

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА  
«СЕДАТИН, БЫСТРОРАСТВОРИМАЯ ПЛЕНКА, 0,2 МГ»

А.С. Karamyan, Yu.A. Vatnikov,  
E.V. Kulikov, E.A. Zuev

COMPARATIVE ANALYSIS OF GENERAL TOXIC EFFECT OF THE DRUG  
"SEDATIN, INSTANT FILM, 0.2 Mg"

**Карамян А.С.** – канд. ветеринар. наук, доц. департамента ветеринарной медицины Аграрно-технологического института Российского университета дружбы народов, г. Москва.

E-mail: arfenya@mail.ru

**Ватников Ю.А.** – д-р ветеринар. наук, проф., директор департамента ветеринарной медицины Аграрно-технологического института Российского университета дружбы народов, г. Москва.

E-mail: vatnikov@yandex.ru

**Куликов Е.В.** – канд. биол. наук, доцент департамента ветеринарной медицины Российского университета дружбы народов, г. Москва.

E-mail: eugeny1978@list.ru

**Зуев Е.А.** – студ. 5-го курса Российского университета дружбы народов, г. Москва.

E-mail: vatnikov@yandex.ru

**Karamyan A.S.** – Cand. Veterinary Sci., Assoc. Prof., Department of Veterinary Medicine, Agrarian Institute of Technology People's Friendship University of Russia, Moscow.

E-mail: arfenya@mail.ru

**Vatnikov Yu.A.** – Dr. Veterinary Sci., Prof., Director, Department of Veterinary Medicine, Agrarian Institute of Technology, People's Friendship University of Russia, Moscow.

E-mail: vatnikov@yandex.ru

**Kulikov E.V.** – Cand. Biol. Sci., Associate Professor, Department of Veterinary Medicine, People's Friendship University of Russia, Moscow.

E-mail: eugeny1978@list.ru

**Zuev E.A.** – 5-Year Student, People's Friendship University of Russia, Moscow.

E-mail: vatnikov@yandex.ru

Цель исследования – провести доклиническое токсикологическое исследование действия лекарственного препарата «Седатин, быстрорастворимая пленка, 0,2 мг» на основе отечественного олигопептида. В экспериментах на лабораторных животных (мыши (самцы) – 72 голов, кролики (самцы/самки) – 60 голов) изучено однократное и многократное введение лекарственного препарата «Седатин, быстрорастворимая пленка, 0,2 мг» (производства ЦКП (НОЦ) РУДН, Россия) в сравнении с препаратом «Седатин®, раствор для внутримышечных инъекций, 1 мг/мл» (производства ООО «Фарма БИО», Россия). В опытах по острой токсичности на мышах исследовали влияние однократного введения высоких токсических доз с целью установления среднелетальной дозы препарата «Седатин», вызывающей гибель 50 % животных в подопытных группах. В опытах по установлению

подострой токсичности на кроликах исследовали влияние многократного введения доз, превышающих терапевтическую дозы в несколько раз, с целью установления токсических эффектов препарата «Седатин». Проанализированы гематологические, биохимические показатели крови, а также проведены метаболические исследования для определения изменения состояния организма животных и выявления токсического воздействия лекарственного вещества. Гематологические и биохимические показатели у животных испытуемого препарата «Седатин» производства ЦКП (НОЦ) РУДН (Россия) не отличаются от аналогичных показателей у препарата сравнения «Седатин®» производства ООО «Фарма БИО» (Россия), что позволяет сделать важное заключение об эквитоксичности препаратов в разных лекарственных формах при очевидных преимуществах препарата «Седатин»

в лекарственной форме пленка быстрорастворимая, за счет адресной доставки действующего вещества лекарственного препарата, направленного на повышение терапевтической эффективности, улучшение переносимости и снижение риска появления побочных эффектов, возникающих на фоне применения таблетированных и инъекционных лекарственных форм у животных. Данная лекарственная форма позволяет снизить процент возникновения постинъекционных стресс-реакций у животных, а действующее вещество является отечественным олигопептидом, действующим на мю-опиоидные рецепторы и обладает выраженным анксиолитическим и противотревожным средством.

**Ключевые слова:** олигопептиды, быстрорастворимые пленки (БРП), седатин, фармакокинетика, токсичность.

*The research objective was to conduct preclinical toxicological research of the effect of "Sedatin, Instant Film, 0.2 mg" medicine on the basis of domestic oligopeptide. In the experiments on laboratory animals (mice (males) – 72 heads, rabbits (males/females) – 60 heads) single and repeated introduction of "Sedatin, Instant Film, 0.2 mg" medicine (production of CKT (REC) PFU, Russia) in comparison with the drug "Sedatin®, Solution for Intramuscular Injections, 1 mg/ml" was studied (JSC Farm BIO, Russia production). In the experiments on acute toxicity on mice the influence of single introduction of high toxic doses for the purpose of establishment of the average lethal dose of the drug "Sedatin" causing death of 50 % of animals in experimental groups was investigated. In the experiments on the establishment of subacute toxicity on rabbits the influence of repeated introduction of the doses exceeding therapeutic doses several times was investigated for the purpose of establishment of toxic effect of the drug "Sedatin". Hematologic, biochemical blood indicators were analyzed, and also metabolic researches for the definition of change of the condition of an organism of animals and identification of toxic influence of medicinal substance were conducted. Hematologic and biochemical indicators in the animals of the examined drug "Sedatin" of production of CKT (REC) PFU, Russia) do not differ from similar indicators in the drug of comparison "Sedatin®" produced by*

*Pharma BIO LLC, Russia that allows making an important conclusion about equal toxicity of drugs in different dosage forms, at obvious advantages of the preparation "Sedatin" in a dosage form instant film, due to address delivery of active ingredient of the medicine directed on increase of therapeutic efficiency, the improvement of tolerance and decrease in risk of emergence of the side effects arising against application of the tableted and injection dosage forms for animals. This dosage form allows reducing the percentage of post-injection stress reactions in animals, and active substance is a domestic oligopeptide that acts on mu-opioid receptors and has a pronounced anxiolytic and anti-anxiety agent.*

**Keywords:** oligopeptides, instant film (IF), sedatin, pharmacokinetics, toxicity.

**Введение.** Современная ветеринарная медицина и фармакология нуждаются в изучении новых лекарственных форм адресной доставки терапевтических веществ в патологический очаг [1, 3, 8, 14]. Традиционные лекарственные средства и биологически активные препараты не показывают высокой эффективности в восстановлении постоянно нарушающегося баланса, а также сами по себе многие лекарственные формы являются провоцирующими факторами развития стресса, новообразований в организме животных [4, 11, 13]. В связи с этим создание инновационных терапевтических систем в виде быстрорастворимых пленок как средств адресной доставки действующего вещества лекарственного препарата направлено на повышение биодоступности, снижение проявления побочных эффектов, а также постинъекционных осложнений, так как использование общепринятых лекарственных форм (таблетки, суппозитории, инъекционные формы) не всегда результативны, а чаще всего носят негативный характер [2, 5, 7, 20].

Олигопептиды, используемые нами в быстрорастворимых пленках, играют важную роль в формировании механизмов тревоги, депрессии и защиты от стресса и обладают анксиолитическим действием, а внедрение в терапевтическую практику новых лекарственных форм, более удобных в лечении животных по сравнению с инъекциями, таблетками и суппозиториями, – быстрорастворимых пленок (БРП) требует до-

полнительного изучения развития возможных токсических эффектов [15, 22, 23].

**Цель исследования:** провести доклиническое токсикологическое изучение действия лекарственного препарата «Седатин» (быстрорастворимая пленка, 0,2 мг) на основе отечественного олигопептида.

**Материалы и методы исследования.** В экспериментах на лабораторных животных (мыши (самцы) – 72 голов, кролики (самцы/самки) – 60 голов) изучено однократное и многократное введение лекарственного препарата «Седатин» (быстрорастворимая пленка, 0,2 мг) производства ЦКП (НОЦ) РУДН (Россия) в сравнении с препаратом «Седатин» (раствор для внутримышечных инъекций, 1 мг/мл) производства ООО «Фарма БИО» (Россия). В опытах по острой токсичности на мышах исследовали влияние однократного введения высоких токсических доз с целью установления среднелетальной дозы препарата «Седатина», вызывающей гибель 50 % животных в подопытных группах. В опытах по установлению подострой токсичности на кроликах исследовали влияние многократного введения доз, превышающих терапевтическую дозу в несколько раз, с целью установления токсических эффектов препарата «Седатина». Гематологические, биохимические показатели крови, а также метаболические исследования проводили для определения изменения состояния организма кроликов и выявления токсического воздействия лекарственного вещества.

**Гематологические исследования:** для определения гематологических параметров исследование проводилось по стандартной методике отбора проб. Далее анализ проводился на автоматическом гематологическом анализаторе PCE 90 VETHTI, ERMA (Япония).

**Биохимия сыворотки крови:** для определения биохимических параметров исследование проводилось по стандартной методике отбора проб. Далее анализ проводился на автоматическом биохимическом анализаторе крови ILAB 650 (США) при помощи наборов фирмы Biosystems (Испания).

**Обработка данных:** статистический анализ проводили с использованием программы Statistica ver. 12.0. Достоверность отличий оценивали с применением t-критерия Стьюдента.

Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Определение значения показателей среднелетальных доз ( $LD_{50}$ ) изучаемого препарата и препарата сравнения после однократного введения лабораторным животным осуществляется при помощи метода пробит-анализа по Литчфилду и Вилкоксоу (М.Л. Беленький, 1963) с определением величины стандартной ошибки показателя  $LD_{50}$ . Статистический анализ данных и оформление результатов проводились с использованием пакета Microsoft Excel 2007 [10, 17, 19].

**Методы описательной статистики.** Полученные экспериментальные данные подвергаются статистической обработке с помощью пакета Microsoft Excel 2007 для персонального компьютера.

**Результаты исследования.** В результате настоящего исследования установлено, что препарат «Седатин» (быстрорастворимая пленка, 0,2 мг) и препарат «Седатин» (раствор для внутримышечных инъекций, 1 мг/мл) являются эквивалентными, с одинаковыми проявленными токсическими эффектами. При однократном введении было установлено, что оба препарата относятся к группе практически нетоксичных веществ, так как величину  $LD_{50}$  достичь не удалось. Зависимые от доз летальные эффекты исследуемого препарата и препарата сравнения представлены в таблице 1.

Как следует из данных таблицы 1,  $LD_{50}$  для «Седатина» не установлена, что позволяет отнести оба препарата к V классу «Практически нетоксично» по «Классификации степеней токсичности по Hodge и Sterner». По наблюдениям за состоянием животных после введения препаратов в течение 5 ч и далее на протяжении 15 сут не отмечали отклонения во внешнем виде, состоянии шерстного покрова и слизистых оболочек, характере выделений, поведенческих реакциях, динамике прироста массы тела, а также не регистрировали гибель отдельных животных. В эксперименте было установлено, что применение «Седатина» в дозе 1,0 мг/кг не изменяло поведенческие реакции животных. Уже на 5-е сут после начала применения исследуемого препарата опытные животные становились более спокойными и были менее подвержены действию внешних раздражителей. Последующее наблюдение за животными не выявило каких-либо отклонений. Динамика прироста массы

тела увеличилась по сравнению с исходной массой. Лишь применение «Седатина» в дозе 10,0 мг/кг в течение первых 3–4 ч вызывало угнетение подвижности и уменьшение тактильной

чувствительности. К 5-му ч эти признаки исчезали, и опытные животные не отличались от контрольных.

Таблица 1

**Токсичность изучаемого препарата и препарата сравнения при однократном в/ж введении мышам-самцам (пало/всего)**

Препарат	Введенная доза, мкг/кг				
	250	500	1 000	5 000	10 000
Седатин (раствор смеси на основе всех ингредиентов, входящих в состав пленки)	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
Седатин® (раствор для внутримышечных инъекций)	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6

В таблице 2 представлены данные массы тела и массовые коэффициенты органов подопытных животных из всех групп.

Выявлено достоверное увеличение массы тела на 7-й день исследования на 5 % в группе животных, получавших препарат «Седатин» (быстрорастворимая пленка, 0,2 мг) производства ЦКП (НОЦ) РУДН (Россия) относительно

контроля. После окончания эксперимента животные были подвергнуты эвтаназии. Морфометрическую оценку параметров органов животных осуществляли с помощью весов «Пет-Вес ЕТ-Т» (Unigram, Россия), с последующим вычислением массовых коэффициентов. Результаты вычисления массовых коэффициентов приведены в таблице 2.

Таблица 2

**Масса тела и массовые коэффициенты органов белых мышей при однократном внутрижелудочном введении изучаемого препарата и препарата сравнения**

Показатель	Экспериментальная группа (N= 6)		
	Контроль	Седатин	Седатин®
Масса тела m, г			
ФП*	21,0±0,4	19,9±0,2	20,3±0,2
2-й день	21,33±0,3	20,1±0,4	20,3±0,3
7-й день	26,0±0,6	25,0±0,5	23,9±0,4
14-й день	31,3±0,7	30,2±0,6	29,9±0,5
Массовые коэффициенты органов (МК), %			
Сердце	2,91±0,11	3,11±0,10	3,18±0,11
Легкие с трахеей	1,31±0,12	1,41±0,01	1,54±0,06
Тимус	0,12±0,12	0,21±0,03	0,15±0,07
Печень	5,07±0,17	5,17±0,10	5,41±0,16
Селезенка	1,62±0,07	1,49±0,14	1,44±0,13
Почка (левая)	1,49±0,09	1,22±0,12	1,26±0,12
Надпочечник (левый)	0,05±0,01	0,05±0,03	0,06±0,03
Поджелудочная	0,08±0,03	0,09±0,02	0,07±0,03
Яички или яичники	0,5±0,01	0,6±0,02	0,49±0,06

\*ФП – физиологическая норма.

Выявлено достоверное увеличение массы печени на 10 % в группе животных, получавших препарат «Седатин®» (раствор для внутримышечных инъекций, 1 мг/мл) производства ООО «Фарма БИО» (Россия), относительно контроля и увеличение массы печени на 7 % в группе животных, получавших препарат «Седатин» (быстрорастворимая пленка, 0,2 мг) производства ЦКП (НОЦ) РУДН (Россия); увеличение массы почек на 12 % в группе животных, получавших препарат «Седатин®» (раствор для внутримышечных инъекций, 1 мг/мл) производства ООО «Фарма БИО» (Россия) относительно контроля и увеличение массы почек на 20 % в группе животных, получавших препарат «Седатин» (быстрорастворимая пленка, 0,2 мг) производства ЦКП (НОЦ) РУДН (Россия). Данные увеличения массы органов свидетельствуют о токсических воздействиях повышенных доз как исследуемого препарата, так и препарата сравнения. Однако наблюдаемое изменение массы внутренних органов у животных, получавших препарат сравнения «Седатин®» (раствор для внутримышечных инъекций, 1 мг/мл) производства ООО «Фарма БИО» (Россия), показывает проявлен-

ное более высокое токсическое действие, что сказалось на увеличении массы почек и печени на 32 и 10 % соответственно относительно контроля.

Картина интоксикации животных была идентична при введении обоих препаратов. Оба препарата относятся к V классу «Практически нетоксично» по «Классификации степеней токсичности по Hodge и Sterner».

При многократном введении кроликам (в течение 30 дней) препарата «Седатин» производства ЦКП (НОЦ) РУДН (Россия) и препарата сравнения «Седатин®» производства ООО «Фарма БИО» (Россия) в дозе 0,05 мг/кг не оказывали токсического действия. Состояние кожных покровов, слизистых оболочек и шерсти оставалось в норме. Изменение массы тела кроликов в течение 30 дней не отличалось от массы контрольных животных (табл. 3).

За все время проведения опыта наблюдали за испытываемыми животными, отслеживая динамику изменения массы тела, изменение количественных показателей потребления корма и воды. Динамика изменения данных показателей в течение 30 дней приведены в таблице 3.

Таблица 3

**Показатели массы тела и суточного потребления корма и воды при применении изучаемого препарата «Седатин» и препарата сравнения «Седатин®»**

Время наблюдения	Суточное потребление корма у кроликов, г			Изменение массы тела у кроликов, г			Суточное потребление воды, мл		
	Контроль	Седатин	Седатин®	Контроль	Седатин	Седатин®	Контроль	Седатин	Седатин®
Исходная группа	205,5± 5,0	202,5± 4,52	201,5± 2,54	3530± 93,57	3400± 80,02	3540±62, 04	96,0± 2,44	94,0± 4,05	97,5± 2,67
1-я неделя	205,0± 7,45	198,37± 3,75	207,5± 4,74	3670± 88,06	3545± 63,79	3662,50± 62,06	105,0± 3,33	92,5± 4,29	98,1± 2,46
2-я неделя	201,75± 5,74	206,5± 1,67	198,5± 2,66	3860± 67,99	3708,75± 75,09	3867,5± 63,78	102,5± 2,87	95,0± 5,25	100,6± 2,93
3-я неделя	203,75± 6,40	209± 2,41	205,5± 1,77	4045± 43,33	4110,75± 69,41	4092,5± 20,54	107,5± 5,0	105,0± 2,86	106,2± 1,86
4-я неделя	203,75± 8,62	210,75± 2,69	207,6± 3,41	4211,75± 49,05	4280,11± 65,39	4209,5± 59,84	109,2± 6,21	107,8± 4,46	105,9± 3,97

Прирост массы тела у кроликов, получавших препарат «Седатин» производства ЦКП (НОЦ) РУДН (Россия), пленка быстрорастворимая,

достоверно увеличивался на 2 % (3-я и 4-я неделя исследования) при сравнении с животными, получавшими препарат сравнения «Се-

датин®) производства ООО «Фарма БИО» (Россия) в дозе 0,05 мг/кг в виде инъекций. Потребление корма кроликами, получавшими препарат «Седатин» производства ЦКП (НОЦ) РУДН (Россия), достоверно увеличивался на 2 и 3 % (3-я и 4-я неделя исследования соответственно). В группе животных, получавших препарат сравнения «Седатин®» производства ООО «Фарма БИО» (Россия) увеличения потребления корма не наблюдалось.

Таким образом, у животных, получавших препарат «Седатин» производства ЦКП (НОЦ) РУДН (Россия) в виде быстрорастворимой пленки наблюдалась отчетливая тенденция к увеличению потребления корма и активному приросту массы тела кроликов по сравнению с подопытными животными, получавшими препарат сравнения «Седатин®» производства ООО «Фарма БИО» (Россия) в инъекционной форме.

«Седатин» – универсальный регулятор, биохимия синтеза пептидов едина для любых систем организма, препарат способен повышать пролиферативный потенциал, снижать развитие и проявление оксидантного стресса [3, 4].

Ранее установлено, что «Седатин» ускоряет заживление индуцируемых нестероидными противовоспалительными средствами язв и эрозий желудка у лабораторных животных, обработка икры промысловых рыб «Седатином» повышала выклев, следовательно и экономические показатели развития рыбоводства, активировала регенеративные процессы в печени, миокарде [5, 6, 8, 11]. «Седатин» смягчал проявления нарушений пролиферативной и регенеративной активности в дыхательной системе потомства белых крыс, подвергнутых пренатальной гипоксии [13, 16, 18, 21, 22].

Установленные универсальные механизмы действия «Седатина» заключаются в способности повышать пролиферативный потенциал, минимизировать проявление оксидативного стресса, стимулировать систему NOS-NO. Данный препарат является нейропептидом, влияющим на состояние тканевого гомеостаза [12, 22, 23].

Нами установлено, что препарат «Седатин» (L-аргинил-L-тирозил-D-аланил-L-фенилаланил-L-глицин Na-соль), разработанный в виде быстрорастворимых пленок по 0,2 мг (опытно-промышленная серия), относится к малотоксичным лекарственным веществам [9, 11]. В подо-

стром эксперименте на кроликах препарат «Седатин» и препарат сравнения «Седатин®» в дозе 0,05 мг/кг не оказывали токсического действия при введении в течение 30 дней исследуемого препарата и препарата сравнения [12]. Динамика изменения массы кроликов в течение 30 дней не отличалась от массы контрольных животных. Количество потребляемого корма и воды кроликами, получавшими изучаемый препарат и препарат сравнения, статистически не отличалось от показателей животных в контрольных группах [13]. Проведенные исследования по изучению сравнительного общетоксического действия различных лекарственных форм не выявили отклонений во внешнем виде, состоянии шерстного покрова и слизистых оболочек, характере выделений, поведенческих реакциях, прироста массы тела. При трансбуккальном применении испытуемого препарата «Седатин» и препарат сравнения «Седатин®» каких-либо различий проявления токсических эффектов у животных не было отмечено.

### Выводы

1. Изучение влияния однократного и многократного введения испытуемого лекарственного вещества «Седатин» в лекарственной форме «пленка быстрорастворимая» не выявило статистически значимых отклонений и отличий от аналогичных показателей у препарата сравнения «Седатин®».

2. Потребление корма в группе животных, получавших препарат «Седатин» в лекарственной форме «пленка быстрорастворимая» выросло на 3 % относительно контроля, а в группе получавших «Седатин®» – на 1 % относительно контроля.

3. Масса тела кроликов в группе животных, получавших препарат «Седатин» в лекарственной форме «пленка быстрорастворимая», выросла на 2 % относительно контроля, а в группе получавших «Седатин®» – не отличалась от контроля.

4. Гематологические и биохимические показатели у животных испытуемого препарата «Седатин» производства ЦКП (НОЦ) РУДН (Россия) не отличаются от аналогичных показателей у препарата сравнения «Седатин®» производства ООО «Фарма БИО» (Россия), что по-

зволяет сделать важное заключение об эквитоксичности препаратов в разных лекарственных формах при очевидных преимуществах препарата «Седатин» в лекарственной форме «пленка быстрорастворимая» за счет адресной доставки действующего вещества лекарственного препарата, направленного на повышение терапевтической эффективности, улучшения переносимости и снижение риска появления побочных эффектов, возникающих на фоне применения таблетированных и инъекционных лекарственных форм у животных.

### Литература

1. Антипов В.А., Трошин А.Н. Разработка и изучение лекарственных средств для животных – приоритетное направление работы КНИВИ // Актуальные проблемы и инновации в современной ветеринарной фармакологии и токсикологии: мат-лы V Международ. съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов (Витебск, 26–30 мая 2015 г.) / УО ВГАВМ; редкол. А.И. Ятусевич [и др.]. – Витебск, 2015. – С. 11–14.
2. Бажбина Е.Б., Ватников Ю.А. Патогенетические особенности кислотно-основного состояния в острый период травматической болезни у собак // Рос. ветеринар. журнал. Мелкие домашние и дикие животные. – 2011. – № 4. – С. 21–25.
3. Бойко Н.Е. Физиологические механизмы адаптивных функций в раннем онтогенезе русского осетра *Acipenser gueldenstaedtii* Brandt: дис. ... д-ра биол. наук. – СПб., 2008. – 204 с.
4. Бяхова В.М., Ватников Ю.А., Куликов Е.В. и др. Динамика показателей биохимического анализа крови при синдроме гипокальциемии у африканских серых жако // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Сер. Агрономия и животноводство. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 186–193.
5. Ватников Ю.А. Аспекты иммунотерапии в восстановительном остеогенезе животных // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2009. – № 3. – С. 69–70.
6. Ватников Ю.А. Особенности изменения факторов естественной резистентности в посттравматический период // Рос. ветеринар. журнал. Мелкие домашние и дикие животные. – 2010. – № 2. – С. 15–17.
7. Ватников Ю.А. Влияние полиоксидония на функциональную активность селезенки крыс в период репарации кости // Ветеринарная патология. – 2009. – №4. – С. 117–122.
8. Животова Е.Ю., Масленникова Н.В., Флейшман М.Ю. и др. Система NOS-NO – универсальное звено в реализации гастропротективных эффектов опиоидных пептидов // Дальневост. мед. журнал. – 2011. – №4. – С. 83–87.
9. Карамян А.С. Современные малоинвазивные методы введения нестероидных противовоспалительных препаратов // Теоретические и прикладные проблемы современной науки и образования: мат-лы междунар. науч.-практ. конф. Ч.2 (28–29 марта 2013 г.). – Курск, 2013. – С. 94–96.
10. Карамян А.С., Обидченко Ю.А. Современные неинвазивные терапевтические системы // Ветеринарная практика. – 2013. – №1(60). – С. 44–47.
11. Карамян А.С., Савочкина А.Ю. Pain management and NSAIDs in veterinary medicine // Современная парадигма научного знания: актуальность и перспективы: сб. ст. по мат-лам III Междунар. науч.-практ. конф. – (Москва, 23 апреля 2015 г.). – М.: Языки народов мира; ТЕЗАУРУС, 2015. – С. 16–19.
12. Карамян А.С., Савочкина А.Ю. Клиническая оценка влияния лекарственных форм карпрофена на желудочно-кишечный тракт мелких домашних животных // Междунар. науч.-исслед. журнал. – 2016. – № 11 (53), ч. 5. – С. 24–26.
13. Карамян А.С., Савочкина А.Ю. Современные НПВП для купирования болевого синдрома у животных // Теоретические и практические проблемы современной науки и образования: мат-лы междунар. науч.-практ. конф. (Курск, 27–28 марта 2015 г.). – Курск, 2015. – Ч. 2. – С. 93–98.
14. Кравцов Э.Г., Анохина И.В., Рыбас Я.А. и др. Влияние женских половых гормонов на адгезию дрожжеподобных грибов *CANDIDA ALBICANS* к буккальному эпите-

- лию // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2014. – Т. 157, № 2. – С. 211–213.
15. *Оганов Э.О., Кубатбеков Т.С., Куликов Е.В.* Морфология слепых кишок уток кросса Медео при применении бактериального препарата СБА // Морфология. – 2018. – Т. 153, № 3. – С. 206–206.
  16. *Тимошин С.С., Флейшман М.Ю.* и др. Морфогенетические эффекты аналогов деморфина в различных клеточных популяциях // Дальневост. мед. журнал. – 2010. – № 3. – С. 71–73.
  17. *Трутаев И.В.* Изучение влияния синтетических олигопептидов на адаптационные способности и выносливость организма на модели иммобилизационного стресса у крыс // Украинський біофармацевтичний журнал. – 2011. – № 3. – С. 18–23.
  18. *Флейшман М.Ю., Кузнецов А.В., Дейгин В.И.* и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2004. – № 3. – С. 265–267.
  19. *Харлицкая Е.В., Корягина Ю.В., Рогозин О.Н.* и др. Хронофармакология в современной медицине // Современные вопросы биомедицины. – 2018. – Т. 2, № 3 (4). – С. 197–213.
  20. *Lenchenko E.M., Lozovoi D.A., Strizhakov A.A.* et al. Features of formation of yersinia enterocolitica biofilms // Veterinary World. – 2019. – Т. 12, № 1. – P. 136–140.
  21. *Usha B.V., Zavalishina S.Yu., Vatnikov Yu.A.* et al. Diagnostics of early dysfunctions of anticoagulant and fibrinolytic features of rats' vessels in the course of metabolic syndrome formation with the help of fructose model // Bali Medical Journal. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 201–205.
  22. *Zavalishina S.Y., Kutafina N.V., Vatnikov Y.A.* et al. Platelet-activity dependence on the age of rats with experimental dyslipidemia // Biology and Medicine. – 2016. – Т. 8. – № 6. – С. 326.
  23. *Zavalishina S.Yu., Vatnikov Yu.A., Kulikov E.V.* et al. Effect of a combination of arterial hypertension and insulin resistance on hemostasis activity // Bali Medical Journal. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 211–215.
- ### Literatura
1. *Antipov V.A., Troshin A.N.* Razrabotka i izuchenie lekarstvennyh sredstv dlja zhivotnyh – prioritnoe napravlenie raboty KNIVI // Aktual'nye problemy i innovacii v sovremennoj veterinarnoj farmakologii i toksikologii: mat-ly V Mezhdunar. s'ezda veterinarnykh farmakologov i toksikologov (Vitebsk, 26–30 maja 2015 g.) / UO VGAVM; redkol. A.I. Jatusevich [i dr.]. – Vitebsk, 2015. – S. 11–14.
  2. *Bazhibina E.B., Vatnikov Ju.A.* Patogeneticheskie osobennosti kislotno-osnovnogo sostojanija v ostryj period travmaticheskoj bolezni u sobak // Ros. veterinar. zhurnal. Melkie domashnie i dikiye zhivotnye. – 2011. – № 4. – S. 21–25.
  3. *Bojko N.E.* Fiziologicheskie mehanizmy adaptivnyh funkcij v rannem ontogeneze russkogo osetra Acipenser gueldenstaedtii Brandt: dis. ... d-ra biol. nauk. – SPb., 2008. – 204 s.
  4. *Bjajhova V.M., Vatnikov Ju.A., Kulikov E.V.* i dr. Dinamika pokazatelej biohimicheskogo analiza krovi pri sindrome gipokal'ciemii u afrikanskih seryh zhako // Vestn. Ros. un-ta družby narodov. Ser. Agronomija i zhivotnovodstvo. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 186–193.
  5. *Vatnikov Ju.A.* Aspekty immunoterapii v vosstanovitel'nom osteogeneze zhivotnyh // Voprosy nomativno-pravovogo regulirovanija v veterinarii. – 2009. – № 3. – С. 69–70.
  6. *Vatnikov Ju.A.* Osobennosti izmenenija faktorov estestvennoj rezistentnosti v posttravmaticheskij period // Ros. veterinar. zhurnal. Melkie domashnie i dikiye zhivotnye. – 2010. – № 2. – С. 15–17.
  7. *Vatnikov Ju.A.* Vlijanie polioksidonija na funkcional'nuju aktivnost' selezenki krysa v period reparacii kosti // Veterinarnaja patologija. – 2009. – № 4. – С. 117–122.
  8. *Zhivotova E.Ju., Maslennikova N.V., Flejshman M.Ju.* i dr. Sistema NOS-NO-universal'noe zveno v realizacii gastroprotektivnyh jeffektov opioidnyh peptidov // Dal'nevost. med. zhurnal. – 2011. – № 4. – С. 83–87.
  9. *Karamjan A.S.* Sovremennye maloinvazivnye metody vvedenija nesteroidnyh protivovo-

- spalitel'nyh preparatov // Teoreticheskie i prikladnye problemy sovremennoj nauki i obrazovaniya: mat-ly mezhdunar. nauch.-prakt. konf. Ch.2(28–29 marta 2013 g.). – Kursk, 2013. – S. 94–96.
10. *Karamjan A.S., Obidchenko Ju.A.* Sovremennye neinvazivnye terapevticheskie sistemy // Veterinarnaja praktika. – 2013. – №1(60). – S. 44–47.
  11. *Karamjan A.S., Savochkina A.Ju.* Pain management and NSAIDS in veterinary medicine // Sovremennaja paradigma nauchnogo znanija: aktual'nost' i perspektivy: sb. st. po mat-lam III Mezhdunar. nauch.-prakt. konf.– (Moskva, 23 aprelya 2015 g.). – M.: Jazyki narodov mira; TEZAVRUS, 2015. – S. 16–19.
  12. *Karamjan A.S., Savochkina A.Ju.* Klinicheskaja ocenka vlijaniya lekarstvennyh form karpofena na zheludochno-kishechnyj trakt melkih domashnih zhivotnyh // Mezhdunar. nauch.-issled. zhurnal. – 2016. – №11 (53), ch. 5. – S. 24–26.
  13. *Karamjan A.S., Savochkina A.Ju.* Sovremennye NPVP dlja kupirovaniya bolevoogo sindroma u zhivotnyh // Teoreticheskie i prakticheskie problemy sovremennoj nauki i obrazovaniya: mat-ly mezhdunar. nauch.-prakt. konf. (Kursk, 27–28 marta 2015g.). – Kursk, 2015. – Ch. 2. – S. 93–98.
  14. *Kravcov Je.G., Anohina I.V., Rybas Ja.A.* i dr. Vlijanie zhenskih polovyh gormonov na adgeziju drozhzhopodobnyh gribov CANDIDA ALBICANS k bukkal'nomu jepiteliju // Bjul. jeksperim. biologii i mediciny. – 2014. – T. 157, № 2. – S. 211–213.
  15. *Oganov Je.O., Kubatbekov T.S., Kulikov E.V.* Morfologija slepyh kishok utok krossa Medeo pri primenenii bakterial'nogo preparata SBA // Morfologija. – 2018. – T. 153, № 3. – S. 206–206.
  16. *Timoshin S.S., Flejshman M.Ju.* i dr. Morfogeneticheskie jeffekty analogov demorfina v razlichnyh kletochnyh populacijah // Dal'nevost. med. zhurnal. – 2010. – № 3. – S. 71–73.
  17. *Trutaev I.V.* Izuchenie vlijaniya sinteticheskikh oligopeptidov na adaptacionnye sposobnosti i vynoslivost' organizma na modeli immobilezacionnogo stressa u krysov // Ukraïns'kij biofarmacevtichnij zhurnal. – 2011. – № 3. – S. 18–23.
  18. *Flejshman M.Ju., Kuznecov A.V., Dejgin V.I.* i dr. // Bjul. jeksperim. biologii i mediciny.– 2004. – №3. – S. 265–267.
  19. *Harlickaja E.V., Korjagina Ju.V., Rogozin O.N.* i dr. Hronofarmakologija v sovremennoj medicine // Sovremennye voprosy biomediciny. – 2018. – T. 2, № 3 (4). – S. 197–213.
  20. *Lenchenko E.M., Lozovoi D.A., Strizhakov A.A.* et al. Features of formation of yersinia enterocolitica biofilms // Veterinary World. – 2019. – T. 12, № 1. – R. 136–140.
  21. *Usha B.V., Zavalishina S.Yu., Vatnikov Yu.A.* et al. Diagnostics of early dysfunctions of anticoagulant and fibrinolytic features of rats' vessels in the course of metabolic syndrome formation with the help of fructose model // Bali Medical Journal. – 2019. – T. 8, № 1. – S. 201–205.
  22. *Zavalishina S.Y., Kutafina N.V., Vatnikov Y.A.* et al. Platelet-activity dependence on the age of rats with experimental dyslipidemia // Biology and Medicine. – 2016. – T. 8. – № 6. – S. 326.
  23. *Zavalishina S.Yu., Vatnikov Yu.A., Kulikov E.V.* et al. Effect of a combination of arterial hypertension and insulin resistance on hemostasis activity // Bali Medical Journal. – 2019. – T. 8, № 1. – S. 211–215.

