

На правах рукописи

Кудинова Светлана Алексеевна

**ПРИМЕНЕНИЕ АРГИНИНА В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО
ДЕРМАТИТА СОБАК**

4.2.1 – Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата ветеринарных наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский биотехнологический университет» (ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ»)

Научный руководитель:

Луцай Владимир Иванович,
доктор ветеринарных наук, доцент,
заведующий кафедрой «Ветеринарная медицина»
института «Ветеринарии, ветеринарно-санитарной
экспертизы и агробезопасности» Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Российский
биотехнологический университет» (ФГБОУ ВО
«РОСБИОТЕХ»)

Официальные оппоненты:

Оробец Владимир Александрович,
доктор ветеринарных наук, профессор,
заведующий кафедрой «Терапия и фармакология»
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
аграрный университет»

Столбова Ольга Александровна,
доктор ветеринарных наук, доцент,
заведующая кафедрой «Незаразные болезни
сельскохозяйственных животных» ФГБОУ ВО
«Государственный аграрный университет Северного
Зауралья»

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов
им. Патриса Лумумбы» (ФГАОУ ВО РУДН
им. Патриса Лумумбы)

Защита состоится 29 мая 2024 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.334.02 созданного на базе ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет», по адресу: 109029, г. Москва, Талалихина, д. 33, Телефон: 8 (499) 256-35-81
E-mail: mgupp@mgupp.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» по адресу: 109029, г. Москва, Талалихина, д. 33.

Автореферат диссертации размещен на сайтах: <https://vak.minobrnauki.gov.ru>,
<https://mgupp.ru/science/diss/24233402>.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор ветеринарных наук,
доцент

Руденко Андрей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Изучая работы российских и зарубежных коллег-исследователей, легко сделать вывод, что патологии кожного покрова являются частыми случаями для обращения владельцев животных-компаньонов в ветеринарные клиники и госпитали. Так же, несмотря на активное развитие ветеринарной дерматологии, усовершенствование методов и алгоритмов диагностики, разработки новейших тест-систем, болезни кожи остаются достаточно дискуссионными в диагностике задачами. По данным российских и зарубежных исследователей (Салагаева Е. К., Акчурина И. В., Акчурин С. В., 2021; Садыкова Ю. Р., Крылова И. О., 2020; Глущенко Е. Е., Шахмаева Д. Р., 2021; Кондратенко Л. Н., Дурманова Д. С., 2020; Ambily V. R. et al., 2022; Couceiro G. A. et al., 2021; Harvey N. D. et al., 2019; Adam G. O. et al., 2022; Rodriguez-Campos S. et al., 2020; Marsella R. et al., 2020; Столбова О.А., 2020; Fernandes V. et al., 2023; Barroso C. D. N. et al., 2023; Оробец В.А. и др., 2023) доля дерматологических пациентов – это 20–25% от всех случаев обращений владельцев собак в ветеринарные госпитали.

Анализируя литературные источники, в том числе и зарубежные научные издания, можно обнаружить свидетельства важности иммунологических нарушений в механизмах развития дерматологических патологий у животных (Marsella R., 2021; Ferreira T. C. et al., 2021; Verde M. T. et al., 2022; Outerbridge C. A., Jordan T. J. M., 2021; Усенко В. В., Тарабрин И. В., Ломидзе М. А., 2021; Шведова А. Д., Михайлова А. Б., 2022; Николаева Л. В., 2023). При этом точный патогенез многих из них до сих пор не установлен. Патогенез атопического дерматита мультифакторный и составной, и сегодня появляются новые концептуальные теории этиологии данного заболевания.

Для контроля над периодами обострений и предотвращения их рецидивирования одобрено некоторое количество фармакологических средств (Лечение атопического дерматита собак: обновленное руководство Международного Комитета по аллергическим заболеваниям животных (ICADA), ВМС Veterinary Research, 2015). Наиболее доступными и эффективными на сегодняшний день признаны такие лекарственные средства как преднизолон, циклоспорин и оклатациниб. Прием медикаментозных препаратов – всегда неоднозначный метод, так как предложенные препараты во многих случаях чрезмерно подавляют иммунную систему, приводят к нарушениям работы красного костного мозга, развитию эндокринных патологий и т. д. Ввиду многих побочных эффектов, связанных в основном с иммуносупрессией, исследователи по всему миру ищут альтернативные методы лечения атопического дерматита собак.

В гуманной медицине снижение уровня NO₂- и активности конститутивной NO-синтазы у больных атопическим дерматитом может свидетельствовать о недостаточном синтезе NO и допускает возможность нарушений эндотелийзависимой дилатации сосудов в результате

эндотелиальной дисфункции. Незначительное увеличение содержания NO₃- в крови может быть следствием активации индуцибельной NO-синтазы или не ферментативного образования нитрат-аниона при распаде пероксинитрита. У людей выявленные расстройства метаболизма при atopическом дерматите нуждаются в коррекции с использованием антиоксидантов и L-аргинина. В научных работах и исследованиях мы не идентифицировали сведения о применении аргинина в лечении дерматологических заболеваний мелких домашних животных.

Все вышеперечисленные обстоятельства и доводы определили актуальность и направление настоящей работы.

Степень разработанности темы. Доступная симптоматическая противовоспалительная терапия atopического дерматита собак зачастую приводит к иммуносупрессивному эффекту, оказывая влияние на красный костный мозг, железы внутренней секреции. Нами был проведен поиск по работам и исследованиям авторов различных стран, изучены вопросы патогенеза, изучены особенности оценки распространения поражений и степени зуда по шкалам CADESI и VAS, посвященные теме исследования. Проблемам повышения эффективности лечения atopического дерматита собак с одновременным акцентом на безопасность лечения и поиск эффективных средств терапии посвящены работы многих авторов (Arcique M.A., Vajwa J., 2020; Santoro D., 2019; Marsella R., 2021; Cugmas B., Olivry T., 2021; Ramió-Lluch L. et al., 2020; Sofou E.I. et al., 2022; Loewinger M. et al., 2022; Kerem U., 2022; Нагаева В.К., Копылович М.В., 2020; Яшина П.А., Сеин О.Б., 2020; Чекрышева В.В., Авагян Э.Н., 2023; Эверстова Е.А., 2021; Николаева Л.В., 2023; Карпенко Л.Ю., Душенина О.А., Петровских М.Д., 2023; Карпова С.В., Ананьев Л.Ю., 2023; Головаха В.И. и др., 2019). Но среди доступных литературных источников мы не обнаружили работ, посвященных применению аргинина в лечении atopического дерматита собак. Исходя из вышесказанного, исследование этого экономически доступного, биологически безопасного и потенциально полезного в лечении препарата является весьма актуальным для ветеринарной дерматологии.

Цель исследования: разработать и внедрить в клиническую практику комплексный метод лечения atopического дерматита собак с применением препаратов аргинина.

Для реализации указанной цели были поставлены **следующие задачи:**

1. Разработать комплексный метод лечения atopического дерматита собак с применением аргинина;
2. Сравнить динамику биохимических показателей сыворотки крови у больных atopическим дерматитом собак, принимающих аргинин в составе комплексного лечения;
3. Установить различия в патоморфологических изменениях кожных биоптатов собак, больных atopическим дерматитом, при использовании аргинина в лечении;

4. Рассчитать индексы PVAS и CADESI при применении аргинина в лечении атопического дерматита собак.

Объект исследования – роль аргинина в лечении атопического дерматита у собак.

Предмет исследования – влияние аргинина на скорость выздоровления собак, больных атопическим дерматитом.

Соответствие работы паспорту научной специальности. Объем данной диссертационной работы соответствует критериям специального паспорта ВАК Министерства образования и науки РФ 4.2.1. – «Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология» и охватывает изучение незаразных заболеваний животных и разработку принципов и методов диагностики, лечения, профилактики и организационных мер борьбы с ними и соответствует пунктам 1, 6, 21 Паспорта научной специальности 4.2.1: «Топография и строение тела и органов животных в условиях нормы и изменчивости в фило- и онтогенезе, под воздействием экзогенных и эндогенных факторов и в эксперименте», «Этиологические факторы, патогенетические механизмы развития заболеваний, типовые патологические процессы и реакции организма животных на воздействие патогенного фактора, механизмы исходов и осложнений болезни, разработка этио- и патогенетической терапии с учетом взаимодействия терапевтических факторов с защитно-приспособительными механизмами организма», «Исследование клинической эффективности лекарственных средств, биологически активных препаратов, кормовых добавок и их сочетаний при различных болезнях с учетом видовых, возрастных и других особенностей животных».

Научная новизна. Впервые установлено, что аргинин в суточной дозе 200 мг на 1 кг массы тела, применяемый комплексно с циклоспорином в суточной дозе 5 мг на 1 кг, дает достоверное повышение уровня альбумина сыворотки крови в процессе лечения в среднем на 75,48%.

Впервые в результате гистологических исследований доказано, что применение аргинина в схеме лечения атопического дерматита собак способствует нормализации строения кожного покрова больных животных – в частности, влияя на такие структуры кожи, как роговой слой, дерма и придатки.

Впервые предложена и экспериментально обоснована схема лечения с применением аргинина в суточной дозе 200 мг на 1 кг массы тела, которая достоверно в два раза ускоряет сроки выздоровления собак при атопическом дерматите. Установлено его влияние на изменение показателей индекса CADESI и VAS в меньшую сторону, что является прогностически благоприятным фактом в долгосрочной терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы. Итоги клинических, гистологических, цитологических, гематологических исследований используются для ветеринарной практики и в диагностике собак, страдающих атопическим дерматитом.

Разработано методическое пособие «Применение аргинина в лечении атопического дерматита собак».

Метод лечения собак, больных атопическим дерматитом, с использованием циклоспорина и аргинина введен в практику ветеринарных клиник «Ветеринарный лечебно-диагностический Центр» и «Пульс» г. Раменское Московской области. Применение аргинина у собак с атопическим дерматитом повышает эффект терапевтического воздействия и значительно сокращает сроки выздоровления.

Результаты исследований используются в материалах университетских лекций и в практических занятиях на кафедре «Ветеринарная медицина» для студентов Института ветеринарной медицины, ветеринарно-санитарной экспертизы и агробезопасности ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», а также в учебном процессе для студентов, обучающихся по направлению «Ветеринария» в Аграрно-технологическом институте РУДН.

Методология и методы исследования. Тема диссертации является частью научно-исследовательской работы кафедры «Ветеринарная медицина» института «Ветеринарии, ветеринарно-санитарной экспертизы и агробезопасности» ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». При проведении исследований использовали метод анализа, сравнения, обобщения, манипуляций при терапии и статистический анализ. Методы исследования – клинические, паразитологические, морфологические, биохимические и статистический анализ экспериментальных данных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Применение аргинина для коррекции биохимических отклонений белковых показателей сыворотки крови у собак, больных атопическим дерматитом.
2. Анализ гистологической картины биоптатов кожи собак, больных атопическим дерматитом, при применении аргинина.
3. Комплексный метод лечения атопического дерматита собак с применением препаратов аргинина.
4. Эффективность предложенной комплексной терапии атопического дерматита с применением аргинина в схеме лечения, влияние на показатели индексов CADESI и VAS.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Фундаментальные положения данной диссертационной работы продемонстрированы в итоговых отчетах за 2021–2022 гг. Тема диссертационной работы, методический базис, направления и выводы исследований, изложенные в материалах диссертации, доложены и обсуждены на заседаниях совета кафедры «Ветеринарная медицина» Института ветеринарии, ветеринарно-санитарной экспертизы и агробезопасности 2018–2022 гг.; на Международной научно-практической конференции студентов и аспирантов «Разработка инновационных методов диагностики, лечения и профилактики болезней животных» (Москва, 16 апреля 2019 г.); на

Национальной научно-практической конференции преподавателей, аспирантов и студентов «Диагностика, терапия и профилактика заразных болезней животных, опасных для здоровья человека» (Москва, 14 ноября 2019 г.); на Национальной научно-практической конференции преподавателей, аспирантов и студентов «Диагностика, терапия и профилактика заразных болезней животных, опасных для здоровья человека» (Москва, 12 ноября 2020 г.); на III Международном симпозиуме «Innovations in Life Sciences» (Москва, 27–28 мая 2021 г.).

Публикации. Результаты исследований опубликованы в 5 научных статьях, изданных в журналах, входящих в рекомендованный перечень Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России.

Объем и структуры диссертации. Диссертация изложена на 108 страницах компьютерного текста и включает: общую характеристику работы, обзор литературы, собственные исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические предложения, список использованной литературы, включающий 175 источников, в том числе на иностранных языках, приложения. Работа иллюстрирована 6 таблицами, 18 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В литературном обзоре по теме диссертационного исследования был проведен анализ источников научной, исследовательской отечественной и зарубежной литературы. В разделе рассмотрены данные об этиологии и патогенезе атопического дерматита собак, о роли кожи как органа иммунной защиты; освещены этапы дифференциальной диагностики; проведен анализ клинических исследований и методов лечения зуда при атопическом дерматите; дано обоснование применения аргинина в лечении атопического дерматита.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена в период 2018–2023 гг. на базе кафедры «Ветеринарная медицина» ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», клиническая часть – в ветеринарных клиниках «Ветеринарный Лечебно-Диагностический Центр» и «Пульс» (г. Раменское, Московская область).

Осмотр животных, отбор биоматериала проводили в соответствии с Международными биоэтическими нормами, положениями IV Европейской Конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (ETS 123, 1986), а также законодательным актам РФ по проведению экспериментов.

Из обследованных собак с установленным диагнозом атопический дерматит для углубленных исследований было отобрано 60 собак различных

пород в возрастном диапазоне от 6 месяцев до 9 лет, живой массой 1,7–62 кг. Эти животные были разделены на 3 группы по 20 собак в каждой.

Во время лечения все животные были переведены на лечебный корм PRO PLAN® Veterinary Diets Drm Dermatitis.

Первая группа (n=20) получала традиционную терапию, рекомендованную Международным Комитетом по аллергическим заболеваниям животных (ICADA, 2015 г.), включавшую в себя прием циклоспорина в стандартной дозировке 5 мг на 1 кг массы тела 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составила 60 дней. Вторая группа (n=20) получала модифицированный метод лечения, включавший в себя прием аргинина торгового наименования L-Аргинин® (NOW Foods, Bloomingdale, IL 60108 U.S.A.) в суточной дозе 200 мг на 1 кг массы тела наряду со стандартной иммуносупрессивной терапией циклоспорином (5 мг на 1 кг массы тела). Продолжительность лечения так же составила 60 дней. Третья группа (n=20) служила контролем и не получала каких-либо местных и системных препаратов для облегчения симптомов атопического дерматита.

Использовали общеклинические методы исследования: сбор анамнестических данных, клиническое обследование с осмотром кожи, шерсти и слизистых оболочек, исследование ушей с помощью отоскопа (Грачева О.А., Шагеева А.Р., 2016); микроскопический метод исследования глубоких соскобов на границе пораженного и здорового участка кожи для исключения клещевых поражений (*Sarcoptes*, *Demodex*), соскобов и ушных выделений (*Otodectes*) (Н.Д. Баринов, И.И. Калюжный, 2015); микроскопические исследования поверхностных соскобов кожи и шерсти для диагностики грибковых и бактериальных поражений, анализы мазков-отпечатков с пораженных участков кожи на цитологические исследования; микроскопическое исследование гистобиоптатов кожи для морфологической оценки строения кожи (Гурова С.В., 2021). Гематологические исследования проводили на автоматическом анализаторе IDEXX ProCyt Dx (n=60) по комплексной технологии лазерной проточной цитометрии, оптической флуоресценции и сопротивлению ламинарного потока (IDEXX Laboratories, 2016). Биохимический состав сыворотки крови изучали на анализаторе IDDEX Catalyst One (n=180) на 1, 30 и 60-е сутки исследования по технологии сухих слайдов (IDEXX Laboratories, 2016).

Зуд оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (VAS, Visual Analogue Scale). Этот инструмент служит для измерения субъективных характеристик или отношений, которые не могут быть измерены напрямую. Отвечая на вопросы VAS, респонденты указывают уровень своего согласия с утверждением, указывая положение вдоль непрерывной линии между двумя конечными точками. PVAS (Pruritus Visual Analogue Scale, Thierry Olivry 2007) является одним из наиболее часто используемых методов оценки тяжести зуда у собак, поскольку он обеспечивает простую и быструю оценку зуда с помощью наглядной шкалы зуда, на которой владелец может отметить

уровень зуда у своего питомца от 0 до 10. Степень тяжести и выраженности кожных поражений оценивали по балльной шкале оценке CADESI (Canine Atopic Dermatitis Extend and Severity Index, Thierry Olivry, 2014), где максимальная оценка – 180 баллов. Основана шкала на 3-х параметрах: эритеме, лихенизации, эксфолиации, на распространении поражений.

Патологоанатомический материал для гистологического исследования фиксировали в формалине забуференном по Лилли (10-15% водный раствор формальдегида). Для гистологического исследования (n=12) использовали универсальную окраску срезов гематоксилином и эозином.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики (Куликов Л.В., Никишов А.А., 2006) с использованием пакета программ Statistica для Windows. Дизайн исследования отражен в таблице 1.

Таблица 1 – Дизайн исследования

Серия исследований	Вид исследования	Исследуемые показатели	Вид животного	Количество
1. Изучение влияние перорального применения аргинина на динамику биохимических показателей крови собак	Гематологическое исследование отдельных показателей, IDDEX CATALYST	Динамика изменений альбумина, глобулина, общего белка	Собаки	60
2. Изучение влияние перорального применения аргинина на гистологию кожи собак	Панч – биопсия, гистологическое исследование	Роговой слой кожи, дерма, придатки кожи	Собаки	12
3. Изучение влияние перорального применения аргинина на динамику индекса распространения поражений кожи CADESI и степень зуда по шкале VAS	Динамическая визуальная оценка распространенности и площади поражений и степени зуда	Индексы CADESI и VAS	Собаки	60

3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Клиническое обследование собак с установленным диагнозом атопический дерматит

С целью определения степени распространения атопического дерматита среди собак в условиях г. Раменское провели анализ ретроспективных

показателей заболеваемости собак с выраженной зудневой патологией кожного покрова за период ретроспекции 2019–2022 гг. и установили признаки атопического дерматита у 221-ти (23,1%) из 956-ти обследованных собак разных пород и метисов. Выявлена предрасположенность у собак десяти пород: французский бульдог (18,2%), немецкая овчарка (16,3%), йоркширский терьер (15,1%), лабрадор (13,9%), такса (12,1%), мопс (10,9%), среднеазиатская овчарка (5,1%), Вест-Хайленд Уайт терьер (4,8%), английский бульдог (1,8%), американский стаффордширский терьер (1,2%) (результаты представлены в табл. 2).

Возраст животных с диагнозом атопический дерматит варьировал от 6 месяцев до 11 лет, однако 54,5% (90 собак) от числа зарегистрированных случаев болезни приходится на молодых животных возрастом до 1 года.

Таблица 2 – Встречаемость атопического дерматита среди пород в нашем исследовании

Порода	Встречаемость, %
Французский бульдог	18,2
Немецкая овчарка	16,3
Йоркширский терьер	15,1
Лабрадор	13,9
Такса	12,1
Мопс	10,9
Среднеазиатская овчарка	5,1
Вест-хайленд-уайт-терьер	4,8
Английский бульдог	1,8
Американский стаффордширский терьер	1,2
Прочие породы и метисы	0,6

Наиболее распространенными клиническими признаками атопического дерматита в наших исследованиях стали нижеперечисленные виды поражений.

Эритема являлась первичным поражением и была генерализованной или специфичной для нескольких зон: уши (особенно вентральная и вогнутая часть ушной раковины), периокулярная зона, морда, вентральная часть шеи, зона впереди локтевых суставов, подмышечная зона, пах, туловище, лапы (особенно межпальцевые промежутки) и кожа под хвостом. Чаще эритема была диффузной, а не макулярно-папулярной, осложнялась самотравмированием и эксфолиациями. За указанный период исследований эритема была выявлена у 102 особей, что составило 46,15% от числа обследованных собак.

Гиперпигментация являлась вторичным поражением кожи у собак с диагностированным атопическим дерматитом. Наблюдалась в любом месте, где имелось воспаление кожи. Фокальные зоны часто наблюдали в зонах исчезновения стафилококковых поражений. За указанный период исследований

гиперпигментация была выявлена у 151 особи, что составило 68,3% от числа обследованных собак.

Лихенификация являлась вторичным поражением кожи у собак с диагностированным заболеванием. Это специфическое утолщение кожи с образованием на ней большого количества складок. Развивалась в любом месте, где имелось хроническое воспаление кожи. Часто она встречалась в ушах, периокулярной зоне, вентральной части шеи, подмышечных впадинах, складках туловища, губах и под хвостом. За указанный период исследований лихенификация была выявлена у 153 особи, что составило 69,2% от числа обследованных собак.

Себорея могла быть генерализованной и часто способствовала появлению выраженного неприятного запаха от животного. Она могла быть локализованной - в этом случае часто были поражены уши, вентральная часть шеи, межпальцевые промежутки, подмышечные впадины и пах. За указанный период исследований себорея была выявлена у 110 особи, что составило 49,7% от числа обследованных собак.

При присоединении стафилококковой инфекции поражения появлялись как маленькие эритематозные папулы, которые могли превратиться в пустулы. Часто поражение превращалось в кольцевидный очаг с шелушением и иногда эритематозными краями (эпидермальные воротнички). Если поражение развивалось в волосистой зоне, пучки волос в зоне поражения выпадали; это особенно заметно у короткошерстных пород, где это приводило к пятнистой, мультифокальной алопеции. Первоначально эритема наблюдалась в центре поражения, но могла исчезать со временем, и часто пораженная зона становилась гиперпигментированной. Поражения могли быть видны в любой зоне тела, но чаще в области подмышек, вентральной части живота и под хвостом. За указанный период исследований вторичная стафилококковая инфекция кожи была выявлена у 84 особи, что составило 38% от числа обследованных собак.

Как правило, не имелось специфических поражений, ассоциированных с вторичной *Malassezia*-инфекцией, хотя были случаи увеличения интенсивности эритемы или зуда. Данные осложнения имели склонность быть ассоциированными с зонами себореи в области ушей, вентральной части шеи и кожи межпальцевых промежутков. Поражения иногда были сальными, с неприятным запахом, облысением, лихенификацией, эритемой или гиперпигментацией. За указанный период исследований вторичная *Malassezia* инфекция кожи была выявлена у 75 особи, что составило 33,9% от числа обследованных собак.

Хронический или рецидивирующий отит наблюдался примерно у 80% собак, больных атопическим дерматитом, а в 20% случаев был единственным и наиболее заметным клиническим симптомом. Затянувшееся воспаление часто приводило к гиперплазии ткани внутри ушной раковины и ушных каналов. Это также предрасполагало к гиперплазии сальных и церуминозных желез, приводя

к избыточной аккумуляции секретов желез, что в свою очередь предрасполагало к дальнейшему развитию и росту микроорганизмов. Вторичный отит за указанный период исследований был выявлен у 196 особей, что составило 88,7% от числа обследованных собак.

Воспаление кожи между пальцами приводило к тому, что стенки фолликулов становились гиперпластичными и гиперкератичными. Фолликул становился закупоренным и увеличивался в размере, поскольку сальные и апокриновые железы секретировали и их секреты скапливались внутри фолликула. В итоге он разрывался в дерму, приводя к реакции окружающих тканей на сало, кератин и волос. Если в волосяных фолликулах имелись бактерии, они добавляли инфекционный компонент поражения. Клинически поражения были видны как папулы или узелки, которые могли вскрываться с выделением серозно-геморрагической жидкости. Межпальцевые папулы, узелки, фурункулез или кисты за указанный период исследований были выявлены у 57 особей, что составило 25,8% от числа обследованных собак (табл. 3).

Таблица 3 – Характерные признаки болезни, поддающиеся учету

	Признаки болезни	Количество обследованных собак, особей	Выявлено проявление признаков, особей	Процент к числу обследованных
1	Отит	221	196	88,7
2	Эритема	221	102	46,2
3	Экскориация	221	218	98,6
4	Лихенификация	221	153	69,2
5	Гиперпигментация	221	151	68,3
6	Вторичная стафилококковая инфекция	221	84	38,0
7	Вторичная <i>Malassezia</i> инфекция	221	75	33,9
8	Межпальцевые папулы, узелки, фурункулез или кисты	221	57	25,8
9	Себорея	221	110	49,7

3.2 Биохимическое и клиническое исследование крови собак, больных атопическим дерматитом, принимающих пероральную форму аргинина

Биохимическое исследование сыворотки крови собак проводили с целью определения метаболической, ранозаживляющей и противовоспалительной эффективности дополнительного введения аргинина в привычную схему лечения атопического дерматита собак. Исследовали альбумин, общий белок, глобулин, общий билирубин, гамма-глутамилтрансферазу,

аспартатаминотрансферазу, щелочную фосфатазу, желчные кислоты, амилазу, липазу, креатинин, мочевину, глюкозу, холестерин, триглицериды.

До начала лечения нами было достоверно выявлено у всех исследуемых животных (n=60) нарушение белкового обмена, а именно достоверное снижение фракции альбумина по сравнению с нормой (22,0–44,0 г/л), оно составило $19,6 \pm 1,3$ г/л, фракция же глобулинов была в пределах физиологической нормы (23,0–52,0 г/л) и составила $27,22 \pm 1,8$ г/л, наряду с выявленной гипопроотеинемией – средний показатель уровня белка до начала лечения среди всех исследуемых собак (n=60) равнялся $47,27 \pm 1,16$ г/л, при норме 57,0–89,0 г/л. Таким образом, у больных атопическим дерматитом собак отмечалось нарушение белкового обмена в фазу обострения воспаления, а именно гипоальбуминемия. Достоверных изменений остальных исследуемых биохимических показателей не было выявлено.

На 30-е сутки лечения у животных первой группы (n=20), которые получали традиционную терапию, рекомендованную Международным Комитетом по аллергическим заболеваниям животных (ICADA, 2015 г.), включавшую в себя прием циклоспорина в стандартной дозировке 5 мг на 1 кг массы тела 1 раз в сутки, было отмечено повышение уровня альбумина на 6,2%, общего белка на 12,9%, глобулина на 16,8%.

К 60-м суткам лечения у животных первой группы (n=20) мы отмечали следующую динамику по белковым показателям сыворотки крови: было отмечено повышение уровня альбумина на 73,5%, общего белка – на 20,4%, глобулина – на 7,4 %.

На 30-е сутки лечения у животных второй группы (n=20), которые получали модифицированный метод лечения, включавший в себя прием аргинина торгового наименования L-Аргинин® (NOW Foods, Bloomingdale, IL 60108 U.S.A.) в суточной дозе 200 мг на 1 кг массы тела, наряду со стандартной иммуносупрессивной терапией циклоспорином (5 мг на 1 кг массы тела) весь период лечения, мы отметили повышение уровней альбумина на 44,7%, общего белка – на 58,59%, глобулина – на 72,09%.

К 60-м суткам лечения у животных второй группы (n=20) мы отмечали следующую динамику по белковым показателям сыворотки крови: было отмечено повышение уровня альбумина на 27,3%, общего белка – на 14,9%, глобулина – на 9,8%.

Животным 3-й группы, не получавшим каких-либо местных и системных препаратов для облегчения симптомов атопического дерматита, так же на 30-е и 60-е сутки провели измерение уровней альбумина, глобулина, общего белка. Данные показатели соответственно составили на 30-е сутки: $20,27 \pm 1,1$ г/л; $29,39 \pm 2,2$ г/л; $49,56 \pm 2,5$ г/л; на 60-е сутки: $20,87 \pm 1,3$ г/л; $31,89 \pm 2,1$ г/л; $50,25 \pm 0,9$ г/л.

Была отмечена следующая динамика по исследуемым показателям: к 30-м суткам лечения вторая группа опережала первую и контрольную (третью) на 70,4% по степени повышения уровня альбумина, на 48,7% по степени повышения уровня белка; к 60-м суткам лечения вторая группа опережала первую и контрольную на 93% по степени повышения уровня альбумина, на 56,3% по степени повышения уровня белка (табл. 4).

Таким образом, животные второй группы (n=20), которые получали модифицированный метод лечения, включавший в себя прием аргинина торгового наименования L-Аргинин® (NOW Foods, Bloomingdale, IL 60108 U.S.A.) в суточной дозе 200 мг на 1 кг массы тела, наряду со стандартной иммуносупрессивной терапией циклоспорином (5 мг на 1 кг массы тела) весь период лечения, восстанавливались в среднем в 2 раза быстрее, чем животные первой и третьей (контрольной) групп.

Таблица 4 – Динамика показателей при коррекции гипоальбуминемии и гипопроteinемии у собак с атопическим дерматитом

Показатель	Сутки	Референсы	Группы животных, М±m		
			Первая (n=20)	Вторая (n=20)	Третья (n=20)
Альбумин, г/л	1	22,0–44,0	18,6±1,3	23,5±1,6*	19,9±1,2
	30		19,6±1,3	33,9±2,5***	20,7±1,2
	60		37,4±2,8***	41,2±3,2***	20,7±1,3
Глобулин, г/л	1	23,0–52,0	19,6±1,3***	24,2±1,5	27,5±1,9
	30		29,4±2,04	41,6±3,1**	29,4±2,1
	60		31,8±0,8	45,7±3,4***	31,8±2,2
Общий белок, г/л	1	57,0–89,0	46,8±2,3	47,6 ±0,8	47,4±0,7
	30		49,0 ±3,5	75,4±3,4***	52,8±1,2
	60		69,2±5,6**	86,8±0,5***	52,9±1,3

Примечание: * (p≤0,05); ** (p≤0,01); *** (p≤0,001) – уровень статистической значимости в сравнении с аналогичным параметром третьей группы (Т-критерий Стьюдента для независимых выборок)

Анализ белковых показателей биохимического анализа сыворотки крови у собак, а именно повышение уровня альбуминов у больных атопическим дерматитом собак в процессе лечения подтверждает метаболическую и ранозаживляющую эффективность аргинина, его влияние на торможение воспалительного процесса.

3.3 Гистологическое исследование кожи собак, больных атопическим дерматитом, принимающих пероральную форму аргинина

С целью определения лечебной эффективности и влияния аргинина на структуры кожи были сформированы 3 группы больных животных.

Объектами исследования стали 12 собак с установленным диагнозом атопический дерматит. Клинически все животные имели характерные кожные поражения, представленные эритемами, эксфолиациями, лихенификацией, алопециями в области морды, дистальных отделов конечностей, паховой зоны. Больных собак разделили на 3 группы, по четыре особи в каждой: группа, получающая терапию циклоспорином, группа, получающая циклоспорин и аргинин в составе модифицированного метода лечения, и контрольная группа.

Животным первой группы применяли циклоспорин («Экорал») в дозировке 5 мг на 1 кг веса 1 раз в сутки в течение 24 недель. Животные второй группы (n=20) получали модифицированный метод лечения, включавший в себя прием аргинина торгового наименования L-Аргинин® (NOW Foods, Bloomingdale, IL 60108 U.S.A.) в суточной дозе 200 мг на 1 кг массы тела, наряду с иммуносупрессивной терапией циклоспорином (5 мг на 1 кг массы тела) весь период лечения (24 недели). Третья группа (контрольная) не получала какой-либо оральной противовоспалительной терапии, а также местных средств, содержащих глюкокортикостероиды, антибиотики и противогрибковые препараты для облегчения симптомов болезни.

Всем животным на 24 неделе исследования однократно провели взятие гистообразцов кожи методом панч-биопсии с использованием специализированных систем для биопсии кожи (DERMO PUNCH). Гистологические образцы были получены из области паховой кожной складки, без применения внутрикожного введения местноанестезирующих препаратов. На 24 неделе терапии у собак первой группы было достоверно отмечено снижение степени зуда (на 80%), животные не демонстрировали признаков самотравматизации, а при клиническом осмотре у собак данной группы наблюдали гиперпигментацию в местах хронического воспаления (уши, межпальцевые пространства) и себорею на дорсальной поверхности туловища. В гистологических образцах кожи отметили следующие изменения: общая гипоплазия эпидермиса, гипоплазия желез, наблюдали также, что придатки фолликулов окружены небольшим количеством лимфоцитов, плазмочитов, нейтрофилов и эозинофилов.

У животных второй группы при визуальном осмотре отметили отсутствие зуда и первичных поражений кожи (гиперемия, эксфолиация, себорея), ассоциированных с ним. В гистообразцах отмечали легкую гипоплазию верхних слоев эпидермиса, единичные лимфоциты в области придатков волосяных фолликулов. Гиперпигментации, которая сохранилась у собак первой группы, не наблюдали.

На 24 неделе терапии у животных интактной группы при клиническом осмотре отметили сохранение степени зуда, они продолжали разлизывать и выкусывать доступные пораженные области кожи. У собак данной группы наблюдали эксфолиацию, алопеции, эритемы, лихенификацию и гиперпигментацию, себорею в следующих областях: морда, подмышечные области, пах, межпальцевые промежутки, вентральная часть ушной раковины. Помимо клинических проявлений зуда, были выявлены осложнения первичных поражений кожи вторичными бактериальными и грибковыми инфекциями. У животных этой группы отмечены следующие изменения в гистологических образцах кожи: общая гиперплазия эпидермиса, гиперплазия желез, акантоз и пигментация базального слоя, фиброз дермы, гиперплазия волосяных фолликулов, инфильтрация поверхностных участков эпидермиса лимфоцитами, нейтрофилами, плазматическими, эозинофилами.

В результате проведенного нами исследования, при клиническом осмотре собаки первой группы продемонстрировали достоверное снижение степени зуда на 80%, их кожные паттерны разрешились также на 80%, визуально сохранилась гиперпигментация в местах хронического воспаления и легкая себорея в области дорсальной поверхности туловища.

У собак второй группы в результате проведенного лечения отметили достоверное снижение степени зуда на 95–98%. По результатам проведенного клинического осмотра не выявили изменений кожного покрова у собак данной группы, в том числе не обнаружили гиперпигментацию в местах хронического воспаления, которую отмечали у собак первой и интактной групп.

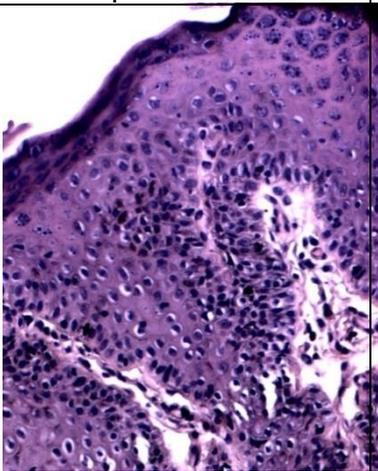
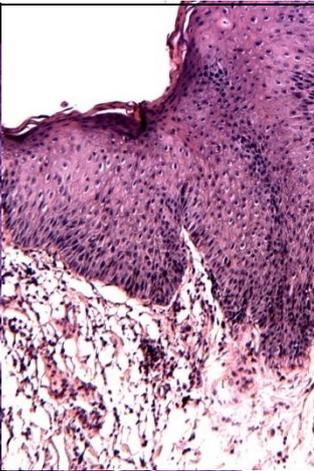
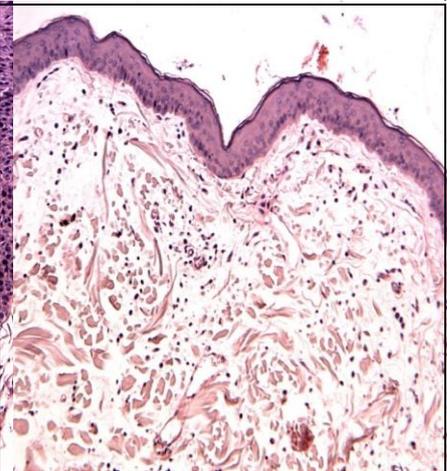
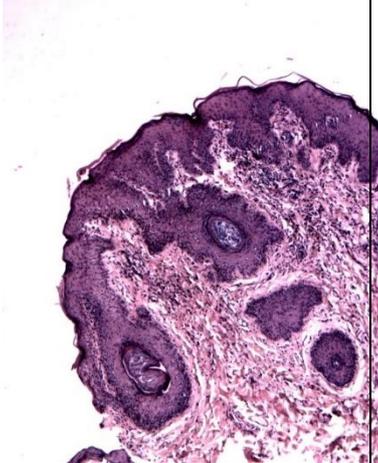
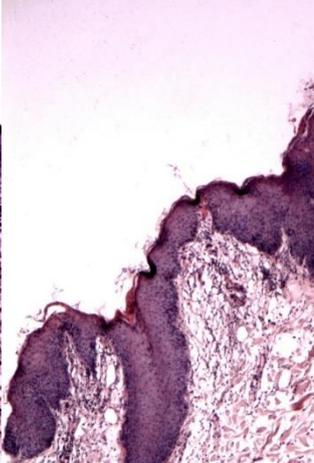
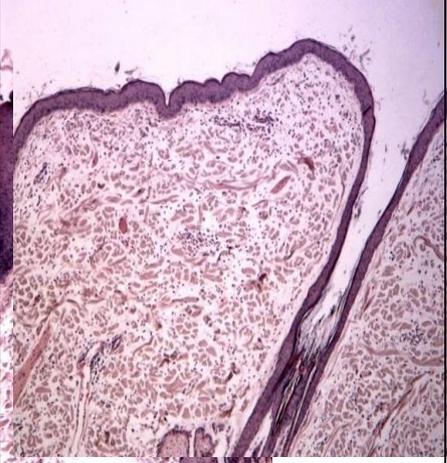
У собак интактной группы при клиническом осмотре не отметили снижения степени зуда. При осмотре кожного покрова отметили эксфолиацию, алопеции, эритемы, лихенификацию и гиперпигментацию. Помимо первичных изменений, отметили контаминацию вторичной микрофлорой пораженных областей.

Проведенные исследования гистобиоптатов кожи всех собак, участвующих в исследовании, позволили нам выявить изменения, происходящие в коже в процессе лечения. Так, изменения обнаружили в поверхностных слоях эпидермиса, в дерме, в базальном слое и в придатках кожи. В результате лечения у собак первой группы при анализе гистобиоптатов отметили легкую общую гипоплазию эпидермиса и желез, инфильтрацию дермы клетками воспаления.

По результатам гистологического исследования панч-биоптатов кожи собак второй группы были выявлены: легкая гипоплазия придатков кожи и верхних слоев эпидермиса, незначительная лимфоцитарная инфильтрация дермы.

Микроскопическое исследование гистологических изменений в коже собак участвующих в исследовании обобщено и отражено в таблице 5.

**Таблица 5 – Параметры гистологии кожи собак,
участвующих в исследовании**

	Интактный контроль	Первая группа (циклоспорин)	Вторая группа (циклоспорин+аргинин)
Гистологическая картина (микроскопическое исследование)	Гиперплазия эпидермиса; гиперплазия желез; акантоз и пигментация базального слоя; фиброз дермы; гиперплазия волосяных фолликул; инфильтрация дермы и поверхностных слоев эпидермиса лимфоцитами, плазмócитами, нейтрофилами, эозинофилами.	Гипоплазия эпидермиса; гипоплазия желез; инфильтрация дермы лимфоцитами, плазмócитами, нейтрофилами, эозинофилами.	Эпидермис нормального строения или легкая гипоплазия верхних слоев эпидермиса; дерма незначительно инфильтрирована лимфоцитами.
Фото микропрепаратов			
			

У собак интактной группы в гистологической картине кожи отмечены следующие изменения: общая гиперплазия эпидермиса, гиперплазия желез,

акантоз и пигментация базального слоя, фиброз дермы, гиперплазия волосяных фолликул, инфильтрация поверхностных участков эпидермиса лимфоцитами, нейтрофилами, плазмócитами, эозинофилами.

Полученные результаты говорят об эффективности аргинина в составе комплексной терапии атопического дерматита собак, о чем свидетельствуют качественные изменения в гистологии кожи и результаты клинического наблюдения за собаками в период исследования. Нами отмечено, что применение аргинина, как источника выработки эндогенного оксида азота, в нашей схеме лечения атопического дерматита собак способствовало нормализации строения кожного покрова больных животных. Результаты проведенного нами гистологического исследования указывают на положительный эффект воздействия аргинина на такие структуры кожи, как роговой слой, дерма и придатки. По нашему мнению, терапевтический эффект обусловлен влиянием метаболитов оксида азота на микроциркуляторное русло кожи, взаимодействие его с макрофагами, кератиноцитами, фибробластами, клетками воспаления.

3.4 Применение пероральной формы аргинина

Для выявления признаков атопического дерматита у собак обращают внимание на ведущий симптом, а именно зуд. В основу работы положены результаты обследования 40 собак с хроническим течением атопического дерматита в стадии обострения различного пола, возраста и породы. Критерии отбора пациентов включали наличие хронической формы атопического дерматита в стадии обострения, возраст от 6 месяцев до 9 лет, наличие не менее 2 рецидивов в год. Пациенты были разделены на две группы, тождественные по усредненным показателям возраста, пола и течения заболевания.

Первая контрольная группа, состоявшая из 20 собак, получала традиционную терапию, рекомендованную Международным Комитетом по аллергическим заболеваниям животных (ICADA) 2015 г., включавшую в себя прием циклоспорина в стандартной дозировке 5 мг на 1 кг массы тела 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составила 60 дней.

Вторая опытная группа (n=20), получала модифицированный метод лечения, включавший в себя прием аргинина торгового наименования L-Аргинин® (NOW Foods, Bloomington, IL 60108 U.S.A.) в суточной дозе 200 мг на 1 кг массы тела, наряду со стандартной иммуносупрессивной терапией циклоспорином (5 мг на 1 кг массы тела) весь период лечения (60 дней).

У животных, выбранных для исследования (n=40), уровень зуда при первичном обращении равнялся $8,26 \pm 0,146$ баллам, а индекс CADESI – $163,17 \pm 1,04$.

На 30-й день лечения у животных первой группы (n=20), получавших циклоспорин в дозе 5 мг на 1 кг массы тела, выявлен средний балл кожного зуда $8,37 \pm 0,134$ по шкале PVAS. Изменения кожи, такие как эритема, эксфолиация, лихенификация и пигментация, сохранялись, а средний балл по шкале CADESI составил $158,6 \pm 1,204$.

У больных второй группы, получавших курс экспериментального лечения по схеме, включавшей аргинин и циклоспорин, улучшение состояния кожи было значимым: средний балл зуда к 30 дню равнялся $3,15 \pm 0,4$. На 30 день терапии у 70% (n=14) подопытных данной группы разрешились эксфолиация и эритемы в местах хронического воспаления, у 50% (n=10) больных собак опытной группы участки кожи с хронической гиперпигментацией приобрели нормальную пигментацию, а у 20% (n=4) животных области с хронической лихенификацией приобрели вид нормальной, неизменной кожи, средний балл по шкале CADESI составил $77,95 \pm 2,93$. Отмечено, что после одного месяца лечения вторая группа уже опережала первую группу на 62,37% по темпам восстановления по индексу CADESI.

На 60-й день лечения клинические симптомы у собак первой группы были описаны следующим образом: средний балл зуда составил $3,8 \pm 0,28$, средний балл CADESI – $75,65 \pm 1,92$. Такие симптомы, как раздражение и эритема, исчезли у 95% (n=19) субъектов, а такие симптомы, как лихенификация и гиперпигментация, исчезли у 50% (n=10) испытуемых.

На 60-й день лечения при обследовании собак второй группы достоверно выявлены статистически значимые улучшения у этих больных. Таким образом, средний балл зуда составил $1,7 \pm 0,25$, а средний балл CADESI – $19,9 \pm 0,74$. У 100% (n=20) субъектов наблюдалось облегчение таких симптомов, как раздражение и эритема, и у 80% (n=16) таких симптомов, как лихенификация и гиперпигментация.

Так, к концу курса терапии значение показателей шкалы CADESI во второй группе снизилось на 87,8%, в то время как в первой группе этот показатель снизился на 53,6%. Также показатели зуда по шкале PVAS во второй группе стали меньше на 79,41%, тогда как в первой группе на 53,99%. Эти результаты качественно подтверждают влияние аргинина на скорость выздоровления, и регенерацию кожных покровов. Введение аргинина в схему комплексной терапии атопического дерматита собак в два раза сокращает сроки выздоровления и тем самым повышает эффективность лечения данного заболевания.

Изменения показателей индекса CADESI, в частности лихенизации и гиперпигментации, свидетельствующих о хронизации кожного процесса и крайне тяжело поддающихся терапии в обычных условиях, демонстрируют заметный регресс при включении аргинина в схему стандартной терапии (табл. 6).

Таблица 6 – Изменение индекса CADESI и уровня зуда PVAS у контрольной и опытной группы на 30 и 60 день лечения

Показатели	0 сутки	30 сутки		60 сутки	
	Первая и вторая группа, первичное обращение	Первая группа	Вторая группа	Первая группа	Вторая группа
PVAS, баллы	8,26±0,146	8,37±0,134	3,15±0,4	3,8±0,28**	1,7±0,25***
CADESI, баллы	163,17±1,04	158,6±1,204	77,95±2,93	75,65±1,92**	19,9±0,74***

Примечание: ** ($p \leq 0,01$); *** ($p \leq 0,001$) – уровень статистической значимости в сравнении с аналогичным параметром на начало эксперимента (Т-критерий Стьюдента для зависимых выборок).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан комплексный метод лечения атопического дерматита собак с применением аргинина: обоснован прием комбинации препаратов – аргинина торгового наименования L-Аргинин® (NOW Foods, Bloomingdale, IL 60108 U.S.A.) в суточной дозе 200 мг на 1 кг массы тела, циклоспорина торгового наименования Экорал® (Equoral) в дозе 5 мг на 1 кг массы тела в сутки.

2. Сравнительно изучено и доказано положительное влияние аргинина на белковые фракции сыворотки крови больных собак, такие как общий белок, альбумин и глобулин, а также на течение воспалительного процесса в коже. Проведено исследование между тремя группами собак: первая группа получала терапию циклоспорином, вторая получала комбинированную терапию аргинином и циклоспорином, третья группа не получала никакой местной или системной терапии. Лечение проводили 60 дней. Исследование интересующих показателей крови проводили на 0, 30 и 60 сутки лечения, так же отмечая качество кожного покрова исследуемых животных. На момент начала исследования во всех группах отмечались гипоальбуминемия и гипопроteinемия, связанные с обострением воспаления кожных покровов. В результате исследования достоверно отмечено повышение усредненного уровня альбумина на 75,48% во второй группе, по сравнению с первой и третьей, также отмечено лучшее качество кожных покровов данной группы. Данные заключения позволяют утверждать, что дополнительное введение аминокислоты аргинин позитивно влияет на нарушенный белковый обмен у данной группы пациентов, а также на течение воспалительного процесса.

3. Установлено влияние дополнительного приема препаратов аргинина на гистоструктуры кожи. Нами было проведено сравнительное

гистологическое исследование между тремя группами собак спустя 24 недели лечения: группой интактного контроля; группой, в лечении которой применяли циклоспорин; и группой, в лечении которой применяли циклоспорин и аргинин. Выявлено, что в группе, в которой применяли циклоспорин и аргинин, отсутствуют такие хронические изменения, как гиперплазия эпидермиса, гиперплазия / гипоплазия желез, акантоз и пигментация базального слоя, фиброз дермы, гиперплазия / гипоплазия волосяных фолликулов и обильная инфильтрация клетками воспаления, тогда как в группе интактного контроля и группе, принимающей циклоспорин, эти изменения превалируют. Данные гистологического исследования доказывают положительное влияние аргинина на такие структуры кожи, как роговой слой, волосяные фолликулы, сальные и потовые железы, дерму.

4. Рассчитаны и проанализированы индексы PVAS и CADESI, с их помощью установлено влияние пероральных препаратов аргинина на клинический статус собак, страдающих атопическим дерматитом, скорость их выздоровления, степень зуда, интенсивность и распространенность кожных поражений. Проведено сравнительное исследование между двумя группами собак: группы, получающей циклоспорин в монорежиме, и группы, принимающей циклоспорин в комбинации с аргинином. На 60-е сутки от начала лечения было отмечено, что в группе с комбинированным лечением средний уровень зуда PVAS составил 2 балла, тогда как в группе монотерапии данный показатель составил 4,5 балла. Степень интенсивности и распространенности кожных поражений CADESI в группе комбинированной терапии равнялась 20,5 баллам, тогда как в группе монотерапии – 80 баллам. Таким образом, полученные данные говорят о том, что применение аргинина в лечении атопического дерматита собак ускоряет процесс выздоровления примерно в 2 раза, что критически важно для пациентов этой группы, в условиях применения серьезных фармакопрепаратов, вроде циклоспорина.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Применение аргинина в комплексной терапии атопического дерматита в суточной дозировке 200 мг на 1 кг массы тела является эффективным способом сократить сроки выздоровления больных собак. Для терапии рекомендован курс приема препаратов аргинина в суточной дозировке 200 мг на 1 кг массы тела сроком от 2-х месяцев.

2. Применение аргинина в комплексной терапии атопического дерматита позволяет снизить уровень зуда и распространенность кожных поражений у больных собак.

3. Применение аргинина в комплексной терапии атопического дерматита достоверно демонстрирует повышения уровня альбумина сыворотки крови в процессе лечения в среднем на 75,48% и способствует регенерации кожного покрова.

4. Результаты могут быть использованы при проведении научных исследований, в учебном процессе при подготовке студентов по специальности «Ветеринария», повышении квалификации по диагностике и терапии животных с дерматологическими патологиями, а также при составлении учебных и справочных пособий по ветеринарной дерматологии.

5. Перспективы дальнейшей разработки темы исследования мы видим в детальном изучении влияния донации аргинина на такие показатели, как ТЭПВ (трансэпидермальная потеря воды) – известно, что ТЭПВ повышена у атопичных собак; ТЭЭС (трансэпителиальное электрическое сопротивление) – известно, что ТЭЭС монослоя кератиноцитов атопичных собак ниже, чем ТЭЭС здоровых животных. Также интересным направлением для исследования является оценка влияния аргинина на уровни ИЛ-31 и ИЛ-34, известно, что концентрация данных интерлейкинов в сыворотке крови собак при атопии повышена по сравнению с контрольными.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, В КОТОРЫХ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ

1. **Кудинова С.А., Луцай В.И., Концевая С.Ю.** Мезотерапевтическое введение аргинина и тонкоигольная стимуляция при лечении алопеции невоспалительного характера // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2019. – № 2 (42). – С. 48–52.

2. **Кудинова С.А., Луцай В.И., Концевая С.Ю.** Гистологическая оценка эффективности метода лечения собак с атопическим дерматитом // Иппология и ветеринария. – 2021. – № 1 (39). – С. 204–212.

3. **Кудинова С.А., Луцай В.И., Концевая С.Ю.** Влияние введения аргинина на показатели белкового обмена и клинический статус больных собак в схему комплексной терапии атопического дерматита // Иппология и ветеринария. – 2021. – № 3 (41). – С. 213–224.

4. **Кудинова С.А., Луцай В.И., Концевая С.Ю.** Способ лечения малассезиозного отита наружного слухового прохода с атопическим дерматитом у собак // Иппология и ветеринария. – 2021. – № 3 (41). – С. 225–233.

5. **Кудинова С.А., Луцай В.И., Концевая С.Ю.** Актуальные методы лечения атопического дерматита собак // Иппология и ветеринария. – 2022. – № 4 (46). – С. 192–204.