

ПОПЕРЕДЖЕННЯ НЕГАТИВНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО ВПЛИВУ МЕГЕСТРОЛ АЦЕТАТУ НА ОРГАНІЗМ КІШОК

Вивчено можливість попередження негативного метаболічного впливу мегестрол ацетату на організм кішок при використанні його як засобу для пригнічення прояву естрального циклу. Встановлено, що у тварин, в яких застосовували мегестрол ацетат, на 7-му добу після введення препарату рівень гемоглобіну знижувався в 1,17 раза, а на 14-ту – вже в 1,33 раза. Визначено, що у кішок, в яких використовували мегестрол ацетат, кількість еозинофілів збільшувалась у 2,7 раза на 14-ту добу після введення препарату, у тварин, які отримували протекторний препарат заліза, зростала у 2,2 раза на 14-ту добу після введення препарату. В кішок із групи, де застосовували мегестрол ацетат, активність аланінамінотрансферази підвищувалась на 16,9 % на 4-ту добу досліджу, на 33,6 % на 7-му добу та на 55,6 % на 14-ту добу після введення препарату порівняно з вихідною активністю, тоді як у тварин, в яких використовували протекторний засіб, цього не спостерігали. Встановлено, що у тварин 1-ї групи рівень глюкози збільшувався на 14 % на 4-ту добу, на 22 % на 7-му добу та на 22,4 % на 14-ту добу після введення препарату порівняно з вихідними значеннями. З'ясовано, що використання розчину заліза декстрану в дозі 7,5 мг/кг маси одночасно з мегестрол ацетатом дозволяє значно зменшити зрушення в біохімічному профілі крові кішок. Показано, що одночасне застосування препарату заліза з мегестрол ацетатом запобігає різкому зниженню кількості еритроцитів та підвищенню еозинофілів у крові тварин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: мегестрол ацетат, побічна дія, заліза декстран, синтетичні аналоги прогестерону, біохімічні показники, гемоглобін, амінотрансферази, глюкоза, еозинофіли.

ВСТУП. Актуальним напрямком відтворення дрібних хатніх тварин є вдосконалення процесу регулювання їх чисельності [2, 3]. У зв'язку з цим, особливої популярності набувають препарати для регуляції статевих циклів у кішок та собак. Препарати, що регулюють статевий цикл у кішок, широко використовують і через специфіку поведінки, яку проявляє кішка під час еструсу. Також це дешевий, порівняно з овариогістеректомією, метод запобігання вагітності, та після припинення застосування оральних контрацептивів, одним з яких є мегестрол ацетат, статевий цикл відновлюється, що актуально для тих, хто заводить породистих тварин [4]. При використанні мегестрол ацетату навіть у дозах, зазначених в інструкції, змінюється метаболічний профіль, що проявляється у вигляді гальмування функції кори надниркових залоз, підвищення рівня глюкози в крові, гепатотоксичного впливу та анемії [1]. Проте в літературі не описано методів попере-

дження можливих негативних проявів, що можуть виникнути під час застосування мегестрол ацетату [5].

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

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження було проведено на 18 безпородних клінічно здорових кішках віком від 1 до 5 років, які мали аналогічні умови утримання та годівлі протягом усього часу експерименту. Тваринам 1-ї та 2-ї груп одноразово перорально ввели препарат, що містить як діючу речовину мегестрол ацетат, у дозі 5 мг. Тваринам 2-ї групи одночасно з мегестрол ацетатом одноразово внутрішньом'язово ввели 0,2 мл препарату, що містить як діючу речовину заліза декстран 75 мг на 1 мл препарату. В кішок

© Ю. В. Щербакова, Б. В. Смолянінов, 2016.

обох груп уранці натщесерце брали кров до введення препарату, через 4, 7 та 14 діб після його прийняття. Підраховували кількість лейкоцитів та еритроцитів у камері Горяєва, визначали кількість нейтрофілів, гранулоцитів, моноцитів і лімфоцитів у мазках крові після фіксації та фарбування за Романовським–Гімзою. Вимірювали активність аланін- і аспартатамінотрансфераз (АлАТ, АсАТ), концентрацію креатиніну, сечовини, гемоглобіну, вміст загального білка та глюкози в сироватці крові за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора “Lablipo-010” з використанням готових наборів реагентів фірми “Randox” (Іспанія). Отримані дані обробляли за допомогою стандартних статистичних функцій Excel програми Microsoft Office.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При аналізі динаміки основних біохімічних показників за умов введення препарату, що містить мегестрол ацетат, між кішками обох груп не виявлено достовірних відмінностей у біохімічних показниках до введення препарату (табл. 1), так само всі отримані результати перебували в межах допустимих значень, це дає можливість констатувати, що тварини обох груп були клінічно здоровими.

У кішок 1-ї групи на 4-ту добу після введення препарату спостерігали зменшення концентрації гемоглобіну на 7 % порівняно з показниками до початку застосування препарату. На 7-му добу після введення препарату рівень гемоглобіну знизився на 15 %, а на 14-ту – вже на 25 %. Водночас у тварин 2-ї групи, яким вводили препарат заліза як протектор, рівень гемоглобіну не зменшувався, він залишався стабільним та перебував у межах фізіологічних норм. З огляду на те, що препарат може чинити гепатотоксичну дію, в кішок обох груп визначали активність амінотрансфераз – АлАТ та АсАТ як основних показників, що характеризують функціональний стан печінки [2, 7, 8]. У тварин 1-ї групи активність АлАТ поступово підвищувалася: в 1,16 раза на 4-ту добу, в 1,3 раза на 7-му добу та в 1,55 раза на 14-ту добу після введення препарату порівняно з вихідною активністю. При цьому в кішок 2-ї групи активність ферменту зростала повільніше: в 1,09 раза на 4-ту добу, в 1,15 раза на 7-му добу та в 1,31 раза на 14-ту добу після введення препарату. У тварин 1-ї групи активність АсАТ збільшилась на 44 % до 14-ї доби порівняно з вихідними значеннями, а в кішок 2-ї групи – на 26 %. Дані показники свідчать про те, що мегестрол ацетат навіть у незначних дозах чинить гепатотоксичну дію, проте препарат заліза уповільнює цей вплив [6]. Рівень сечовини у тварин обох груп поступово знижувався: в 1-й групі – на

21,4 % до 14-ї доби після введення препарату, а в 2-й – на 19,7 % порівняно з показниками до введення препарату. Рівень загального білка в сироватці крові поступово підвищувався в кішок обох груп. Так, у тварин 1-ї групи він збільшився в 1,19 раза, а у тварин 2-ї групи – в 1,10 раза порівняно з показниками до введення препарату. Рівень глюкози поступово зростав у кішок обох груп: у тварин 1-ї групи – на 14 % на 4-ту добу, на 22 % на 7-му добу та на 22,4 % на 14-ту добу після введення препарату порівняно з вихідними значеннями, у тварин 2-ї групи – на 10 % на 4-ту добу, на 16 % на 7-му добу і на 18,75 % на 14-ту добу після введення препарату порівняно з даними, отриманими на початку дослідження. За клітинними показниками крові кішок, у групі тварин, які отримували тільки мегестрол ацетат, рівень еритроцитів поступово знижувався (табл. 2). Так, у тварин 1-ї групи кількість еритроцитів зменшилась на 6,25 % на 4-ту добу, на 9,16 % на 7-му добу та на 18,33 % на 14-ту добу після введення препарату. В кішок 2-ї групи, які, крім мегестрол ацетату, отримували ще й препарат заліза, такого не спостерігали. Протекторного впливу препарату заліза на ступінь збільшення лейкоцитів не відзначали.

Вміст паличко- та сегментоядерних нейтрофілів залишався на одному рівні у тварин обох груп. Також не спостерігали суттєвої різниці й у кількості моноцитів та лімфоцитів. Еозинофіли збільшувалися в обох групах, проте якщо у тварин 1-ї групи вони зросли в 1,93 раза на 4-ту добу, в 2,3 раза на 7-му добу та в 2,7 раза на 14-ту добу після введення препарату, то в кішок 2-ї групи, які отримували протекторний препарат заліза, еозинофіли збільшилися в 1,55 раза на 4-ту добу, в 1,79 раза на 7-му добу та в 2,2 раза на 14-ту добу після введення препарату. Таким чином, препарат заліза декстран чинив протекторну дію і на перебіг проявів алергічної реакції у тварин 2-ї групи, зменшивши їх.

ВИСНОВКИ. 1. Препарат заліза декстран чинить позитивний вплив на рівень гемоглобіну: в кішок, яким вводили тільки мегестрол ацетат, він зменшився в 1,32 раза, тоді як у тварин, які отримували протектор, залишився стабільним і в межах норми.

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. Препарат заліза декстран сприяє збереженню кількості еритроцитів у крові та повільнішому зростанню кількості еозинофілів протягом дії мегестрол ацетату.

Таблиця 1 – Динаміка основних біохімічних показників крові кішок за умов введення мегестролу ацетату та протектора (M±m)

Показник	Мегестрол ацетат (n=9)			Мегестрол ацетат+заліза декстран (n=9)			Норма		
	До	4-та доба	7-ма доба	14-та доба	До	4-та доба		7-ма доба	14-та доба
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
АлАТ, 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
АсАТ, 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

Примітка. Тут і в таблиці 2: * – достовірно для $p \leq 0,05$ порівняно з показниками кішок 1-ї групи на ту ж добу.

Таблиця 2 – Динаміка основних клітинних показників крові кішок за умов введення мегестролу ацетату та при одночасному застосуванні заліза декстрану (M±m)

Показник	Мегестрол ацетат (n=9)			Мегестрол ацетат+заліза декстран (n=9)			Норма		
	До	4-та доба	7-ма доба	14-та доба	До	4-та доба		7-ма доба	14-та доба
Еритроцити, од.×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.×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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Современная контрацепция / [Сенчук А. Я., Венцовский Б. М., Зелинский А. А., Доскоч И. А.]. – Одесса : Типография ТЭС, 2008. – 288 с.
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. – № 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. – № 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. – № 5. – P. 700–702.
6. Halliwell B. P. A hyperglycemia-glucosuria syndrome in cats following megestrol acetate therapy / B. P. Halliwell // Canadian Veterinarian Journal. – 1998. – № 19. – P. 324.
7. Hurni H. Daylength and breeding in the domestic cat / H. Hurni // Laboratory Animals. – 1997. – № 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. – № 14. – P. 927–994.

Ю. В. Щербакова, Б. В. Смолянинов
ОДЕССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ОТРИЦАТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕГЕСТРОЛ АЦЕТАТА НА ОРГАНИЗМ КОШЕК

Резюме

Изучена возможность предупреждения отрицательного метаболического воздействия мегестрол ацетата на организм кошек при использовании его в качестве средства для подавления проявления эстрального цикла. Установлено, что у животных, у которых применяли мегестрол ацетат, на 7-е сутки после введения препарата уровень гемоглобина снижался в 1,17 раза, а на 14-е – уже в 1,33 раза. Определено, что у кошек, у которых использовали мегестрол ацетат, количество эозинофилов увеличивалось в 2,7 раза на 14-е сутки после введения препарата, у животных, получавших протекторный препарат железа, возрастало в 2,2 раза на 14-е сутки после введения препарата. У кошек из группы, где применяли мегестрол ацетат, активность аланинаминотрансферазы повышалась на 16,9 % на 4-е сутки эксперимента, на 33,6 % на 7-е сутки и на 55,6 % на 14-е сутки после введения препарата по сравнению с исходной активностью, в то время как у животных, у которых использовали протекторное средство, этого не наблюдали. Установлено, что у животных 1-й группы уровень глюкозы увеличивался на 14 % на 4-е сутки, на 22 % на 7-е сутки и на 22,4 % на 14-е сутки после введения препарата по сравнению с исходными значениями. Выяснено, что использование раствора железа декстрана в дозе 7,5 мг/кг веса одновременно с мегестрол ацетатом позволяет значительно уменьшить сдвиг в биохимическом профиле крови кошек. Показано, что одновременное применение препарата железа с мегестрол ацетатом предотвращает резкое снижение количества эритроцитов и повышение эозинофилов в крови животных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мегестрол ацетат, побочное действие, железа декстран, синтетические аналоги прогестерона, биохимические показатели, гемоглобин, аминотрансферазы, глюкоза, эозинофилы.

THE METHOD OF THE SIDE EFFECTS PROTECTION OF MEGESTROL ACETATE ON THE BODY OF CATS

Summary

The possibility of preventing the negative metabolic effects of megestrol acetate in the body of cats using it as a means to suppress the manifestations of the estrous cycle was investigated. It was found that in cats, which are used megestrol acetate for 7 days after dosing hemoglobin level decreased to 1.17 times, and on the fourteenth day was 1.33 times. It was determined that increasing the number of eosinophils in animals which megestrol acetate is used 2.7 times at 14 hours after dosing, animals receiving the drug protective iron eosinophils increased by 2.2 times on the fourteenth day after administration. In cats, the group which used megestrol acetate ALT activity increased by 16.9 % on the fourth day after the beginning of the experiment, 33.6 % on the 7th, and by 55.6 % on the fourteenth day after the administration of the drug as compared to the initial activity, whereas the animals which were used tread means the phenomenon was not observed. We found that increased levels of glucose in the animals of the first group by 14 % on the 4th day, 22 % on the 7th day and 22.4 % on the 14th day after the drug compared with the baseline values. It is found that the use of iron dextran solution in a dose of 7.5 mg / kg concurrently with megestrol acetate significantly reduces blood biochemical shift in profile in cats. It is shown that iron with simultaneous application of megestrol acetate formulation prevents a sharp decrease in the number of erythrocytes and increase of eosinophils in the blood of cats.

KEY WORDS: megestrol acetate, a side effect, iron dextran, synthetic analogues of progesterone, biochemical parameters, hemoglobin, aminotransferase, glucose, eosinophils.

Отримано 28.10.16

Адреса для листування: Ю. В. Щербаківа, Одеський державний аграрний університет, просп. Степана Бандери, 6, Київ, 04073, п/с № 19, e-mail: 1010bios1989@gmail.com.