an open access license  
Creative Commons Attribution 4.0 International License.

DOI CrossRef:10.30917/ATT-VK-1814-9588-2024-2-5  
УДК 619-615.33

## Биоэквивалентность препаратов Фалена и Серения при применении собакам



Енгашев С.В.

<sup>1</sup>Енгашев С.В., доктор ветеринарных наук, академик РАН, профессор, admin@vetmag.ru, ORCID:0000-0002-7230-0374

<sup>2</sup>Комаров А.А., доктор биологических наук, профессор РАН, akomarov1965@gmail.com, ORCID:0000-0003-2799-6760

<sup>2</sup>Уша Б.В., доктор ветеринарных наук, академик РАН, профессор, научный руководитель института ветеринарии, ветеринарно-санитарной экспертизы и агробезопасности, vet-san-dekanat@yandex.ru

<sup>3</sup>Гончарова Е.Н., кандидат химических наук, заведующая лабораторией изучения фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств, goncharova.e@vetmag.ru, ORCID:0000-0002-2207-3257

<sup>3</sup>Габидуллина Д. Э., старший научный сотрудник лаборатории изучения фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств, bryskina.d@vetmag.ru ORCID:0009-0007-8722-9009

<sup>4</sup>Никанорова А.М., доктор ветеринарных наук, доцент, профессор кафедры биологии и экологии, Annushkanikanorova@gmail.com, ORCID:0000-0003-1868-7464

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО "Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина", Россия, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО "Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)", Россия, г. Москва

<sup>3</sup>ООО "МИП "Академия инноваций", Россия, г. Москва

<sup>4</sup>Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского, Россия, г. Калуга

### Для цитирования / For citation

Биоэквивалентность препаратов Фалена и Серения при применении собакам / С.В. Енгашев, А.А. Комаров, Б.В. Уша [и др.] // Ветеринария и кормление. – 2024. – №2. – С.21–25.

Bioequivalence of Phalena and Serenia preparations when applied to dogs / S.V. Engashev, A.A. Komarov, B.V. Usha [et al.] // Veterinaria i kormlenie. – 2024. – #2. – P.21–25.

## Bioequivalence of Phalena and Serenia preparations when applied to dogs

<sup>1</sup>Engashev S.V., <sup>2</sup>Komarov A.A., <sup>2</sup>Usha B. V., <sup>3</sup>Goncharova E.N., <sup>3</sup>Gabidullina D.E., <sup>4</sup>Nikanorova A.M.

<sup>1</sup>FGBOU VO "Moscow state Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology - MVA by K.I. Skryabin", Moscow

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH)", Moscow

<sup>3</sup>MIP Academy of Innovations LLC, Moscow

<sup>4</sup>Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovsky, Kaluga

**Key words:** Phalena, Serenia, maropitant, bioequivalence, pharmacokinetics, dogs.

**Abstract.** The article describes a scientific research on bioequivalence study of two pharmaceutical products (drugs), "Phalena" (AVZ LLC, Russia) and "Serenia" ("Zoetis Inc., USA and Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L., Spain), when intravenously and subcutaneously administered to dogs. The drugs' bioequivalence was studied on 1,6–2 years old mongrel dogs, weighing 20,7–25,1 kg. Two groups of animals were formed with 6 dogs in each. The animals were clinically healthy and kept in individual enclosures. The research methodology consisted in a crossover bioequivalence study. The biological material (blood) was sampled from animals before drug administration, then within 5, 15, 30, 45 min, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 30, 48 hour after subcutaneous administration, and 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 10, 24, 30, 48 hour after intravenous administration. During the study, the drugs' API concentrations in the blood plasma of dogs were monitored. HPLC-MS method was chosen in the purpose of maropitant's determination. Obtained data were used to calculate and evaluate pharmacokinetic parameters. The absolute bioavailability for the Tested drug "Falena" was 75.2%, and 71.2% for the Reference drug "Serenia". The 90% maropitant's confidence interval ratio of the tested and reference drugs' maximum concentrations  $C_{\max T}/C_{\max R}$  when administered intravenously is within the range of [93.9; 111.3], in subcutaneous administration [92.1; 108.6]. The 90% confidence interval of the areas ratio under the maropitant's pharmacokinetic curves for the tested and reference drugs  $AUC_{0-T}/AUC_{0-R}$  when administered intravenously is within [91.8; 103.7], in subcutaneous administration [89.5; 107.3]. Conclusion: the obtained results indicate that the 90% confidence intervals of the maropitant's ratios  $C_{\max T}/C_{\max R}$  and  $AUC_{0-T}/AUC_{0-R}$  are situated within the range of 80–125%, therefore, the drugs "Phalena" and "Serenia" are bioequivalent when administered to dogs subcutaneously and intravenously.

**Ключевые слова:** Фалена, Серения, маропитант, биоэквивалентность, фармакокинетика, собаки

**Резюме.** В статье описано научное исследование по изучению биоэквивалентности лекарственного препарата "Фалена" (ООО "НВЦ Агроветзащита, Россия) и препарата "Серения" ("Zoetis Inc.", США и "Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.", Испания) при внутривенном и подкожном применении собакам. Изучение биоэквивалентности препаратов проводилось на беспородных собаках, возрастом 1,6–2 года, массой тела 20,7–25,1 кг. Было сформировано 2 группы животных по 6 собак в каждой. Животные были клинически здоровыми и содержались в

индивидуальных вольерах. Методология исследования заключалась в перекрестном исследовании биоэквивалентности. Отбор биологического материала (кровь) проводился от животных до введения препарата, и через 5, 15, 30, 45 минут, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 30, 48 ч после подкожного введения препарата и до введения и через 5, 15, 30 минут, 1, 2, 4, 6, 10, 24, 30, 48 ч после внутривенного введения препарата. В процессе исследования контролировали концентрации ДВ препаратов в плазме крови собак. Для целей определения маропитанта был выбран метод ВЭЖХ–МС. Полученные данные использовали для расчета фармакокинетических параметров и их оценки. Абсолютная биодоступность для Исследуемого препарата "Фалена" составила 75,2 %, для Референтного препарат "Серения" – 71,2 %. Также 90% доверительный интервал соотношения максимальных концентраций маропитанта исследуемого и референтного препаратов  $C_{maxT}/C_{maxR}$  при внутривенном введении находится в пределах – [93,9; 111,3], при подкожном введении – [92,1; 108,6]. 90% доверительный интервал соотношения площадей под фармакокинетическими кривыми маропитанта исследуемого и референтного препаратов  $AUC_{0-tT}/AUC_{0-tR}$  при внутривенном введении находится в пределах – [91,8; 103,7], при подкожном введении – [89,5; 107,3]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что 90% доверительные интервалы соотношений  $C_{maxT}/C_{maxR}$  и  $AUC_{0-tT}/AUC_{0-tR}$  маропитанта находятся в пределах диапазона 80–125%, следовательно, препараты "Фалена" и "Серения" являются биоэквивалентными при подкожном и внутривенном введениях собакам.

#### Введение

Рвота – распространенный клинический признак многих патологий, возникающих у мелких домашних животных. Чаще всего причинами рвоты служат болезни органов пищеварения, в том числе поджелудочной железы, состояния тяжелой интоксикации и даже новообразования. Так, болезни желудочно-кишечного тракта инфекционной и неинфекционной этиологии, относятся к числу наиболее часто встречающихся патологий у животных (составляют 35% от всех причин обращений в ветеринарные клиники) [1-3]. Возникают функциональные и структурные изменения органов, что сопровождается ярко выраженной клинической картиной, что требует этиотропной, симптоматической и патогенетической терапии [1-2]. Особенно опасны состояния обезвоживания, возникающие на фоне рвоты и диареи. Требуется рациональный подход к терапии, четкое понимание патофизиологии процессов, происходящих в организме. Необходим набор традиционных и новых противорвотных средств для оптимального выбора в конкретном клиническом случае [8].

Новый отечественный препарат, разработанный ООО "НВЦ Агроветзащита" "Фалена" (далее – Исследуемый препарат) содержит в 1 мл в качестве действующего вещества 10 мг маропитанта (в форме цитрата) и вспомогательные вещества.

Препарат "Серения" (разработчик – "Zoetis Inc.", США и "Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.", Испания), (далее – Референтный препарат), содержит в 1 мл в качестве действующего вещества также 10 мг маропитанта (в форме цитрата) и вспомогательные вещества. По внешнему виду представляют собой прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

Маропитант ((2S,3S) – 2 – Бензгидрил – N – (5 – терт – бутил – 2 – метоксибензил) хинаклидин – 3 – амин), действующее вещество лекарственных препаратов, явля-

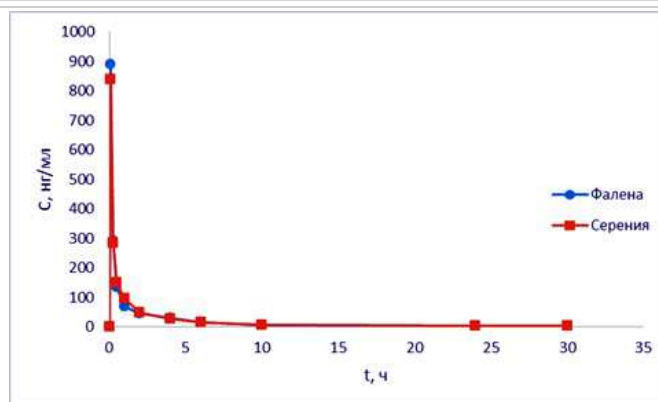


Рисунок 1. Фармакокинетические профили маропитанта после внутривенного введения "Фалена", "Серения", по средним значениям (n = 12)

Figure 1. Pharmacokinetic profiles of maropitant after intravenous administration of Phalena, Serenia, based on mean values (n = 12)

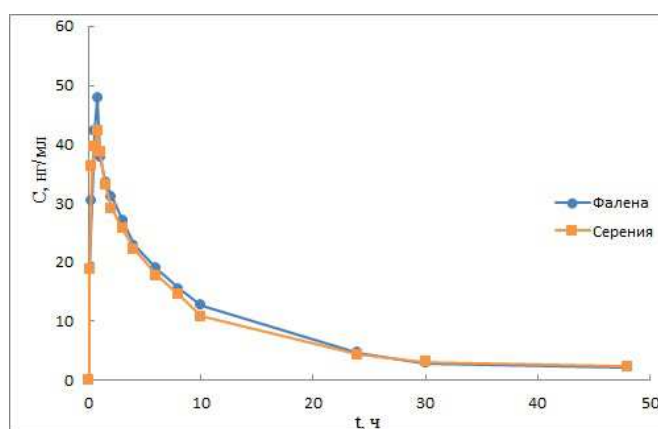


Рисунок 2. Фармакокинетические профили маропитанта после подкожного введения "Фалена", "Серения", по средним значениям (n = 12)

Figure 2. Pharmacokinetic profiles of maropitant after subcutaneous administration of Phalena, Serenia, based on average values (n = 12)

ется антагонистом нейрокининовых рецепторов ( $NK_1$ ) и ингибирует связывание субстанции P, нейропептида тахикининовой группы в ЦНС. Маропитант эффективен при рвоте как центрального, так и периферического генеза [6; 9-10].

**Цель** исследования – изучение биоэквивалентности препарата "Фалена" и препарата "Серения" при внутривенном и подкожном применении собакам.

#### Материалы и методы

Исследования выполнялись согласно Приказу Министерства сельского хозяйства РФ от 6 марта 2018 г. N 101 "Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения". Также в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986).

Исследования проводились на базе: Лаборатория изучения фармакокинетики и метаболизма лекарственных



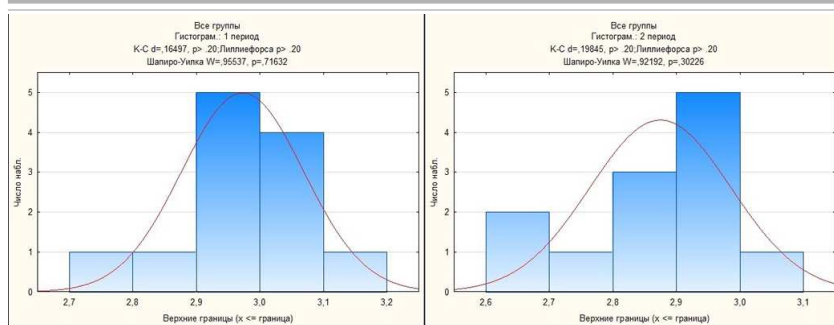


Рисунок 3. Распределение логарифмически преобразованных значений  $C_{max}$  маропитанта в группе собак в первом и втором периодах после внутривенного введения.

Figure 3. Distribution of log-transformed maropitant  $C_{max}$  values in the group of dogs in the first and second periods after intravenous administration.

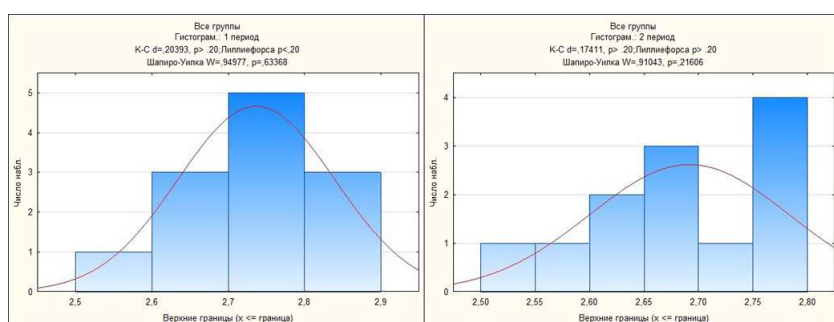


Рисунок 4. Распределение логарифмически преобразованных значений  $AUC_{0-1}$  маропитанта в группе собак в первом и втором периодах после внутривенного введения.

Figure 4. Distribution of log-transformed  $AUC_{0-1}$  values of maropitant in the group of dogs in the first and second periods after intravenous administration

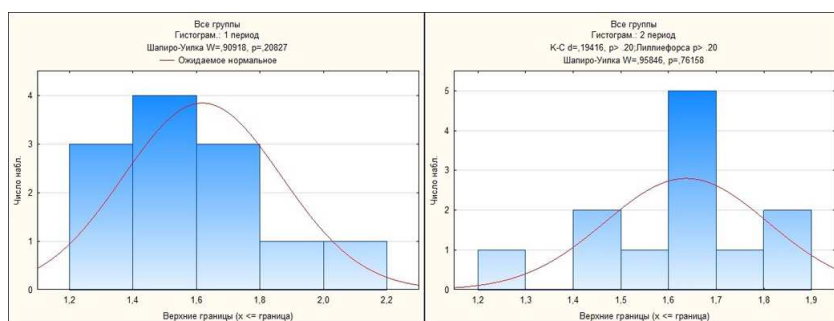


Рисунок 5. Распределение логарифмически преобразованных значений  $C_{max}$  маропитанта в группе собак в первом и втором периодах после подкожного введения.

Figure 5. Distribution of logarithmically transformed maropitant  $C_{max}$  values in the group of dogs in the first and second periods after subcutaneous administration.

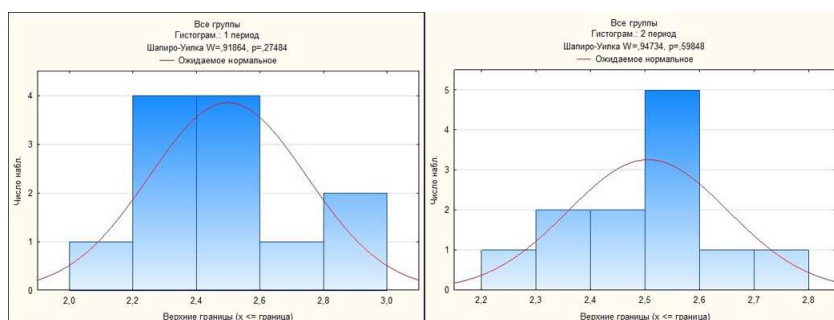


Рисунок 6. Распределение логарифмически преобразованных значений  $AUC_{0-1}$  маропитанта в группе собак в первом и втором периодах после подкожного введения.

Figure 6. Distribution of log-transformed  $AUC_{0-1}$  values of maropitant in the group of dogs in the first and second periods after subcutaneous administration.

средств ООО МИП "Академия инноваций", г. Москва; Испытательная лаборатория ООО "АВЗ С-П", Московская область, г. Сергиев Посад; ООО "Международный научно-исследовательский центр охраны здоровья человека, животных и окружающей среды", г. Москва.

Изучение биоэквивалентности препаратов проводилось на беспородных собаках, возрастом 1,6–2 года, массой тела 20,7–25,1 кг. Было сформировано 2 группы животных по 6 собак в каждой. Животные были клинически здоровыми. Доступ к воде не ограничен. Для кормления применяли промышленный сухой корм. Животные содержались индивидуально в вольерах. Группы формировали по принципу аналогов.

Методология исследования заключалась в перекрестном исследовании биоэквивалентности: применении препарата "Фалена" собакам Группы 1, препарата "Серения" собакам Группы 2; затем, после периода отмывки, применении препарата "Фалена" собакам Группы 2, препарата "Серения" собакам Группы 1. После применения выполнялся отбор биологических образцов в заданные сроки, их анализ на содержание действующего вещества исследуемых препаратов в плазме крови собак. Схема опыта представлена в таблице 1.

Перед введением препарата собаки не получали корм в течение 12 ч.

Отбор биологического материала (кровь) проводился от животных до введения препарата, и через 5, 15, 30, 45 минут, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 30, 48 ч после подкожного введения препарата и до введения и через 5, 15, 30 минут, 1, 2, 4, 6, 10, 24, 30, 48 ч после внутривенного введения препарата.

Исходя из литературных данных, для целей определения маропитанта был выбран метод ВЭЖХ-МС/МС, ввиду его универсальности, селективности и чувствительности. Методика пробоподготовки была разработана на основании приведенных в литературе данных [4-7], включая экстракцию раствором трихлоруксусной кислоты в воде и очистку проб с помощью твердофазной экстракции (ТФЭ) с сорбентом МСХ (Soruce, Китай). Диапазон измерений разработанной методики составил: 2 – 500 нг/мл плазмы крови.

В процессе исследования контролировали концентрации ДВ препаратов в плазме крови собак. Полученные данные использовали для расчета фармакокинетических параметров и оценки препаратов.

Приготовление растворов и подготовку проб к анализам осуществляли по общепринятым методикам. Градуировочная характеристика строилась при помощи матричной градуировки. Для оценки фармакокинетики маропитанта у собак при внутривенном и подкожном введениях применяли некомпартментную фармакокинетическую модель. Статистическую обработку резуль-

татов проводили с использованием ПО Microsoft Excel 2013, ПО PKSolver, ПО Statistica.

### Результаты и обсуждение

Оценка фармакокинетики маропитанта. После внутривенного введения лекарственного препарата собакам маропитант поступает непосредственно в системный кровоток, сразу достигая  $C_{max}$ , составившего  $890 \pm 102$  нг/мл для исследуемого препарата и  $840 \pm 94$  нг/мл для референтного препарата.

После подкожного введения лекарственного препарата собакам маропитант быстро поступает в системный кровоток: маропитант выявлен в плазме уже через 5 мин после введения, показатель  $T_{max}$  в среднем составил 0,77 ч для исследуемого и референтного препаратов.  $C_{max}$  составила  $50,77 \pm 18,17$  нг/мл для исследуемого препарата и  $44,68 \pm 16,01$  нг/мл для референтного препарата.

Средние значения  $AUC_{0-\infty}$  после внутривенного введения лекарственного препарата составили: 548 нг/мл\*ч для Исследуемого препарата "Фалена" и 579 нг/мл\*ч для Референтного препарата "Серения". Средние значения  $AUC_{0-\infty}$  после подкожного введения лекарственного препарата составили: 406,5 нг/мл\*ч для Исследуемого препа-

рата "Фалена" и 371,9 нг/мл\*ч для Референтного препарата "Серения". Полученные фармакокинетические параметры согласуются с литературными данными [6]. Абсолютная биодоступность для Исследуемого препарата "Фалена" составила 75,2 %, для Референтного препарат "Серения" – 71,2 %.

Фармакокинетические профили маропитанта после внутривенного и подкожного введения препаратов по средним значениям представлены на рисунках 1–2.

*Оценка дизайна исследования.* Продолжительность каждого периода составила 48 ч. Период полувыведения маропитанта после внутривенного введения составил у разных животных от 0,03 до 0,24 ч., после подкожного введения – от 4,32 до 10,94 ч. Таким образом, продолжительность каждого периода, как после внутривенного, так и после подкожного введения, составляла не менее 4 периодов полувыведения для действующего вещества и была достаточной. Значение  $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$  для маропитанта после внутривенного введения составило не менее 88 %, после подкожного введения – 84 %.

Период отмывки между периодами составил 72 ч, соответственно время между введениями препаратов в

Таблица 1. Схема опыта на экспериментальных животных

Table 1. Scheme of experiment on experimental animals

Периоды	Группа 1 (6 соб.)	Группа 2 (6 соб.)
Период 1 (внутривенное введение)	Введение препарата «Фалена» однократно, внутривенно, отбор проб	Введение препарата «Серения», однократно, внутривенно, отбор проб
Период отмывки	72 ч	72 ч
Период 2 (внутривенное введение)	Введение препарата «Серения», однократно, внутривенно, отбор проб	Введение препарата «Фалена» однократно, внутривенно, отбор проб
Период между экспериментами	30 суток	30 суток
Период 1 (подкожное введение)	Введение препарата «Фалена» однократно, подкожно, отбор проб	Введение препарата «Серения», однократно, подкожно, отбор проб
Период отмывки	72 ч	72 ч
Период 2 (подкожное введение)	Введение препарата «Серения», однократно, подкожно, отбор проб	Введение препарата «Фалена» однократно, подкожно, отбор проб

Таблица 2. Результаты дисперсионного анализа (маропитант) для внутривенного введения.

Table 2. Results of analysis of variance (maropitant) for intravenous administration.

	$C_{maxT}/C_{maxR}$	$AUC_{0-tT}/AUC_{0-tR}$
Влияние последовательности	P= 0,255 последовательность не оказывает влияния	P=0,881 последовательность не оказывает влияния
Влияние периода	P= 0,063 период не оказывает влияния	P=0,208 период не оказывает влияния
Среднеквадратическая ошибка (MSE)	0,013	0,007
90% доверительный интервал соотношения T/R, логарифмически преобразованный	[-0,063; 0,107]	[-0.086; 0.036]
90% доверительный интервал соотношения T/R, арифметический, в %	[93,9; 111,3]	[91,8; 103,7]

Таблица 3. Результаты дисперсионного анализа (маропитант) для подкожного введения

Table 3. Results of ANOVA (maropitant) for subcutaneous administration.

	$C_{maxT}/C_{maxR}$	$AUC_{0-tT}/AUC_{0-tR}$
Влияние последовательности	P= 0,321 последовательность не оказывает влияния	P=0,214 последовательность не оказывает влияния
Влияние периода	P= 0,995 период не оказывает влияния	P=0,701 период не оказывает влияния
Среднеквадратическая ошибка (MSE)	0,012	0,015
90% доверительный интервал соотношения T/R, логарифмически преобразованный	[-0,082; 0,082]	[-0.110; 0,071]
90% доверительный интервал соотношения T/R, арифметический, в %	[92,1; 108,6]	[89,5; 107,3]

периоде 1 и периоде 2 составило 120 ч, что является достаточным, так как это превышает 6 периодов полувыведения действующего вещества.

$T_{max}$  маропитанта после подкожного введения лекарственного препарата составил от 0,5 до 1,0 ч, при этом выбор моментов времени отбора проб обеспечил получение не менее 3-х точек для фазы первоначального возрастания концентрации и не менее 5 точек для фазы ее снижения во всех случаях. НПКО аналитических методик составляли 2 нг/мл для маропитанта, что соответствовали критерию "не более 5% от  $C_{max}$ ",  $C_{max}$  маропитанта составила не менее 44 нг/мл. С учетом указанного выше, дизайн исследования отвечал необходимым требованиям.

Оценка биоэквивалентности маропитанта. Полученные при фармакокинетическом анализе значения  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$  после внутривенного и подкожного способов введения лекарственного препарата были подвергнуты логарифмическому преобразованию с использованием натуральных логарифмов. Для полученных данных была произведена оценка нормальности распределения значений, с использованием критерия Шапиро-Уилка. Оценка показала, что значения  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$  во всех случаях характеризуются логнормальным распределением ( $p > 0,05$ ), гистограммы представлены на рисунках 3–6.

После проверки нормальности был выполнен анализ однородности дисперсий по критерию Вилкоксона, дисперсии между периодами являются однородными.

Далее результаты были подвергнуты дисперсионному анализу ANOVA, с оценкой влияния периода и последовательности, расчетом среднеквадратической ошибки и расчетом 90% доверительного интервала для отношений  $C_{maxT}/C_{maxR}$  и  $AUC_{0-tT}/AUC_{0-tR}$ , результаты представлены в таблицах 2–3.

На основании полученных данных, можно сделать вывод, что 90% доверительный интервал соотношения максимальных концентраций маропитанта исследуемого и референтного препаратов  $C_{maxT}/C_{maxR}$  при внутривенном введении находятся в пределах – [93,9; 111,3], при подкожном введении – [92,1; 108,6]. Также 90% доверительный интервал соотношения площадей под фармакокинетическими кривыми маропитанта исследуемого и референтного препаратов  $AUC_{0-tT}/AUC_{0-tR}$  при внутривенном введении находятся в пределах – [91,8; 103,7], при подкожном введении – [89,5; 107,3].

#### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что 90% доверительные интервалы соотношений  $C_{maxT}/C_{maxR}$  и  $AUC_{0-tT}/AUC_{0-tR}$  маропитанта находятся в пределах диапазона 80–125%, следовательно, препараты "Фалена" и "Серения" являются биоэквивалентными при подкожном и внутривенном введениях собакам.

#### Литература

1. Великанов, В. В. Энтеросорбенты и пребиотики в профилактике и лечении патологии желудочно-кишечного тракта у животных / В. В. Великанов, А. А. Белко, А. С. Игнатенко, С. С. Гапоненко, И. А. Субботина // Ученые записки учреждения образования "Витебская ордена "Знак Почета" государственная академия ветеринарной медицины". - 2015. - Т. 51. - Вып. 2. - С. 19-22
2. Федотова, Н. В. Рациональная фармакотерапия при панкреатите у собак / Н. В. Федотова, Б. М. Багамаев, Н. И. Тарануха, Ю. А. Безгина, С. П. Складов // Научный журнал КубГАУ. - 2019. - № 154. - 2-7
3. Никанорова, А. М. Дирофиляриоз плотоядных в Калужской области / А. М. Никанорова // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. - 2017. - № 18. - С. 309-312.
4. EMA/CVMP/ICH/463202/2009 VICH topic GL49: Studies to evaluate the metabolism and residues kinetics of veterinary drugs in human food-producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl49-studies-evaluate-metabolism-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl49-studies-evaluate-metabolism-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals_en.pdf)

5. EMA. Guideline in bioanalytical method validation. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: London (2011) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf)
6. Benchaoui, H. A. The pharmacokinetics of maropitant, a novel neurokinin type-1 receptor antagonist, in dogs / H. A. Benchaoui, S. R. Cox, R. P. Schneider, J. F. Boucher, R. G. Clemence // J. Vet. Pharmacol. Therap. - 2007. - V. 30. - P. 336-344.
7. De La Puente-Redondo V. The neurokinin-1 antagonist activity of maropitant, an antiemetic drug for dogs, in a gerbil model / V. De La Puente-Redondo, F. Tingley, R. Schneider, M. Hickman // J. vet. Pharmacol. Therap. - 2007. - V. 30. - PP. 281 - 287.
8. Elwood, C. Investigation and differential diagnosis of vomiting in the dog / C. Elwood // In Practice. - 2003. - Т. 25. - №. 7. - С. 374-386.
9. Hay Kraus, B. L. Spotlight on the perioperative use of maropitant citrate / B. L. Hay Kraus // Veterinary Medicine: Research and Reports. - 2017. - P. 41-51
10. Kinobe, R. T. Evaluating the anti-inflammatory and analgesic properties of maropitant: A systematic review and meta-analysis / R. T. Kinobe, Y. Miyake // The Veterinary Journal. - 2020. - Т. 259. - С. 105471.

#### References

1. Velikanov, V. V. Enterosorbents and prebiotics in the prevention and treatment of gastrointestinal pathology in animals / V. V. Velikanov, A. A. Belko, A. S. Ignatenko, S. S. Gaponenko, I. A. Subbotina // Scientific notes of the educational institution "Vitebsk Order of the Badge of Honor" State Academy of Veterinary Medicine. - 2015. - Т. 51. - Issue 2. - pp. 19-22
2. Fedotova, N. V., Rational pharmacotherapy for pancreatitis in dogs / N. V. Fedotova, B. M. Bagamaev, N. I. Taranukha, Yu. A. Bezgina, S. P. Sklyarov // Scientific journal of KubSAU. - 2019. - No. 154. - 2-7
3. Nikanorova, A. M. Dirofilariasis of carnivores in the Kaluga region / A. M. Nikanorova // Theory and practice of combating parasitic diseases. - 2017. - No. 18. - P. 309-312.

#### Перечень сокращений и обозначений

- T – исследуемый препарат "Фалена";  
 R – референтный препарат "Серения";  
 ДВ – действующее вещество;  
 ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография;  
 ВЭЖХ-МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием;  
 ТФЭ – твердо-фазная экстракция;  
 НПКО – нижний предел количественного определения;  
 $C_{max}$  – максимальная плазменная концентрация;  
 $t_{max}$  – время достижения максимальной плазменной концентрации;  
 $AUC_{0-t}$  – площадь под кривой "плазменная концентрация-время" с момента приема до последней определяемой концентрации во временной точке t;  
 $AUC_{0-\infty}$  – площадь под кривой "плазменная концентрация-время" с момента приема лекарственного препарата до бесконечности;  
 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$  – соотношение значений  $AUC_{0-t}$  и  $AUC_{0-\infty}$ ;  
 $C_{maxT}/C_{maxR}$  – отношение значений  $C_{maxT}$  и  $C_{maxR}$ ;  
 $C_{maxT}$  – максимальная плазменная концентрация действующего вещества после применения исследуемого препарата;  
 $C_{maxR}$  – максимальная плазменная концентрация действующего вещества после применения референтного препарата;  
 $AUC_{0-tT}$  – площадь под кривой "плазменная концентрация-время" с момента приема до последней определяемой концентрации во временной точке t для исследуемого препарата;  
 $AUC_{0-tR}$  – площадь под кривой "плазменная концентрация-время" с момента приема лекарственного препарата до бесконечности для референтного препарата;  
 $AUC_{0-tT}/AUC_{0-tR}$  – соотношение значений  $AUC_{0-tT}$  и  $AUC_{0-tR}$