

УДК 591.11:577.151

УПЕРЕДЖЕННЯ НЕГАТИВНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО ВПЛИВУ МЕГЕСТРОЛ АЦЕТАТУ НА ОРГАНІЗМ КІШОК

Щербакова Ю.В., Смолянінов Б.В.

Одеський державний аграрний університет

Вивчено можливість упередження негативного метаболічного впливу мегестрол ацетату на організм кішок при використанні його як засіб для пригнічення прояву естрального циклу. Встановлено, що використання розчину заліза декстрану в дозі 1мл/10кг ваги одночасно з мегестрол ацетатом дозволяє значно зменшити зрушення у біохімічному профілі крові у кішок. Показано, що одночасне застосування препарату заліза з мегестрол ацетатом запобігає різкому зменшенню кількості еритроцитів та підвищенню еозинофілів в крові кішок.

Ключові слова: мегестрол ацетат, побічний вплив, заліза декстран, оральні контрацептиви, біохімічні показники, гемоглобін.

Вступ. Актуальним напрямком відтворення дрібних хатніх тварин є вдосконалення процесу регулювання їх чисельності [2,3]. У зв'язку з цим особливо набувають популярності препарати для регуляції статевого циклу у кішок та собак. Препарати, що регулюють статевий цикл у кішок також знайшли своє широке поширення у зв'язку зі специфікою поведінки, яке проявляє кішка під час еструсу, також це дешевий порівняно з оваріогістеректомією метод запобігання вагітності та після припинення застосування оральних контрацептивів, одним з яких є мегестрол ацетат, статевий цикл відновлюється, що актуально для заводчиків породистих тварин [4]. При застосуванні мегестрол ацетату навіть у дозах зазначених в інструкції відбуваються зміни метаболічного профілю, що проявляється у вигляді гальмування функції кори надниркових залоз, підвищення рівня глюкози в крові, гепатотоксичного впливу та анемії [1]. Проте в літературі не описані методи попередження та запобігання можливих негативних проявів, що можуть виникнути під час застосування мегестрол ацетату [5].

Метою нашої роботи було дослідити вплив мегестрол ацетату на біохімічні показники крові кішок та визначити ефективність препарату заліза декстрану для упередження негативних наслідків за умов використання мегестрол ацетату.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження було проведено на 18-ти безпородних клінічно здорових кішках віком від 1 року до 5 років, що мали аналогічні умови утримання та годівлі протягом усього часу дослідження. Першій та другій групі тварин одноразово перорально був введений препарат, що містить в якості діючої речовини мегестрол ацетат, в дозі 5мг. Другій групі тварин одночасно з введенням мегестрол ацетату одноразово вводили

внутрішньом'язево 0,2 мл препарату, що містить в якості діючої речовини заліза декстран 1,0г на 10 мл препарату. У кішок з обох груп вранці натщесерце відбирали кров до введення препарату, через 4, 7 та 14 діб після прийому препарату. Підраховували кількість лейкоцитів та еритроцитів в камері Горяєва, в мазках крові після фіксації та фарбування за Романовським-Гімзою підраховували кількість нейтрофілів, гранулоцитів, моноцитів та лімфоцитів. Вимірювали активність АЛТ, АСТ, концентрацію креатиніну, сечовини, гемоглобіну, вміст загального білка та глюкози в сироватці крові за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатору «Labline-010» з використанням готових наборів реагентів фірми «Randox» (Іспанія). Отримані дані оброблялися за допомогою стандартних статистичних функцій Excel програми Microsoft Office.

Результати досліджень. Аналізуючи динаміку основних біохімічних показників за умов введення препарату, що містить мегестрол ацетат між кішками з обох груп не виявлено достовірних відмінностей в біохімічних показниках до введення препарату (таблиця 1), так само всі отримані результати перебували в межах допустимих значень, це дає можливість констатувати, що тварини з обох груп були клінічно здорові.

Таблиця 1

Динаміка основних біохімічних показників крові кішок за введення мегестрол ацетату та протектору (M±m)

Показник	Мегестрол ацетат, n=9				Мегестрол ацетат + заліза декстран, n=9				Норма
	до	4й	7й	14й	до	4й	7й	14й	
Гемоглобін, г/л	120,0 ± 14,86	112,1 ± 13,96	102,3 ± 20,16	90,8 ± 7,18	121,6 ± 10,1	121,9 ± 12,42	128,7 ± 11,98*	122,0 ± 10,31*	80-150
АЛТ, Од/л	33,6 ± 12,5	39,3 ± 12,11	44,9 ± 10,42	52,3 ± 13,09	32,9 ± 10,4	36,0 ± 11,64	37,9 ± 8,24	43,2 ± 8,06*	19-79
АСТ, Од/л	20,2 ± 2,78	24,9 ± 6,10	27,6 ± 4,66	29,1 ± 5,01	22,7 ± 2,61	24,8 ± 4,22	28,0 ± 2,43	28,7 ± 2,30	9-29
Креатинін, мкмоль/л	97,7 ± 6,4	103,9 ± 9,5	103,5 ± 7,9	102,0 ± 4,6	98,6 ± 2,9	99,7 ± 5,50	99,0 ± 4,0	100,2 ± 4,50	70-165
Сечовина, ммоль/л	7,0 ± 2,18	6,3 ± 1,06	5,9 ± 2,2	5,5 ± 1,42	6,82 ± 1,10	6,11 ± 1,20	5,61 ± 0,73	5,47 ± 0,81	5,4-12,1
Загальний білок, г/л	56,3 ± 9,0	60,2 ± 7,5	64,3 ± 6,30	67,1 ± 5,9	62,1 ± 8,31	65,8 ± 5,02	68,0 ± 4,8	68,7 ± 4,0	54-77
Глюкоза, ммоль/л	5,0 ± 0,90	5,7 ± 0,91	6,1 ± 0,42	6,12 ± 0,39	4,8 ± 0,51	5,3 ± 0,55	5,6 ± 0,60	5,7 ± 0,8*	3,3-6,3

*- достовірно для $p \leq 0,05$ порівняно з показниками кішок з першої групи в ту же добу

У кішок з першої групи на 4-у добу після введення препарату спостерігається зменшення концентрації гемоглобіну на 7% у порівнянні з показниками до початку застосування препарату. На 7-му добу після введення

препарату рівень гемоглобіну понизився на 15%, а на 14-у добу вже на 25%. В той же час у тварин з другої групи, яким вводили препарат заліза в якості протектора не спостерігається зниження рівня гемоглобіну, він залишається стабільним та знаходиться в межах фізіологічних норм. Виходячи з того, що препарат може чинити гепатотоксичну дію кішкам з обох груп визначали активність амінотрансфераз – АЛТ та АСТ, як основних показників, що характеризують функціональний стан печінки [2,7,8]. У кішок з першої групи активність АЛТ поступово підвищується в 1,16 раза на 4-у добу, в 1,3 раза на 7-му та в 1,55 раза на 14-у добу після введення препарату порівняно з вихідною активністю. При цьому у кішок з другої групи активність ферменту зростає повільніше: в 1,09 раза на 4-у добу, в 1,15 раза на 7-му добу та в 1,31 раза на 14-у добу після введення препарату. Активність АСТ у тварин з першої групи зростає на 44% до 14-ої доби порівняно з вихідними значеннями, а у кішок з другої групи - на 26%. Ці показники свідчать про те, що мегестрол ацетат навіть у незначних дозах чинить гепатотоксичну дію, проте препарати заліза уповільнюють цей вплив [6]. Рівень сечовини у тварин з обох груп поступово знижується в першій групі на 21,4% до 14-ої доби після введення препарату, а у тварин з другої групи на 19,7% порівняно з показниками до введення препарату. Загальний білок в сироватці крові поступово підвищується у кішок з обох груп. Так, у тварин з першої групи його рівень збільшився в 1,19 рази, а у тварин з другої групи в 1,10 рази порівняно з показниками до введення препарату. Рівень глюкози поступово збільшується у тварин з обох груп, у тварин з першої групи на 14% на 4 добу, на 22% на 7-му добу та на 22,4% на 14 добу після введення препарату порівняно з вихідними значеннями. У тварин з другої групи рівень глюкози підвищувався на 10% на 4 добу, на 16% на 7-му добу, та на 18,75% на 14 добу після введення препарату порівняно з даними отриманими на початку дослідження. За клітинними показниками крові кішок, в групі тварин, що отримала тільки мегестрол ацетат рівень еритроцитів поступово зменшується (таблиця 2). Так, у тварин з першої групи кількість еритроцитів зменшилась на 6,25% на 4-у добу, на 9,16% на 7-му добу та на 18,33% на 14-у добу після введення препарату. У тварин з другої групи, які окрім мегестрол ацетату отримували ще й препарат заліза таких явищ не спостерігалось. Протективного впливу препарату заліза на ступінь збільшення лейкоцитів не спостерігалось.

Таблиця 2

Динаміка основних клітинних показників крові кішок за введення мегестрол ацетату та одночасному застосуванні заліза декстрану (M±m)

Показник	Мегестрол ацетат, n=9				Мегестрол ацетат + заліза декстран, n=9				Норма
	до	4й	7й	14й	до	4й	7й	14й	
Еритроцити, од. $\times 10^{12}/л$	7,2±0,29	6,75±0,19	6,54±0,75	5,88±0,2	7,51±0,4	7,40±0,63*	7,28±0,19*	7,35±0,14*	5,3-10,0
Лейкоцити, од. $\times 10^9/л$	9,43±1,04	9,81±0,9	10,6±0,7	11,8±0,7	9,63±2,21	9,83±2,8	10,0±1,7	11,1±2,4	5,5-18,5
Паличкоядерні, %	0	0,37±0,39	0,8±0,2	1,04±0,41	0,33±0,17	0,73±0,10	0	1,1±0,22	0-3
Сегментоядерні, %	62,30±2,70	63,86±2,78	64,26±1,42	64,5±2,18	62,60±2,50	64,8±2,82	65,0±1,44	65,0±1,73	35-75
Еозинофіли, %	3,10±1,50	6,0±1,6	7,2±1,2	8,39±1,18	3,0±1,1	4,66±1,53	5,39±0,51*	6,61±0,67*	0-4
Базофіли, %	0	0	0	0	0	0	0	0	рідко
Моноцити, %	2,1±0,94	2,86±0,50	2,63±0,44	2,45±0,36	2,0±0,71	2,8±0,39	3,16±0,50	3,23±0,11	1-4
Лімфоцити, %	30,13±2,18	32,40±1,70	32,10±2,50	34,63±2,09	30,66±4,00	31,30±4,14	33,0±3,64	34,0±3,07	20-55

*- достовірно для $p \leq 0,05$ порівняно з показниками кішок з першої групи в ту же добу

Рівень паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів залишався на одному рівні у тварин з обох груп. Також не спостерігали суттєвої різниці і в кількості моноцитів та лімфоцитів. Еозинофіли збільшуються у тварин з обох груп, проте якщо у тварин з першої групи вони збільшилися в 1,93 раза на 4-у добу, в 2,3 раза на 7-му добу та в 2,7 раза на 14 добу після введення препарату, то у тварин з другої групи, що отримували протективний препарат заліза еозинофіли збільшувалися в 1,55 раза на 4-у, в 1,79 раза на 7-му та в 2,2 раза на 14-у добу після введення препарату. Таким чином препарат заліза декстран виявив протекторну дію і на перебіг проявів алергічної реакції у тварин з другої групи зменшивши їх.

Висновки.

1. Встановлено, що препарат заліза декстран чинить позитивний вплив на рівень гемоглобіну; у кішок яким вводили тільки мегестрол ацетат він зменшується в 1,32 раза, в той час як у тварин, що отримували протектор рівень гемоглобіну залишається стабільним та в межах норм.
2. Одноразове введення препарату заліза декстрану сприяє зменшенню гепатотоксичного впливу мегестрол ацетату, уповільнює темпи зростання рівня глюкози та зниження концентрації сечовини в сироватці крові.

3. Доведено, що препарат заліза декстран сприяє збереженню кількості еритроцитів в крові та повільнішому зростанню кількості еозінофілів протягом дії мегестрол ацетату.

Список літератури.

1. Современная контрацепция [Сенчук А.Я., Венцовский Б.М., Зелинский А.А., Доскоч И.А.]. – Одесса.: Типография ТЭС, 2008.- 288с.- (Библиотека акушера-гинеколога (БАГ); Серия «Гинекологическая эндокринология»).
2. Burke T. J. Feline reproduction/ T. J. Burke // Veterinary Clinics of North America. – 2006. – №6. – P. 317–321
3. Kutzler M. Non-surgical Methods of Contraception and Sterilization/ M. Kutzler, A. Wood// Theriogenology.- 2006.-N 66.- p. 514-525.
4. Romagnoli S. Clinical Use of Progestins in Bitches and Queens/ S. Romagnoli, P.W. Concannon// Recent Advances in Small Animal Reproduction. – 2003.- N 9. – p. 1206-1209.
5. Romatowski J. Topics in Drug Therapy: Use of Megestrol Acetate in Cats/ J.Romatowski// Journal of American veterinary medicine. – 1999.-N5. –p.700-702.
6. Halliwell B.P. A hyperglycemia-glucosuria syndrome in cats following megestrol acetate therapy/ B.P. Halliwell// Canadian veterinarian journal.-1998.-N19.-p.324.
7. Hurni H. Daylength and breeding in the domestic cat./ H. Hurni // Laboratory Animals. – 1997. – N 15. – P. 229–233.
8. Reproductive endocrinology and physiology of the bitch and queen./ [P. N. Olson, P. W. Husted, T. A. Allen, T. M. Nett] // Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. – 1996. – N 14. – P. 927–946.

Метод протекции побочного действия мегестрол ацетата при его применении у кошек. Щербакова Ю.В., Смолянинов Б.В.

Изучена возможность предупреждению негативного метаболического воздействия мегестрол ацетата на организм кошек при использовании его как средство для подавления проявлений эстрального цикла. Установлено, что использование раствора железа декстрана в дозе 1мл/10кг веса одновременно с мегестрол ацетатом позволяет значительно уменьшить сдвиги в биохимическом профиле крови у кошек. Показано, что одновременное применение препарата железа с мегестрол ацетатом предотвращает резкое уменьшение количества эритроцитов и повышение эозинофилов в крови кошек.

Ключевые слова: мегестрол ацетат, побочное действие, железа декстран, оральные контрацептивы, биохимические показатели, гемоглобин.

The method of the protection side effects of megestrol acetate, when used in cats. Shcherbakova I.V., Smolianinov B.V.

The possibility of preventing the adverse metabolic effects of megestrol acetate on the body of cats using it as a means to suppress the manifestations of the estrous cycle has been studied. It was found that the use of iron dextran solution in a dose 1ml/10kg weight simultaneously with megestrol acetate significantly reduces changes in the biochemical profile of feline blood. It is shown that the

simultaneous use of iron preparation with megestrol acetate prevents abrupt decrease of erythrocyte number and increases of the eosinophils in the blood of cats.

Keywords: *megestrol acetate, side effects of iron dextran, oral contraceptives, biochemical parameters, and hemoglobin.*