

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования**
«РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Кудинова Светлана Алексеевна

Применение аргинина в лечении атопического дерматита собак

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
доктор ветеринарных наук
Луцай Владимир Иванович

Москва – 2024

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Этиология и патогенез атопического дерматита собак	12
1.2 Роль кожи как органа иммунной защиты	15
1.3 Дифференциальная диагностика	20
1.3.1 Этап 1 – Исключение или подтверждение аллергической реакции на слюну блох.....	21
1.3.2 Этап 2 – Исключение или подтверждение наличия иных эктопаразитов.....	22
1.3.3 Этап 3 – Оценка стафилококковой инфекции и чрезмерного роста <i>Malassezia</i>	23
1.3.4 Этап 4 – Оценка кожной неблагоприятной пищевой реакции (CAFR) ...	24
1.4. НАСЛЕДУЕМОСТЬ.....	25
1.5 ДЕФЕКТЫ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА.....	27
1.6 АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	28
1.7 МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗУДА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ.....	29
1.7.1 Препараты с доказанной эффективностью	29
1.7.2 Препараты с ограниченной эффективностью	35
1.8 ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АРГИНИНА В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	43
2.1 МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	43
2.2 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	44
2.2.1 Оценка зуда с помощью визуальной аналоговой шкалы (Pruritus Visual Analogue Scale – PVAS).....	47
2.2.2 Оценка степени тяжести кожных поражений с помощью индекса CADESI (Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index)	48
2.2.3 Отоскопическое исследование наружного слухового прохода	49
2.2.4 Глубокий и поверхностный соскобы кожи	49
2.2.5 Венепункция	49
2.2.6 Цитологическое исследование	50
2.2.7 Панч-биопсия	50
2.2.8 Гистологическое исследование	51
2.3 МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ.....	53
2.3.1 Определение влияние перорального введения аргинина на биохимические показатели и клинический статус больных собак в схему комплексной терапии атопического дерматита.....	53

2.3.2 Гистологическая оценка эффективности метода лечения собак с атопическим дерматитом, включающего пероральный прием аргинина	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	57
3.1 Клиническое обследование собак с установленным диагнозом атопический дерматит	57
3.2 Биохимическое и клиническое исследование крови собак больных атопическим дерматитом, принимающих пероральную форму аргинина...	67
3.3 Гистологическое исследование кожи собак, больных атопическим дерматитом, принимающих пероральную форму аргинина.....	73
3.4 Применение пероральной формы аргинина	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	89

Введение

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 дискутабельными 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; Fernandes B. et al., 2023; Barroso C. D. N. et al., 2023) доля дерматологических пациентов – это 20-25% от всех случаев обращений владельцев собак в ветеринарные госпитали. Болезни кожи у мелких домашних животных приводят к весомому экономическому ущербу для владельцев, к заметному снижению качества жизни домашних питомцев.

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. Многие авторы полагают, что контакт антигена, способного вызывать иммунный ответ у эпидермиса, приводит к окклюзии его внутриэпидермальными

макрофагами и последующей демонстрации аллергена Т-клеткам [1, 11]. Было выявлено у людей, и у собак предполагается, что существует несоблюдение соотношения между задержкой гиперчувствительности, активацией макрофагов, опсонированием и антителозависимыми клетками, опосредующими выработку антител, фиксирующих комплемент, и цитотоксичностью. Увеличенные Т2-хелперные клетки индуцируют избыточную выработку клетками иммуноглобулинов. Кроме того, существуют и другие нарушения клеточно-опосредованного иммунитета. Такая миграция клеток приводит к последовательному высвобождению воспалительных веществ и субстанций зудя наряду с высвобождением из тучных клеток и базофилов других медиаторов воспаления благодаря комбинации антигенспецифических иммуноглобулинов и аллергенов [79, 170].

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), BMC 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 [175, 153, 150, 18, 23].

В гуманной медицине снижение уровня NO_2^- 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 L-аргинина при АД нуждаются в коррекции с использованием антиоксидантов и доноров NO [20, 27, 45, 46, 66]. В научных работах и исследованиях мы не идентифицировали сведения о применении оксида азота 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 атопического 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 атопического дерматита собак с одновременным акцентом на безопасность лечения и поиск эффективных средств терапии посвящены работы многих авторов (Arcique M.A., Bajwa 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 атопического дерматита собак. Исходя из вышесказанного, исследование этого экономически доступного, биологически безопасного и потенциально полезного в лечении препарата является весьма актуальным для ветеринарной дерматологии.

Научная гипотеза исследования строится на предположении, что пероральное введение аргинина больным собакам будет качественно повышать эффективность комплексной терапии при атопическом дерматите собак и позволит сократить время лечения.

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

Задачи исследования:

1. Разработать комплексный метод лечения атопического дерматита собак с применением аргинина;
2. Сравнить динамику биохимических показателей сыворотки крови у больных атопическим дерматитом собак, принимающих аргинин в составе комплексного лечения;
3. Установить различия в патоморфологических изменениях кожных биоптатов собак больных атопическим 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 выздоровление у 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».

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» города Раменское. 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.

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.

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 работы. 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.).

Личный вклад автора. Диссертация является плодом исследований автора с 2018 года. Диссертантом самостоятельно поставлена цель и определены задачи исследования, проанализирована отечественная и зарубежная литература по теме диссертации. Освоены и применены как классические, так и современные методы лечения атопического дерматита у собак, проведен ряд биохимических и морфологических исследований, проведена статистическая обработка полученных цифровых данных и подготовлен наглядный материал. Личный вклад соискателя при выполнении диссертации составляет более 90%.

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

Публикации в журналах перечня ВАК РФ:

1. Кудинова, С.А. Мезотерапевтическое введение аргинина и тонкоигольная стимуляция при лечении алопеции невоспалительного характера (в эксперименте) / С.А. Кудинова, В.И. Луцай, С.Ю. Концевая // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2019. – № 2(42). – С. 48–52.
2. Кудинова, С.А. Гистологическая оценка эффективности метода лечения собак с атопическим дерматитом / С.А. Кудинова, В.И. Луцай, С.Ю. Концевая // Иппология и ветеринария – 2021. – №1 (39). – С. 204–212.
3. Кудинова, С.А. Влияние введения аргинина на показатели белкового обмена и клинический статус больных собак в схему комплексной терапии

- атопического дерматита / С.А. Кудинова, В.И. Луцай, С.Ю. Концевая // Иппология и ветеринария – 2021. – №3 (41). – С. 213–224.
4. Кудинова, С.А. Способ лечения малассезиозного отита наружного слухового прохода с атопическим дерматитом у собак / С.А. Кудинова, В.И. Луцай, С.Ю. Концевая // Иппология и ветеринария – 2021. – №3 (41). – С. 225–233.
 5. Кудинова, С.А. Актуальные методы лечения атопического дерматита собак / С.А. Кудинова, В.И. Луцай, С.Ю. Концевая // Иппология и ветеринария. – 2022. – № 4(46). – С. 192–204.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 110 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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиология и патогенез атопического дерматита собак

Атопический дерматит собак – наиболее распространенное проявление атопии. Атопия – это генетическая предрасположенность к развитию реакций гиперчувствительности 1 типа (IgE-опосредованные реакции) на аллергены окружающей среды. У собак встречаются атопические риниты и конъюнктивиты, которые также являются следствием гиперчувствительности к аллергенам окружающей среды [103]. Чаще всего у собак при атопическом дерматите возникает аллерген-специфический IgE-опосредованный иммунный ответ, однако в некоторых случаях могут развиваться клинические признаки, сходные с таковыми при атопическом дерматите, но без участия иммуноглобулинов класса E. В настоящий момент причина данного явления не до конца ясна. В таких ситуациях применяется термин «дерматит, подобный атопическому». Более того, у некоторых пациентов наблюдаются поражения барьерной функции кожи и иммунный ответ. Таким образом, в настоящий момент под атопией понимается клинический синдром, а не конкретное заболевание, поскольку причины проявления клинических признаков могут быть разными. Ранее было принято несколько иное определение атопического дерматита – как заболевания, возникающего вследствие реакции гиперчувствительности на аллергены окружающей среды [67, 80, 114].

В соответствии с пороговым принципом аллергии зуд вследствие нескольких конкурентных заболеваний кожи может суммироваться. Причины, которые могут усугубить течение атопического дерматита у собак, часто называются факторами обострения. Например, если у собаки с атопическим дерматитом развилась вторичная пиодерма, а также есть аллергия на компоненты слюны блохи, зуд появляется вследствие совместного действия этих факторов. Именно поэтому при

лечении АД очень важно минимизировать зуд, порождаемый действием параллельных причин заболеваний кожи.

Долгое время считалось, что при АД аллергены попадают в организм животного ингаляционным путем, но в настоящий момент очевидно, что сенсibilизация может происходить и через кожу.

Презентация специфических аллергенов Т-клетками клеткам Лангерганса приводит к избирательной активации Т-хелперов типа 2 (Th-2), которые выделяют цитокины, ответственные за выработку аллерген-специфических иммуноглобулинов класса E (IgE). Эти иммуноглобулины связываются с рецепторами на поверхности базофилов крови и тканевых тучных клеток. Перекрестное связывание IgE с антигеном на поверхности клеток индуцирует их дегрануляцию, что приводит к выпуску медиаторов воспаления. В гранулах тучных клеток и базофилов содержатся такие медиаторы воспаления, как гистамин, гепарин, протеолитические ферменты. Другие медиаторы воспаления, например простагландины и лейкотриены, вырабатываются и высвобождаются после дегрануляции клеток. Кроме того, активация Т-хелперов (Th-2) приводит к выбросу интерлейкина-31 (IL-31), медиатора-пруритогена [90]. Зуд вызывает у животного желание почесать беспокоящий участок, что приводит к появлению вторичных поражений кожи вследствие травматизации. К типичным вторичным поражениям кожи относятся экскориация, алопеция и лихенификация.

У собак с АД снижена барьерная функция кожи. Является это причиной или следствием дерматита, видимо, зависит от конкретного пациента; аналогичная картина наблюдается у людей. Снижение барьерной функции кожи облегчает проникновение аллергенов и дальнейшую колонизацию кожи микроорганизмами [159, 143].

Четкая породная предрасположенность и некоторые племенные опыты наводят на мысль, что атопический дерматит – наследственное заболевание.

Итого, атопический дерматит собак – генетический клинический синдром, который включает разнообразные механизмы и может иметь ряд провоцирующих факторов. Развитие клинического заболевания – результат генетических факторов

и условий окружающей среды, которые определяют возникающую иммунологическую реакцию. Клинические симптомы становятся очевидными после достижения порога воспалительной реакции. Нарушение кожного барьера играет роль, способствуя дисбиозу кожи и усиленному проникновению аллергенов. Кератиноциты определяют ответ дендритных клеток и последующий лимфоцитарный ответ.

Становится все яснее, что АД собак – это клинический синдром, а не одиночное заболевание. То, что раньше считалось простой гиперчувствительностью I типа на вдыхаемые аллергены окружающей среды, в настоящее время рассматривается как многофакторный и сложный воспалительный синдром, который может быть или не быть связан с демонстрируемой аллергической реакцией, и что кожа является главным путем контакта с аллергеном. Обнаружение того, что АД собак не является простой реакцией гиперчувствительности к аллергенам окружающей среды, существенно осложнило наше понимание этой болезни. Под этим общим термином мы теперь понимаем собак с атопией, провоцирующие факторы которой могут включать пищевые продукты, и собак, у которых не удается обнаружить очевидной реакции в форме выработки аллерген-специфических иммуноглобулинов IgE. По мере углубления нашего понимания АД нам стала известна роль дисфункции кожного барьера, а также сложная и жизненно необходимая роль кератиноцитов в управлении иммунным ответом [146].

Кератиноциты, которые когда-то считались скорее «инертной физической оболочкой», в настоящее время понимаются как источники ключевых сигналов, способных сильно влиять на тип иммунного ответа, возникающего при контакте кожи с аллергенами. Цитокины кератиноцитов определяют, каким образом дендритные клетки обрабатывают антигены, и тип лимфоцитарной реакции, развивающейся в результате такого взаимодействия. Таким образом, цитокины и хемокины, образуемые кератиноцитами (хемокин, регулируемый тимусом и активацией (TARC), ИЛ-33, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP)), близко рассматривались в качестве потенциальных терапевтических мишеней,

хотя четкие доказательства, какой из них является оптимальным, по-прежнему отсутствуют. В результате нарушения кожного барьера индивиды с атопией подвергаются повышенному воздействию аллергенов из окружающей среды и по-разному реагируют на них, по сравнению со здоровыми особями. Это, в свою очередь, определяет микрофлору кожи. Понятно, что все эти факторы, от изменений кожного барьера до иммунного ответа и микробиома, взаимосвязаны, поэтому сложно точно определить начальное событие, инициировавшее каскад [169].

Таким образом, лечение должно быть направлено на разные области одновременно, чтобы скорректировать или снизить отрицательные последствия чрезмерной самоподдерживающейся воспалительной реакции.

1.2 Роль кожи как органа иммунной защиты

Кожа – это орган с множеством функций, где происходят важные воспалительные и иммунологические процессы. Целостность кожного барьера необходима для того, чтобы он выполнял свои функции. Неповрежденный кожный барьер требует не только физиологического процесса кератинизации, но и нормальной кожной микробной флоры. Любое изменение в пролиферации и дифференцировке кератиноцитов влечет за собой нарушение кожного барьера и запуск воспалительных и иммунологических процессов в ответ на агрессию внешних патогенов. Кроме того, в коже есть несколько специализированных иммунных клеток (клетки Лангерганса, Т-регуляторные клетки, Т-хелперы), которые поддерживают баланс между провоспалительными и противовоспалительными процессами на этом уровне. Нарушение иммунного гомеостаза вызывает воспаление и аллергическую реакцию кожи. Атопический дерматит – это воспалительное заболевание кожи, характеризующееся нарушением механизмов формирования кожного барьера [125, 126].

Кожа, которая участвует и в гидроэлектrolитном балансе, ограничивая потерю воды, является самым большим органом тела животного и является общим

защитным барьером от внешних агрессивных субстанций, но эта защита также включает в себя важные иммунологические функции. Таким образом, защита от внешних агентов, обеспечиваемая покровом, также включает активную и интегрированную часть иммунной системы, которая присутствует здесь. Структурная и функциональная целостность кожи являются обязательными условиями для того, чтобы она могла выполнять свои многочисленные функции.

Эпидермис, самый поверхностный слой кожи, является кожным компартментом, обеспечивающим барьерную функцию. Эпидермис действует как три линии защиты: физический барьер, который ограничивает механическую агрессию и проникновение патогенов; химический барьер, включающий противомикробную роль; барьер против потери воды и электролитов.

Кератиноциты играют важную роль в формировании и поддержании барьерной функции кожи. Эти клетки проникают во все слои эпидермиса. В процессе пролиферации и дифференцировки в ороговевшем слое они превращаются в корнеоциты, это процесс, который находится под строгим контролем цитокинов, вырабатываемых кератиноцитами и другими резидентными клетками кожи. Нарушение физиологического процесса дифференцировки кератиноцитов, вызванное нарушением экспрессии генов цитокинов, изменениями липидного состава мембраны кератиноцитов и дефектами десквамации корнеоцитов, приводит к изменению качества кожного барьера. Таким образом, увеличивая проницаемость этого барьера, в организм проникает ряд веществ / микроорганизмов, что способствует возникновению и увековечивает воспалительные процессы на этом уровне и запускает иммунологические реакции. Дефекты формирования кожного барьера наблюдаются при ряде воспалительных заболеваний кожи, таких как атопический дерматит, ихтиоз и крапивница [132].

На поверхности кожи также имеется множество комменсальных бактерий, которые образуют кожную микробиоту и играют важную роль в защите от вторжения патогенных микроорганизмов [54, 57, 71]. Кожа обладает мощным механизмом восстановления своей целостности после травм или агрессивного воздействия ультрафиолетового излучения. В этой функции восстановления также

участвуют иммунные клетки, присутствующие в коже. Кожный гомеостаз поддерживается постоянной координацией и связью между эпителиальными клетками и иммунными клетками в коже. Любое нарушение микробиоты кожи и / или механизма восстановления кожи приводит к воспалительным кожным процессам, дисбалансу между провоспалительными и противовоспалительными факторами и возникновению воспалительных и аллергических дерматологических заболеваний. Концепцию иммунной системы кожи можно рассматривать как сложную взаимосвязь между иммунными клетками, эпителиальными клетками и внешней средой.

Проведено несколько исследований, посвященных барьерной функции кожи и ультраструктуре при атопическом дерматите собак. Общеизвестно, что при этом заболевании существует некоторая форма дисфункции кожного барьера, хотя сложно определить, является ли этот дефект первичным, вторичным на фоне воспаления или сочетанием обоих факторов. Кроме того, барьерная функция кожи не изучалась у собак с другими воспалительными заболеваниями кожи и, таким образом, мы не можем сказать, насколько характерны обнаруженные нами изменения для атопического дерматита. Нет убедительных доказательств причинной роли дисфункции кожного барьера в фактическом развитии АД, хотя исследования *in vitro* с использованием атопических кератиноцитов показали, что поведение кератиноцитов здоровых и атопических собак отличается по росту и способности устанавливать соединения.

Многие из начальных исследований в ветеринарии были наблюдательными исследованиями связей. Связи – не то же самое, что причинная роль, и необходимо изучить, насколько нарушение кожного барьера само по себе является фактической причиной заболевания собак. В некоторой степени это применимо и к медицине, даже в случае филагтрина [49]. Мутации в этом белке считаются сильным фактором риска развития АД, однако их «причинная» роль по-прежнему остается предметом некоторых споров; у некоторых людей с АД не обнаружены мутации, а у некоторых с мутациями филагтрина не развивается болезнь. Оценка барьерной функции кожи

возможна *in vivo* неинвазивными способами, либо инвазивными методами, требующими биопсии кожи.

Измерение трансэпидермальных потерь воды (ТЭПВ) часто применяют в клинических исследованиях, так как это неинвазивный метод, однако его воспроизводимость сомнительна. В предварительном исследовании по оценке пяти разных методологий (увлажнение кожи, ТЭПВ, рН, способность кожи к всасыванию и покраснение) для оценки барьерной функции кожи у здоровых и атопических собак было установлено, что измерение рН кожи является наиболее надежной оценкой, тогда как измерение ТЭПВ наименее надежной. Эти данные согласуются с ранее опубликованным исследованием, в котором описана вариабельность измерений ТЭПВ. Действительно, сообщается, что корреляция между ТЭПВ и тяжестью клинических симптомов у собак с атопией различна и непостоянна. Из-за недостаточной надежности этот параметр сложно использовать для оценки влияния лечения на улучшение барьерной функции кожи. Интересно, что хотя у людей с атопией показана повышенная сухость кожи, в настоящее время у нас нет доказательств такого явления у собак. Изучение биоптатов информативно для наблюдения организации кожи и, в особенности, структуры липидных пластинок. Просвечивающая электронная микроскопия показала аномальную организацию липидных пластинок у собак с атопией даже в нормальных участках кожи, и после контакта с аллергеном и развитием клинических поражений, характерных для АД, происходит дальнейшее нарушение их структуры [143].

При атопии кожа на непораженных участках не эквивалентна нормальной в связи с неспецифической воспалительной реакцией низкой интенсивности или, возможно, некоторыми внутренними ультраструктурными различиями. Изменения липидов широко описаны у собак и заключаются в снижении количества свободных жирных кислот и церамидов. Как следствие этих различий, упаковка липидов и ультраструктура кожи меняются. При культивировании кератиноцитов, взятых из биоптатов кожи собак, на питательных средах наблюдаются различия в поведении кератиноцитов от здоровых и атопичных индивидов. Атопичные кератиноциты в культурах клеток склонны формировать изолированные «купола»

и имеют более неравномерную форму по сравнению с нормальными кератиноцитами, которые растут более плоско и соединяются друг с другом более равномерно. В настоящий момент неизвестно, играет ли такое поведение *in vitro* какую-либо роль в том, что мы наблюдаем при клиническом заболевании. Аномальная картина окрашивания филаггрина в культурах клеток может указывать на аномальную обработку этого белка. Это может влиять на форму и дифференциацию и объяснить, почему атопические кератиноциты по-иному растут в культуре. При выращивании кератиноцитов до образования сплошного слоя и оценке проницаемости монослоя между нормальными и атопическими кератиноцитами обнаруживаются различия в трансэпителиальном электрическом сопротивлении (ТЭЭС). Часто ТЭЭС используются в качестве меры проницаемости эпителия *in vitro*. Чем выше ТЭЭС, тем меньше проницаемость эпителиального слоя. ТЭЭС монослоя кератиноцитов собак с атопией ниже, чем кератиноцитов нормальных индивидов, что говорит о возможной повышенной проницаемости монослоя атопических клеток. Это может быть связано со сниженной экспрессией белков плотных контактов или морфологией самих атопичных кератиноцитов.

Таким образом, проблемы атопических кератиноцитов могут быть обусловлены чем-то, что нельзя доказать просто изменениями в количестве, а скорее неравномерной и непостоянной экспрессией. В противоположность исследованиям людей, у собак не выявлено четкой связи между мутациями или сниженной экспрессией филаггрина и АД. Повышение генной экспрессии филаггрина в коже при атопии и повышение экспрессии ферментов, ответственных за его метаболизм, описаны в образцах от собак с атопией, возможно, в результате того, что кожа компенсирует нарушенную барьерную функцию усиленной сухостью. У собак и людей описано два белка типа филаггрина со сходной локализацией в эпидермисе и, возможно, перекрывающимися функциями. Точное различие между функциями двух филаггринов на данный момент неизвестно. Важно отметить, что в некоторых из первых публикаций в ветеринарии фактически упоминается то, что сейчас известно, как филаггрин 2, а не филаггрин [56].

1.3 Дифференциальная диагностика

Чаще всего атопический дерматит необходимо дифференцировать от следующих заболеваний: поверхностная пиодерма, малассезиозный дерматит, саркоптоз, контактный дерматит, пищевой дерматоз, демодекоз, дерматофития [23, 29, 40, 80].

Атопический дерматит является диагнозом исключения. Прежде чем поставить данный диагноз необходимо исключить любые другие причины, которые могут приводить к зуду у пациента.

Рядом авторов были предложены так называемые «критерии клинической картины» для идентификации атопического дерматита собак. Такие гайдлайны включают в себя набор уникальных и специфических типов кожных поражений, ассоциируемых и описанных для атопического дерматита. На данный момент наиболее правильным подходом является исключение иных причин зуда у подозреваемого пациента, а не «набор» признаков.

Стоит подозревать гиперчувствительность к укусам эктопаразитов, в том числе блох, в каждой ситуации, особенно когда присутствует сезонность зуда [63, 68].

На современном этапе ветеринарной дерматологии главенствует поэтапный подход к каждой собаке с зудом. Используя данные анамнеза, клинического осмотра, диагностических тестов, результаты пробной терапии, врачи-клиницисты могут составить ряд дифференциальных диагнозов и в дальнейшем сузить ареал поисков до постановки точного диагноза.

Для исключения тех или иных дифференциальных диагнозов, требуются такие диагностические исследования, как вычесывание шерсти, выщипывание волос, поверхностные и глубокие соскобы кожи, цитограммы мазков-отпечатков с поражений кожи и содержимого слуховых проходов [53].

1.3.1 Этап 1 – Исключение или подтверждение аллергической реакции на слюну блох

Картина клинических признаков у собак с блошиной инвазией разнообразна, локализация кожных поражений и зуда, связанных с блошиным аллергическим дерматитом, чаще всего обнаруживается в пояснично-крестцовой зоне, области возле корня хвоста и внутренних поверхностях бедер. Реакция на слюну эктопаразитов у собак с данным заболеванием не зависит от количества эктопаразитов в окружающей среде – достаточно укусов единичных особей. Также хорошо известно, что многие атопические собаки страдают от параллельной гиперчувствительности к слюне блох – этот факт часто затрудняет диагностику атопического дерматита для клиницистов.

Необходимо проверять всех собак с зудом на наличие блох или фекалий блох при непосредственном осмотре или расчесывании шерсти (вычесывание фекалий блох или самих эктопаразитов). Если блох или их фекалии невозможно идентифицировать, следует начать эффективную программу борьбы с блохами, чтобы избежать реакции на слюну. Клиницисты должны помнить, что ни один из продуктов от компании против блох не является эффективным репеллентом и что куколки блох могут жить до 174 дней. В районах, эндемичных по блохам, рекомендуется последовательная профилактика из-за распространенности эктопаразитов. Также рекомендуется использовать быстродействующие системные инсектициды, поскольку они могут быть более эффективными для быстрого уменьшения зуда, чем другие местные средства от блох. Кроме того, все другие собаки и кошки в доме также должны проходить эффективную обработку от блох.

Как правило, назначают препараты, обладающие либо выраженным репеллентным эффектом, что помогает не допустить укус взрослой особи блохи, либо эффектом, регулирующим жизненный цикл блохи (ювеноиды). Препараты назначаются в форме спот-он с кратностью нанесения на поверхность кожи домашнего питомца 1 раз в 14 дней как минимум 3-4 раза. Также назначают усиленную обработку окружающей среды, включающую обработку полового

покрытия, плинтусов, лежаков, ковров, тоже с кратностью 1 р в 14 дней. Выбирают препараты, содержащие регуляторы жизненного цикла, синтетически полимеры, инсектициды и акарициды [68].

1.3.2 Этап 2 – Исключение или подтверждение наличия иных эктопаразитов

Помимо блох, другие эктопаразиты могут быть ассоциированы с зудом (клещи *Sarcoptes*, *Cheyletiella*, *Otodectes*, *Trombiculidae* и пр.) или могут быть идентифицированы как параллельные заболевание (например, демодекоз). Хотя множество этих паразитов выбирают уникальные участки тела, их бывает трудно клинически дифференцировать [60].

Перед исследованием аллергии предпринимают все усилия, чтобы исключить возможные эктопаразитарные заболевания кожи. Для сбора образцов используют комбинацию из различных методов отбора проб, таких как соскобы кожи, выщипывание шерсти, взятие мазков из ушей и отпечатков клейкой лентой. Для установки паразитов необходимо применять микроскопию с объективом (x4 или x10) и низкой освещенностью. Ниже описаны методы отбора проб, которые эффективно используются для выявления эктопаразитов:

Sarcoptes scabiei.: микроскопическое исследование множественных поверхностных соскобов кожи и, при наличии, сыворотки крови для серологического анализа (непрямой иммуноферментный анализ – ИФА). Клещи *Sarcoptes* иногда могут быть обнаружены при биопсии кожи и флотационном фекальном тесте.

Demodex spp.: микроскопическое исследование множественных глубоких соскобов кожи и отпечатков клейкой ленты «сдавленной» кожи и выщипывания волос. Обычно клещей легко обнаружить, если взять образцы из нескольких пораженных участков тела. Однако взятие проб инфицированных стоп или у пород с толстой кожей (например, у шарпеев) не всегда может быть эффективным – может потребоваться биопсия кожи [62].

Cheyletiella spp., *Trombicula spp.* (клещи) и вши: микроскопическое исследование вычесанной шерсти, отпечатков клейкой ленты и поверхностных соскобов кожи. *Cheyletiella spp.* и вши производят яйца, которые прикрепляются к волосяным стержням и могут быть идентифицированы с помощью трихоскопии.

Otodectes cynotis: микроскопическое исследование выделений наружного слухового прохода. Выделения часто выглядят темно-коричнево-черными и рассыпчатыми (как черный кофе), а клещи полупрозрачные, активные. Порой ушных клещей можно выявить при неглубоких соскобах кожи на нетипичных зонах тела.

Sarcoptes scabiei и *Cheyletiella spp.* обычно трудно найти. По этой причине для исключения этих паразитов может потребоваться ответ на пробное противопаразитарное лечение (например, селамектином, моксидектином, ивермектином, лайм сульфуром). Положительный педальный рефлекс обычно связан с саркоптозом и оправдывает пробную терапию. Особенно в свете того, что саркоптозные клещи способны вступать в перекрестную реакцию с клещами домашней пыли при тестовом исследовании на аллергию, крайне рекомендуется пробное лечение у пациентов со значительным зудом [160].

1.3.3 Этап 3 – Оценка стафилококковой инфекции и чрезмерного роста *Malassezia*

Микробные инфекции кожи, вызванные *Staphylococcus pseudintermedius* (SP), встречаются у собак с АД. Классические поражения поверхностной пиодермой, такие как папуло-пустулезная сыпь и эпидермальные воротнички, часто макроскопически видны, чтобы поставить окончательный диагноз только по внешнему виду. Однако первоначальный диагноз должен быть подтвержден исследованием цитологических образцов, окрашенных Diff-Quik® (или Лейкодиф), взятых с кожи с помощью мазков-отпечатков или отпечатков клейкой лентой. Образцы из проколотых пустул дают окончательные результаты, в то время как образцы из папул и эпидермальных воротничков менее полезные.

Стафилококковая пиодермия в большинстве случаев является сопутствующей проблемой, связанной с основными аллергиями, такими как атопия у собак, а также с другими расстройствами иммунной системы кожи и эндокринопатиями. Пиодермия часто вызывает повышение базового уровня или характера зуда. В этих случаях лечение пиодермии позволит уточнить, является ли первичное заболевание само по себе зудящим, и какова может быть его тяжесть и характеристика распространения. Вдобавок к классическим пиодермическим поражениям, у собак с АД может развиваться избыточный рост бактерий, который может осложнить другие типы поражений. Разумно брать образцы различных поражений, чтобы охарактеризовать степень бактериального поражения и соответствующим образом управлять инфекцией [22, 37, 57, 91].

Наиболее эффективным диагностическим тестом на дрожжеподобные грибки *Malassezia* является цитология поражений кожи, таких как кожные складки, лихенизированные участки и сальная себорея. *Malassezia* представляет собой почкующийся дрожжеподобный микроорганизм (диаметром 3–5 мкм) овальной, круглой или «кукольной» формы, что облегчает его идентификацию. В целом, в зависимости от наличия дрожжевой цитологии, клинические признаки указывают на чрезмерный рост дрожжей или инфекцию. Диагноз малассезиозного дерматита должен основываться на клинических и цитологических данных и подтверждаться посевом на питательные среды и затем ответом на противогрибковую терапию [35, 91, 133].

1.3.4 Этап 4 – Оценка кожной неблагоприятной пищевой реакции (CAFR)

Зуд, связанный с пищей, может быть вызван двумя различными механизмами: один представляет собой не иммунную реакцию (пищевая непереносимость), а другой – иммуноопосредованный, который включает IgE-опосредованную гиперчувствительность (пищевая аллергия). Поскольку реакции на пищевые компоненты могут клинически проявляться как атопический дерматит у собак или служить отягчающим фактором для атопического дерматита у собак,

собаки с САFR могут клинически не отличаться от собак с атопическим дерматитом. Желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея, рвота, тенезмы, жидкий стул, метеоризм и частые испражнения, часто наблюдаются при пищевой аллергии у собак. В любом случае АД у собак, демонстрирующих клинические признаки в течение года, САFR можно исключить только с помощью строгой элиминационной диеты, поскольку в настоящее время нет коммерчески доступных диагностических тестов с высокой точностью. Это особенно важно в исследованиях, оценивающих лекарства для лечения атопического дерматита у собак, поскольку атопический дерматит, вызванный пищей, как это наблюдается для кортикостероидов, может плохо реагировать на эти препараты. К сожалению, нет диет, которые доказали бы свою эффективность во всех случаях САFR. Поэтому в некоторых случаях, особенно при наличии желудочно-кишечных симптомов, может потребоваться несколько различных исследований элиминации с пищей, прежде чем будет достигнут адекватный контроль над клиническими симптомами. Элиминационная диета должна быть протестирована с использованием продуктов, ингредиенты которых собака никогда раньше не употребляла. [8, 65].

Если состояние улучшается, диету следует продолжать, чтобы определить, есть ли полный или частичный контроль над клиническими симптомами. Если собака не реагирует на коммерческую элиминационную диету, следует предпринять вторую попытку с домашней диетой. Пищевая аллергия подтверждается, если есть рецидив клинического заболевания при повторном провокационном введении первоначальной диеты с подозрительным по аллергической реакции белком [172, 151, 106].

1.4. Наследуемость

Опыт клинических наблюдений доказывает, что атопический дерматит часто встречается у определенных пород собак и в выделенных семейных линиях, что

дает основания предполагать, что имеет место генетическая предрасположенность при данном заболевании [103, 104, 156].

Ученые, которые проводили обследование лабораторных биглей, установили генетически опосредованный доминантный тип способности к производству повышенных значений IgE. Но увеличенные показатели IgE будут наблюдаться, только если собаки в возрастном диапазоне от 1 до 4 недель были сенсibilизированы вторично к исследуемым антигенам. В недавнем исследовании была осуществлена оценка 33 пометов вестхайленд уайт терьеров (в общей сложности 144 щенков) и выявлена значительная доля собак с атопическим дерматитом. Однако, статистически значимых доказательств генетической наследуемости не было предоставлено. Наследуемость 0,47 была выявлена у британских собак-поводырей, преимущественная доля которых состоит из метисов лабрадора и золотистого ретривера.

Цель ряда исследований состояла в изучении наследственной предрасположенности собак к атопическому дерматиту. В них было установлено, что основное значение при этой патологии имеет способ внедрения в организм аллергенов, хотя гены также принимают активное участие в развитии клинических симптомов болезни. Показано, что кластеры собак со значительной предрасположенностью к атопическому дерматиту можно создать путем активной сенсibilизации их малыми дозами аллергенов с раннего возраста. Далекое не у всех животных, подвергшихся этому эксперименту, были клинические симптомы заболевания, но, как отмечают Sousa & Marsella, всегда выявлялся повышенный уровень IgE.

Проведенные исследования (Mueller and Jackson in BSAVA Manual 2003, Prélaud 2005) показывают, что предрасположенными породами являются: американский стаффордширский терьер, немецкая овчарка, бостон-терьер, французский бульдог, боксер, бультерьер, английский бульдог, керн-терьер, мопс, кавалер-кинг-чарльз-спаниель, далматин, фокстерьер, голден ретривер, джек-расселл-терьер, лабрадор ретривер, лхасский апсо, шнауцер, шотландский терьер, сеттер, шар-пей, ши-тцу, вест-хайленд-уайт терьер.

1.5 Дефекты эпидермального барьера

Роговой слой кожи состоит из мертвых ороговевших кератиноцитов, окруженных межучточными липидами, которые выполняют функцию адекватного кожного барьера и обеспечивают защитную функцию кожи. Во многих исследованиях доказано нарушение барьерной функции кожи у людей с атопией. Интересно, что недавние исследования выявили мутацию снижения функции филаггрина у $\frac{1}{4}$ больных атопическим дерматитом, особенно при ранней манифестации симптомов, при высоких уровнях IgE и в серьезных клинически-тяжелых случаях. Имеется ряд подтверждений, что у атопичных собак могут иметься нарушения метаболического пути жирных кислот в коже. Одно из исследований продемонстрировало, что длина и полнота распределения фосфолипидов, гликолипидов, триглицеридов в роговом слое были ниже в коже собак-атопиков без клинических проявлений заболевания, в сравнении со здоровыми собаками. Кроме того, было установлено, что межклеточные липидные кластеры имеют много дефектов строения в роговом слое у собак с атопией. Как вывод, имеются доказательства наличия дефекта эпидермального барьера кожи у собак-атопиков [145, 143].

Проведенные Inman et al, с помощью ЭМ исследования межклеточных жировых субстанций в *stratum corneum* идентифицировали у больных атопией собак, в отличие от здоровых животных, липидные аномалии. Липидный слой был неоднородным и имел измененную структуру. Кроме того, при сравнении эпидермиса у здоровых и больных атопическим дерматитом собак (пробы брали из непораженных участков кожи) у последних выявили изменение толщины и целостности межклеточного липидного слоя. Обобщая эти исследования, можно сделать вывод, что эпидермис у собак с атопическим дерматитом склонен к потере жидкости и не обеспечивает надежную барьерную функцию.

1.6 Анализ клинических исследований

Большинство собак с АД страдают от зуда, в некоторых случаях наблюдается рецидивирующая пиодерма, хорошо отвечающая на антибиотики. Требуется тщательный опрос владельцев о поведении животного для понимания тяжести заболевания [171, 87].

Клинические признаки АД обычно наблюдаются в возрасте от 6 месяцев до 4 лет. Бывает поражаются животные более юного или более старшего возраста. В начале заболевания зуд, как правило, имеет сезонность, однако это зависит от климата и окружающей пациента среды. Владельцы обычно отмечают, что с каждым годом длительность периода зуда увеличивается, а спустя время животное начинает страдать от зуда круглый год. Большинство пациентов с АД без вторичной инфекции кожи хорошо отвечают на лечение ГКС в противовоспалительных дозах (менее 1 мг/кг преднизолона). Неосложненный АД проявляется зудом. При осмотре можно обнаружить эритему, самоиндуцированную алопецию и эксфолиации на пораженных участках кожи (подмышечные впадины, области запястья или заплюсны, уши, морда, промежность, межпальцевые промежутки, перианальная область, область живота). В качестве первичного поражения может выступать папулезная сыпь. При хронизации процесса наблюдается лихенификация и гиперпигментация кожи. Часто развивается двусторонний наружный отит с поражением внутренней стороны ушной раковины и вертикальной части слухового канала. На ранних этапах может отмечаться лишь легкая эритема кожи слухового канала. Помимо дерматологических симптомов могут развиваться атопический конъюнктивит и ринит. Проявлениями АД также могут быть акральные дерматиты от вылизывания и пиотравматический дерматит. Кроме того, могут наблюдаться вторичные поражения кожи вследствие бактериальной инфекции, например папулы, пустулы, эпидермальные воротнички и корочки.

Другой частой причиной вторичной инфекции является грибок рода *Malassezia*. Чаще всего поражаются области кожных контактов – межпальцевые

промежутки (вентральная и дорсальная поверхность), подмышечные впадины, складки кожи на морде, вентральная область шеи, уши. Данная инфекция часто проявляется эритемой, жирными выделениями, шелушением.

Существуют международно признанные диагностические критерии атопического дерматита, представленные в работе Favrot et al.:

1. Клинические признаки болезни появились в возрасте до трех–пяти лет;
2. Собака преимущественно домашнего содержания;
3. Зуд, отвечающий на терапию гормональными препаратами;
4. Зуд *sine materia* (без травматизации кожи);
5. Поражение передних лап;
6. Поражение ушных раковин;
7. Края ушных раковин не поражены;
8. Поясничная область спины не поражена.

1.7 Методы лечения зуда при атопическом дерматите

1.7.1 Препараты с доказанной эффективностью

Длительный период времени ГКС и циклоспорин назначались в качестве симптоматической терапии пациентам с АД и зудом. Однако последние исследования патогенеза, а также медиаторов зуда и воспаления помогли повысить эффективность лечения аллергий и способствовали разработке новых методов лечения.

С ростом арсенала противовоспалительных и противозудных средств лечение может быть подобрано индивидуально как для острого, так и для хронического зуда вследствие АД, что минимизирует риск возникновения побочных эффектов. В зависимости от тяжести и распространенности зуда, а также наличия ассоциированного воспаления кожи клиницисту следует выбрать препарат широкого (ГКС, циклоспорин), среднего (оклацитиниб) или узкого (моноклональные АТ, антигистаминные препараты) действия. В случае

необходимости препараты можно комбинировать для достижения более выраженного клинического эффекта.

Глюкокортикостероиды. Механизм действия ГКС сложный. Препараты данной группы обладают выраженным противозудным эффектом, действуя на самые разные клетки, экспрессирующие рецепторы к ГКС. Эти рецепторы связываются с гормональными ответными элементами в ДНК, которые, в свою очередь, регулируют транскрипцию ДНК. В результате происходит изменение клеточного метаболизма, что приводит к снижению активности клеток воспаления (нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов) и блокированию многих медиаторов воспаления (цитокинов, молекул адгезии, воспалительных ферментов). Кроме того, ГКС угнетают клеточный и гуморальный иммунитет. Этот широкий неспецифический противовоспалительный эффект выражается в позитивном ответе при лечении большинства заболеваний кожи, сопровождающихся зудом. Противозудный эффект вторичен к противовоспалительному действию препаратов. Необходимо помнить о том, что препараты с таким широким спектром действия с высокой долей вероятности имеют множество побочных эффектов [39, 105].

Глюкокортикостероиды для местного применения. При острых очаговых поражениях можно использовать спреи с ГКС, например 0,015%-ный раствор триамцинолона или 0,0584%-ный раствор гидрокортизона ацепоната. Эти ЛС очень эффективны для уменьшения очагов зуда и воспаления. Препараты начинают применять два раза в день в течение 1-2 недель, затем по мере достижения клинического эффекта частоту применения снижают до 1 раза в два дня. ГКС для местного применения используют короткими курсами. При долгом применении могут наблюдаться побочные эффекты: шелушение, атрофия кожи, комедоны и поверхностные фолликулярные кисты. Однако применение ГКС с умеренным действием в режиме два дня подряд каждую неделю в качестве поддерживающей терапии может снизить риск рецидива без явных побочных явлений со стороны кожи [157, 164].

Гормональные препараты для приема внутрь. Препараты с быстрым началом действия, такие как преднизолон и метилпреднизолон, являются успешными средствами и рекомендованы для назначения непродолжительными курсами в период кризов. Их следует назначать в дозе 0,5 мг/кг 1 или 2 раза в день до наступления ослабления клинических симптомов. Если требуется длительный курс ГКС системного действия, дозу необходимо постепенно снижать до наименьшей эффективной и безопасной (например, для преднизолона она составляет 0,25 мг/кг каждые 48 часов), обеспечивающей приемлемое качество жизни пациента. Другими препаратами группы ГКС для приема внутрь являются триамцинолона ацетонид и дексаметазон. Побочные действия ГКС включают полиурию, полидипсию, полифагию и предрасположенность к инфекции МВС и кожи; выраженность побочных эффектов, как правило, пропорциональна дозе и сроку приема. Длительное применение системных ГКС может привести к кальцинозу кожи (особенно у бульдогов), кроме того, они могут провоцировать демодекоз. Регулярно использовать пролонгированные инъекционные формы ГКС не рекомендуется, поскольку высок риск развития побочных эффектов вследствие невозможности прекратить действие препарата.

Ингибиторы кальциневрина. Это группа противовоспалительных препаратов широкого действия (такролимус, циклоспорин), которые в основном действуют как ингибиторы Т-лимфоцитов. Они блокируют фактор транскрипции ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT), что приводит к уменьшению секреции некоторых цитокинов Т-клетками, например интерлейкина-2 (IL-2) и интерферонов гамма. Помимо прямого противовоспалительного действия ингибиторы кальциневрина обладают непосредственным противозудным эффектом, снижая чувствительность нервных рецепторов. В связи с тем, что ингибиторы кальциневрина начинают действовать спустя некоторое время, их не рекомендуют для назначения в период обострений [81, 112].

Ингибиторы кальциневрина для местного применения. Такролимус (0,1%) можно назначать для лечения очаговых поражений кожи при хроническом АД. Его следует применять два раза в сутки на протяжении как минимум недели до

достижения контроля над воспалением. Затем частота применения может быть снижена. Побочные эффекты наблюдаются редко, могут появиться признаки раздражения кожи и временного усиления зуда. У людей отмечается чувство покалывания кожи при применении такролимуса; возможно, те животные, которые демонстрируют признаки беспокойства, страдают от того же самого побочного эффекта препарата [128, 131].

Ингибиторы кальциневрина для приема внутрь. Циклоспорин одобрен для длительного применения у собак с АД. Рекомендуемая начальная доза для собак составляет 5 мг/кг каждые 24 часа. Клинические улучшения наступают через 4–6 недель после начала приема препарата, следовательно, циклоспорин не подходит для терапии в период обострений. Более быстрого ответа на лечение можно добиться при назначении циклоспорина в комбинации с системными ГКС или оклацитинибом в первые две недели. После достижения контроля над клиническими признаками дозу циклоспорина следует снижать, либо увеличивая интервал между приемами препарата (например, каждые 2–4 дня), либо снижая дневную дозу, например на 50%. Довольно часто появляются побочные эффекты со стороны ЖКТ, в том числе рвота, диарея или размягченный стул, однако обычно они выражены умеренно и проходят спустя время. Снизить риск развития побочных эффектов можно при даче препарата с кормом, или разделив дневную дозу на два приема.

Ингибитор янус-киназы. Оклацитиниб селективно подавляет цитокины, зависимые от янус-киназы-1, с крошечным влиянием на цитокины, зависимые от янус-киназы 2, принимающим участие в кроветворении. Янус-киназа-1 выполняет главенствующую роль в передаче импульсов цитокинов и участвует в передаче сигналов многих провоспалительных, противоаллергических и зудящих цитокинов, задействованных при атопическом дерматите, включая интерлейкин ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-13. Янус-киназы также участвуют в передаче сигналов ИЛ-31, недавно выявленного цитокина, играющего значимую роль в индукции зуда у собак. Доказано, что оклацитиниб ингибирует активность цитокинов ИЛ-31 у собак [13]. Оклацитиниб рекомендован для лечения пруритуса у животных

взрослее 48 недель. Препарат не одобрен для собак младше 12 месяцев. Оклацитиниб, вводимый в дозе от 0,4 до 0,6 мг / кг перорально два раза в день в течение 14 дней, а затем один раз в день для собак, является высокоэффективным средством для лечения зуда и кожных поражений у собак с аллергическим дерматитом. Было показано, что оклацитиниб уменьшает зуд и клинические признаки так же эффективно, как преднизолон (Gadeyne, 2014) и циклоспорин (Little, 2015). Препарат обладает очень быстрым началом действия, иногда облегчение проявляется в течение нескольких часов после приема внутрь. Некоторые собаки испытывают усиление зуда при переходе с двукратного приема на один раз в день, что связано с коротким периодом полураспада препарата (4 часа). В целом, по-видимому, по крайней мере у 60-70% собак с аллергией, получающих препарат, наблюдается быстрое, существенное и длительное облегчение клинических симптомов. Ветеринарные дерматологи часто используют этот препарат как часть мультимодального подхода к лечению.

Кратковременные побочные эффекты оклацитиниба кажутся умеренными и включают желудочно-кишечные побочные эффекты в виде рвоты и диареи с частотой примерно 2%. Длительное применение оклацитиниба, вводимого один раз в день, по-видимому, относительно безопасно. Результаты долгосрочного исследования сострадательного применения подтверждают безопасность хронического применения оклацитиниба и предполагают улучшение качества жизни собаки и владельца (Cosgrove, 2015). Некоторым собакам оклацитиниб вводят в течение 3 лет; в долгосрочных исследованиях у отдельных пациентов развивались доброкачественные или злокачественные новообразования, но не чаще, чем можно было бы ожидать для собак в изучаемом возрастном диапазоне.

Препарат был ограничен для применения у собак 12 месяцев и старше, главным образом потому, что в одном из исследований безопасности высоких доз у некоторых молодых лабораторных собак развился генерализованный демодекоз. Оклацитиниб не оценивался в комбинации с другими препаратами, такими как системные кортикостероиды или циклоспорин; и следует избегать одновременного применения с этими препаратами. Его можно безопасно применять в комбинации

с антибиотиками, антигистаминными средствами, противогрибковыми антибиотиками, НПВС, аллерген-специфической иммунотерапией, а вакцинация обработанных собак эффективна. Оклацитиниб, по-видимому, не влияет на серологические или внутрикожные тесты на аллергию. Как и другие иммуносупрессивные методы лечения, оклацитиниб модулирует иммунную систему и может повышать восприимчивость к инфекции и инвазии и усугублять опухолевые состояния. Он противопоказан собакам с тяжелыми инфекциями, демодекозом или с активными злокачественными новообразованиями [5, 94, 96, 100, 112].

Моноклональные антитела. Локиветмаб – это генетически созданное моноклональное антитело против собачьего интерлейкина (IL-31), которое связывается и нейтрализует циркулирующий IL-31, тем самым ингибируя его связывание с рецептором IL-31. Подкожное введение локиветмаба приводит к дозозависимому снижению вызванного IL-31 зуда у собак на срок до восьми недель после однократного приема [88]. В исследовании Michels (2016) было показано, что слепое плацебо-контролируемое исследование выявило большее уменьшение зуда, по крайней мере, на один месяц по сравнению с плацебо, и было показано, что уровень и продолжительность ответа увеличиваются с увеличением дозы. В клиническом исследовании с участием собак с атопическим дерматитом, принадлежащих клиентам, однократная подкожная инъекция локиветмаба в дозе 2 мг / кг начала уменьшать зуд в течение одного дня и была эффективной в течение целого месяца у 80% больных собак. Также было доказано, что у Локиветмаба хороший профиль безопасности. Побочные эффекты минимальны и включают рвоту, диарею и летаргию. В ходе полевого исследования безопасности локиветмаб хорошо переносился собаками после двух подкожных ежемесячных инъекций. Был безопасно использован широкий спектр сопутствующих лекарств, включая паразитициды, антибиотики, противогрибковые препараты, кортикостероиды, вакцины, иммунотерапию, антигистаминные препараты и другие противозудные средства, такие как оклацитиниб и циклоспорин. Также было продемонстрировано, что локиветмаб хорошо переносится в лабораторном исследовании безопасности,

в котором лабораторным собакам породы бигль вводили семь последовательных ежемесячных подкожных инъекций в дозах 3,3 мг / кг или 10 мг / кг массы тела (12 собак на группу) (данные Zoetis).

Рекомбинантные интерфероны. Рекомбинантный интерферон гамма собак может уменьшить зуд и выраженность клинических симптомов АД. Данный препарат действует, связываясь со своими рецепторами, и предполагается, что он ингибирует про-аллергические цитокины типа 2, такие как IL-4, IL-13. Для лечения АД собак рекомбинантный интерферон гамма собак вводят подкожно в дозе 5000-10000 ЕД/кг три раза в неделю в течение четырех недель, затем один раз в неделю [135, 174].

1.7.2 Препараты с ограниченной эффективностью

Перечисленные далее препараты использовались ранее в качестве альтернативы противовоспалительной и противозудной терапии или в качестве вспомогательных средств. Однако их эффективность скорее ограничена или не подтверждена достоверными исследованиями. Эти препараты можно назначать при легких формах атопического дерматита либо в комбинации с лекарственными средствами с доказанной эффективностью или с НЖК.

Антигистаминные препараты. Антигистаминные препараты 1 типа для приема внутрь действуют как антагонисты H₁-гистаминовых рецепторов и оказывают противоаллергический эффект за счет ингибирования гистамин-опосредованных аллергических реакций. Цетиризин также может иметь подавляющий эффект на хемотаксис эозинофилов, T-лимфоцитов и моноцитов во время последней фазы аллергического ответа. Учитывая механизм действия этих препаратов, а также их удовлетворительный противозудный эффект, антигистаминные препараты 1 типа для приема внутрь следует назначать на длительное время и проактивно, то есть до того, как возникает обострение, которое блокирует действие гистамина. Антигистаминные средства демонстрируют большую эффективность у собак со слабо выраженным зудом, их можно назначать в комбинации с ГКС для снижения дозы последних. В целом, антигистаминные

препараты безопасны, имеют малые побочные эффекты, обладают седативным эффектом [99, 102].

Ингибитор фофсодиэстеразы. Пентоксифиллин обладает широким противовоспалительным эффектом, способствуя накоплению циклического аденозинмонофосфата (АМФ) в иммунных клетках и кератиноцитах. Это приводит к уменьшению выработки цитокинов (IL-1, IL-4, IL-12, фактора некроза опухоли альфа (TNF)), снижению способности лейкоцитов отвечать на IL-1 и TNF-альфа, ингибированию активации В и Т-лимфоцитов, снижению адгезивности Т-клеток к кератиноцитам и ингибированию фосфодиэстеразы-4. Эффект наступает только через 3-4 недели после начала применения, поэтому этот препарат целесообразно назначать при хронических воспалительных заболеваниях кожи или в качестве дополнительного средства в комбинации с ГКС и / или с НЖК. Пентоксифиллин назначают в высоких дозах – 20 мг/кг внутрь каждые 8 часов. Видимое уменьшение поражений кожи и зуда наблюдается при комбинированной терапии пентоксифиллином и НЖК [158].

Аналог простагландина E1. Мизопростол обладает противовоспалительным эффектом, снижая хемотаксис эозинофилов и срок их жизни, а также уменьшая высвобождение гистамина из базофилов и тучных клеток после аллерген-специфической и неаллергической стимуляции. Это медленно действующий препарат, который обладает умеренной противовоспалительной и противозудной активностью. Рекомендованная доза для собак составляет 5 мг/кг внутрь каждые 24 часа в течение 4-6 недель до достижения эффекта. Частые побочные эффекты – рвота и диарея [142].

Антагонист рецепторов нейрокинина-1. Маропитант снижает интенсивность зуда за счет блокирования связывания субстанции Р с рецепторами нейрокинина-1 в разных тканях. Рекомендованная для собак доза составляет 2 мг/кг внутрь каждые 24 часа. Возможные побочные эффекты маропитанта – слюнотечение и рвота [123].

Аналоги гамма-аминомасляной кислоты. Габапентин и прегабалин являются аналогами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которые

применяются для лечения нейрогенных болей. Механизм действия препаратов заключается в связывании с L2-V субъединицей вольтаж-зависимых кальциевых каналов, в основном на уровне спинного мозга. Кроме того, они снижают высвобождение субстанции P при воспалении. Рекомендованная доза габапентина для собак – 10-20 мг/кг внутрь каждые 8–12 часов, доза прегабалина составляет 2 мг/кг внутрь каждые 12 часов. Начинать лечение следует с более низких доз. При отсутствии эффекта в течение 1-2 недель дозу можно постепенно повышать. Наиболее распространенный побочный эффект от препаратов данной группы – сонливость.

Незаменимые жирные кислоты. НЖК для приема внутрь, такие как омега-3 жирные кислоты (эйкозапентаеновая кислота (EPA) и докозапентоеновая кислота (DHA), а также омега-6 жирные кислоты (гамма-линоленовая кислота)) часто применяются в качестве вспомогательных средств при лечении аллергических заболеваний, себорейного дерматита, а также для восстановления барьерной функции кожи. НЖК можно назначать пациентам с несильно выраженным зудом как часть комбинированной терапии в качестве превентивного средства и как препараты, позволяющие снижать дозы ГКСЖ. Омега-6 жирные кислоты улучшают качество шерсти и кожи, стабилизируя поверхностный липидный слой кожи. Прием омега-3 жирных кислот изменяет профиль продуцируемых эйкозаноидов при метаболизме НЖК. Дигомо-гамма-линоленовая кислота (DGLA) конкурирует с арахидоновой кислотой за ферменты липоксигеназа и циклооксигеназа, что приводит к снижению выработки воспалительных лейкотриенов и простагландинов. Омега-3 жирные кислоты содержатся в жире холодноводной морской рыбы и назначаются в дозе 300 мг (180 мг EPA и 120 мг DHA) / 4,5 кг внутрь каждые 24 часа. Линоленовая кислота содержится в подсолнечном масле (предполагаемая необходимая доза составляет 0,5 мл/кг в сутки). НЖК имеют очень медленно развивающийся эффект; необходимый период приема составляет не менее трех месяцев до достижения клинического эффекта. Побочные эффекты развиваются редко. При применении в высоких дозах могут быть нежелательные реакции со стороны ЖКТ (рвота, диарея, метеоризм).

Ультрамикронизированный пальмитоилэтаноламид. Ультрамикронизированный пальмитоилэтаноламид – это биоактивный липид естественного происхождения, который обладает противовоспалительным и противозудным эффектом. Он уменьшает дегрануляцию тучных клеток и макрофагов, а также активность Т-лимфоцитов. Это пищевая добавка, эффект от приема которой наступает медленно; ее назначают в дозировке 10 мг/кг внутрь каждые 24 часа. Для достижения эффекта добавку применяют не менее 30 дней [89, 136].

Липидные комплексы для местного применения. Нарушения БФ кожи вносят серьезный вклад в развитие АД, в результате чего происходит снижение концентрации церамидов, изменение экспрессии филаггрина и повышение трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ). Препараты с липидными комплексами для местного применения способствуют нормализации липидного барьера ороговевшего слоя кожи. Обычно эти средства содержат комбинацию холестерина, НЖК, фитосфингозина, церамидов. Применение этих препаратов носит вспомогательный характер; их наносят на кожу не реже одного раза в неделю в течение минимум двух месяцев.

1.8 Обоснование применения аргинина в лечении атопического дерматита

Функциональные клеточные и гормон-опосредованные возможности аргинина хорошо изучены: стимуляция секреции анаболических гормонов (соматотропин, пролактин, соматомедин С (ИФР-1)) происходит опосредованно через оксид азота, донором которого является аргинин [10, 20, 46, 66].

Оксид азота – один из агентов уменьшения воспаления и иммунного ответа. Синтез монооксида азота, индуцируемый NO-синтазами в макрофаге и нейтрофилах, чтобы защитить организм против вирусов, бактерий, грибков, опухолевых клеток и внутренних паразитов, хорошо изучен, и существует достаточное количество экспериментально-клинических исследований для подтверждения возможности использования L-аргинина в случаях заболеваний, сопровождающихся дефицитом оксида азота [111].

В своих исследованиях ряд авторов (Н. Абумрад, А. Барбул и В.М. Шейбак, А.Ю. Павлюковец, М.В. Горецкая, Е.М. Дорошенко, З.И. Куваева) описывают такой феномен: скормливание рациона, содержащего в 2 раза больше аргинина, чем обычный, грызунам, приводит к увеличению массы тимуса. Соответственно возрастает количество лимфоцитов в таком тимусе, скорость их размножения, непосредственно повышается цитотоксичность, продукция ИЛ-2, реактивность гиперчувствительность замедленного типа. Также в результатах этих исследований описано, что крысам с экспериментальной травмой введение подобного рациона помогало снизить степень атрофии вилочковой железы, потерю основной массы тела, и данный рацион в целом восстанавливал жизненно важные показатели.

В исследовании Л. Цинобер крысам с ожогами, нестерильным перитонитом и бактериальным переростом в кишечнике вводили аргинин в рацион (1% в рационе). Как результат, такой метод способствовал снижению проницаемости барьера кишечника, а также он повышал активность фагоцитов против бактерий.

В работах Шейбак и соавторов написано, что введение грызунам аргинина в брюшную полость приводит к трансформации оксида азота в лимфоцитах, а именно об энергетической донации лимфоцитам посредством присоединения к полипептидам.

Иностранные исследователи D. Koman, J. Yaplito-Lee, A. Bone описывают в своих экспериментах энтеральное или парентеральное введение аргинина как стимулирующее иммунную функцию и улучшающее клинический исход после термических ожогов, злокачественных неоплазий, травм и хирургии на ЖКТ.

Было установлено, что добавки аргинина полезны при экспериментальном заживлении ран. Однако механизмы, лежащие в основе этого благоприятного эффекта при восстановлении тканей, остаются нерешенными. Исследования на животных показывают, что полезная роль добавок аргинина опосредована, по крайней мере частично, NO. Последний компонент опосредует процессы, участвующие в восстановлении тканей, включая ангиогенез, эпителизацию и образование коллагена. Это проспективное исследование проводится для изучения метаболизма аргинина при острых хирургических ранах у человека. Экспрессию

ферментов, которые, как известно, участвуют в метаболизме аргинина, изучали в донорских участках кожных трансплантатов 10 госпитализированных пациентов, перенесших трансплантацию кожи. Уровни метаболитов аргинина (орнитина, цитруллина, нитрата и нитрита) в плазме и раневой жидкости измеряли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Экспрессию iNOS, eNOS, аргиназы-1 и аргиназы-2 изучали методом иммуногистохимии на парафиновых срезах кожной ткани. Концентрацию аргиназы-1 измеряли в плазме и раневой жидкости с помощью ИФА. Аргиназу-2 определяли с помощью вестерн-блот-анализа. Наблюдала повышенные уровни цитруллина, орнитина, NOx и аргиназы-1 в раневой жидкости по сравнению с плазмой. Аргиназа-2 экспрессировалась как в плазме, так и в раневой жидкости и, по-видимому, была выше в плазме. iNOS экспрессировался нейтрофилами, макрофагами, фибробластами, кератиноцитами и эндотелиальными клетками при ранении, тогда как реактивность eNOS наблюдалась в эндотелиальных клетках и фибробластах. Аргиназа-1 экспрессировалась в нейтрофилах после ранения, в то время как окрашивание аргиназой-2 наблюдалось в эндотелиальных клетках, кератиноцитах, фибробластах, макрофагах и нейтрофилах. Данные на людях подтверждают предыдущие исследования на животных, предполагающие метаболизм аргинина для NO-, а также опосредованного аргиназой восстановления поврежденной кожи.

Практическое значение аргинина хорошо изучено в условиях метаболического распада. Это, например, иммунная модуляция макрофагов и лимфоцитов, дендритных клеток. Азотистое и эндокринное равновесие, стимуляция транспорта биологических жидкостей на тканевом уровне также связаны с работой данной аминокислоты. В исследованиях можно отметить множество рекомендаций по использованию свойств аргинина в плане модуляции иммунного ответа. Также имеются доказательства положительных результатов применения. Однако, конкретный механизм участия этой аминокислоты в обмене между иммунокомпетентными клетками и отражение этого обмена в общей иммунной реакции организма не выявлены. Отсутствуют и точные рекомендации,

показания, противопоказания, дозы и антидоты при ее применении в лечении тех или иных заболеваний.

Условно-заменимая аминокислота L-аргинин имеет фундаментальное значение в различных внутриклеточных и межклеточных путях, связанных с восстановлением кожи и заживлением ран. Изучено влияния L-аргинина на сигнальные пути фибробластов кожи (L929), участвующие в клеточной пролиферации (Akt-pAkt киназа, Erk / pERK1 / 2 киназа, JNK / pJNK киназа и pStat-1), апоптозе (Bcl2 и Bax) и иммунной защите (NF-kB и CD26). Воздействие L-аргинина на фибробласты кожи увеличивает антиапоптотическое стехиометрическое отношение Bcl2 / Bax, полученное путем расчета их индивидуальных количеств. L-аргинин способен вызывать передачу сигналов NF-kB посредством увеличения уровня активной субъединицы p65, в то время как уровень поверхностного антигена CD26 существенно не изменяется. Воздействие L-аргинина на фибробласты кожи может помочь в поддержании и стимулировании пролиферативной, антиапоптотической и иммунной защитной функции фибробластов кожи.

Анализируя данные медицины человека, а именно пункты иммунограммы пациентов после аргининотерапии, мы можем говорить об эффекте аргинина, как модулирующем иммунный ответ, под воздействием которого, с одной стороны, стимулируется наработка Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+), а с другой стороны нивелируется выпуск В-лимфоцитов (CD20+), так же как и снижается количество IgG в плазме пациентов [147, 145].

Индекс для оценки распространенности и тяжести сыпи при экземе (EASY) был меньше при включении добавок аргинина в рекомендации по лечению у пациентов с данным заболеванием. Так, в основном за счет уменьшения лихенизации и отека уменьшились клинические проявления и тяжесть заболевания. Стоит отметить, что такие показатели, как лихенизация и отек, верифицируют хронизацию патологии кожного покрова и обычно тяжело поддаются лечению традиционной терапией. Но при использовании добавок аргинина был выявлен значительный прогресс в лечении.

Из данных гуманной медицины известно, что у людей атопический дерматит (АД) характеризуется сложным патогенезом с формированием очагов персистирующего иммуноассоциативного воспаления в коже и хроническим рецидивирующим течением. Метаболические расстройства у людей играют важную роль в патогенезе заболевания. Так, снижение уровня NO₂- и активности конститутивной NO-синтазы у больных АД 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. Выявленные расстройства метаболизма L-аргинина при АД у людей нуждаются в коррекции с использованием антиоксидантов и доноров NO.

В ветеринарной медицине нет данных о применении аргинина с целью коррекций аллергических заболеваний кожи. Однако, применение данной аминокислоты, по нашим исследованиям, в качестве донора NO при АД собак продемонстрировало большой потенциал в лечении и имеет следующие преимущества:

- Применение аргинина является доступным методом лечения;
- Применение аргинина позитивно влияет на белковый обмен и восстановление ЭБ больных животных;
- Применение аргинина не приводит к иммуносупрессивным побочным эффектам и безопасно при долгосрочной терапии;
- Применение аргинина позволяет ускорить сроки выздоровления.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Материалы исследований

Клинические наблюдения, исследования и лабораторные анализы проводили с 2018 по 2022 год на кафедре «Ветеринарная медицина» ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», а также в ветеринарных центрах «Ветеринарный Лечебно-Диагностический Центр» и «Пульс» (Московская область, г. Раменское).

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 законодательными актами РФ по проведению экспериментов.

Всего за указанный период диагноз атопический дерматит был установлен 221 собаке. Диагноз устанавливали на основании сбора анамнеза, результатов клинического осмотра, при исключении паразитарных причин зуда, исключении дерматомикозов, исключении реакции на слюну эктопаразитов, исключении неблагоприятной реакции на компоненты питания.

Всего из обследованных собак с установленным диагнозом атопический дерматит и свободных от вторичных инфекций для углубленного исследования было отобрано 60 особей различных пород и пола, в возрастном диапазоне от 6 месяцев до 11 лет, живой массой 1,7–62 кг.

Данные животные были разделены на 3 равноценные по входным данным (пол, возраст, вес, порода) группы, по 20 особей в каждой для динамической оценки биохимических и общеклинических показателей крови.

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, кроме рациона для поддержания функций кожи.

Так же 40 животных из 60 были выбраны и равноценно разделены на 2 группы по 20 особей в каждой для динамической оценки уровня зуда и кожных поражений по показателям PVAS и CADESI.

От владельцев 12 собак из 60 особей, включенных в данное исследование, было получено согласие на взятие и обработку гистологического материала. Животные так же были равноценно разделены по входным параметрам на 3 группы по 4 особи в каждой.

Во время лечения все животные были переведены в течение 14 суток на лечебный корм PRO PLAN® Veterinary Diets Drm Dermatitis.

2.2 Методы исследований

Мы обследовали собак, подозрительных по атопическому дерматиту, пользуясь определенной методикой дифференциальной диагностики причин зуда (Douglas DeBoer, 2013).

При сборе анамнеза мы устанавливали: возраст, породу, образ жизни, интенсивность зуда и места его наибольшего проявления, уделяли особое внимание тому, что первично – зуд или кожные поражения, выясняли статус инсектоакарицидных обработок и недавних контактов, сезонность, результаты предыдущих диагностических и лечебных мероприятий.

При клиническом осмотре наибольшее внимание уделяли следующим областям: морда, периокулярная область, уши, особенно внутренняя поверхность,

шея, голова, грудные конечности, тазовые конечности, подмышки, пах, дорсальная поверхность спины, грудь, перианальная область, межпальцевые промежутки.

Для исключения или подтверждения паразитарных причин зуда применяли методики глубокого и поверхностного соскобов кожи и выщипывания волос, скотч-тесты, и при подтверждении проводили соответствующую обработку инсектоакарицидами. Животных с подтвержденной инвазией исключали из исследования.

Для исключения дерматомикозов проводили люминесцентную диагностику лампой Вуда, и даже при отсутствии характерного свечения проводили экспресс диагностику – посев на селективные питательные среды (Dermakit). Через 72 часа оценивали наличие/отсутствие изменения цвета среды (с желтого на красный) и делали соответствующие выводы. При изменении цвета среды на красный диагностировали дерматомикоз, проводили соответствующую противогрибковую терапию. Животные с подтвержденными дерматомикозами были исключены из исследования.

Для исключения или подтверждения реакции на слюну эктопаразитов (блох) применяли следующий подход: назначали серию обработок инсектоакарицидными препаратами в формах спот-он с интервалом 14 суток в течение 1-1,5 месяцев. Препараты в форме спот-он рекомендовали наносить на кожу, раздвигая шерсть, в несколько точек вдоль позвоночника, и не допускать слизывания. Обработке подвергали всех животных, содержащихся на одном объекте, а также тех, кто имел частые контакты с тестируемой особью. Также рекомендовали проводить обработку объекта (полы, плинтуса, ковровые покрытия, места пребывания тестируемых животных) с помощью инсектоакарицидов в следующем порядке: 1 раз в 14 дней в течение 1-1,5 месяцев проводить обработку пола контактными инсектоакарицидами, 1 раз в 7-14 дней применять распыляемые инсектоакарициды на такие поверхности, как плинтуса, ковровые покрытия, места пребывания животных. По окончании периода пробных обработок оценивали степень зуда и кожных поражений и подтверждали или опровергали реакцию на слюну блох.

Последним этапом диагностики служила элиминационная диета на гидролизате соевого белка, которую назначали на срок не менее 8 недель. По окончании 8-недельного срока оценивали степень зуда и кожных поражений и подтверждали или опровергали реакцию на компоненты питания.

После приступали к оценке наличия вторичной бактериальной или дрожжевой инфекции при помощи цитологического исследования мазков-отпечатков с поверхности кожи и животных, свободных от вторичных инфекций, включали в исследование как животных с атопическим дерматитом, не осложненным вторичной инфекцией.

Как видно из Рисунка 1, была использована схема клинического осмотра и диагностические методы, исключая паразитарные, инфекционные, грибковые и реакцию гиперчувствительности к пищевым аллергенам или к компонентам слюны блох.



Гиперчувствительность к укусам блох	• Пробные интенсивные обработки животных, внешней среды
Дрожжевые или бактериальные инфекции	• Цитология с пораженных мест
Эктопаразитарные заболевания	• Глубокие и поверхностные соскобы, скотч-тест; пробная терапия
Гиперчувствительность к компонентам питания	• Элиминационная диета на новом источнике белка/ гидролизате белка 8-16 недель
Дерматомикозы (микроспория, трихофития)	• Люминесцентная диагностика лампой Вуда/ посев на среды

Рисунок 1 – Алгоритм отбора животных в экспериментальные группы

2.2.1 Оценка зуда с помощью визуальной аналоговой шкалы (Pruritus Visual Analogue Scale – PVAS)

Для оценки уровня зуда у исследуемых собак мы использовали визуальную аналоговую шкалу (PVAS). PVAS (Рисунок 2) является одним из наиболее часто используемых методов оценки тяжести зуда у собак, поскольку обеспечивает простую и быструю оценку зуда с помощью наглядной шкалы на которой владелец может отметить уровень зуда своего питомца [154].

Pruritus Visual Analog Scale (PVAS)

During the last 24 hours, my dog was:

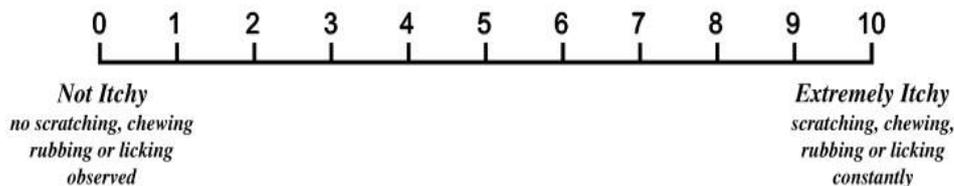


Рисунок 2 – Визуальная аналоговая шкала уровня зуда

(источник: URL: https://www.researchgate.net/figure/The-Pruritus-Visual-Analog-PVAS-Scale-The-PVAS-consists-of-a-11-point-linear-scale_fig4_6452575)

2.2.2 Оценка степени тяжести кожных поражений с помощью индекса CADESI (Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index)

Для оценки степени тяжести и распространения кожных поражений у исследуемых собак мы использовали индекс CADESI. Данная методика была разработана Thierry Olivry, Tim Nuttall, Emmanuel Bensignor, Craig Griffin, Peter Hill (2014 г.) для Международного комитета по аллергическим заболеваниям животных (ICADA) и подходит для динамической оценки тяжести типичных поражений кожи (алопеция, эритема, лихенификация, гиперпигментация) у атопичных собак в процессе лечения.

Индекс рассчитывали на основании присвоения балла тяжести (от 1 до 5 баллов) тому или иному поражению кожи в различных областях тела, основывались на интенсивности представленного поражения, а также на основании уровня зуда (от 1 до 10 баллов). Оценке подвергали 20 областей тела: периоральная область, правая и левая ушная раковины, подмышечные области справа и слева, межпальцевые пространства 2 грудных и 2 тазовых конечностей, область плечевого сустава справа и слева, внутренняя поверхность запястных суставов справа и слева, паховая зона, области внутренней поверхности бедер справа и слева, область промежности и перианальная область [95, 140, 141].

Данные заносили в медицинскую карту больного животного и оценивали при последующих визитах. В нашем исследовании мы пользовались специализированным приложением для мобильных устройств Atopy Index от компании «Hill's», которое позволило отследить изменения данного индекса у атопических собак в нашем исследовании.

2.2.3 Отоскопическое исследование наружного слухового прохода

У животных с воспалением наружного слухового прохода проводили отоскопическую диагностику с использованием ручного отоскопа (Riester). Оценивали проходимость вертикального и горизонтального каналов, наличие стеноза, гиперемии, лихенификации, выделений (макроскопические характеристики: цвет, вязкость, количество), оценивали целостность барабанной перепонки, ее выбухание в сторону наружного слухового прохода. Животных с признаками выраженной бактериальной инфекции в слуховых проходах (гнойные истечения), с перфорацией или выбуханием барабанной перепонки исключали из исследования [14, 69].

2.2.4 Глубокий и поверхностный соскобы кожи

При подозрении на паразитарную инвазию (шелушение, корочки, алопеция) проводили поверхностные или глубокие соскобы на границе здорового и пораженного участков. Полученные препараты микроскопировали и идентифицировали различных зудневых клещей, подкожных клещей [53].

2.2.5 Венепункция

Забор проб крови у собак выполняли из каудальной латеральной подкожной вены голени или из дорсальной подкожной вены предплечья. Пробы крови отбирали натощак (8-12 ч голода). Полученный материал для биохимического исследования центрифугировали (10 минут при 2000 об.) для получения сыворотки крови. Исследование полученного материала в нашем случае проводилось

на анализаторе «IDDEX CATALYST ONE» в условиях внутриклинической лаборатории.

2.2.6 Цитологическое исследование

Цитологическое исследование препаратов мы применяли в качестве основного метода для подтверждения бактериальной и дрожжевой инфекции [104].

Окрашивание мазков проводили с применением реагентов для быстрого дифференцированного окрашивания биопрепаратов «ДИАХИМ – ДИФФ – КВИК». Содержимое флакона с буферной смесью растворяли в 3-х литрах дистиллированной воды. рН забуференной воды находился в диапазоне 6,8–7,2. Хранили буферную смесь при комнатной температуре (+18–26). Далее высушивали мазки на воздухе или под феном. Фиксировали в растворе А (5–10 сек экспозиция). Удаляли излишки раствора А. Окрашивали раствором Б (синий, 5–10 сек экспозиция). Удаляли излишков раствора Б. Окрашивание раствором В (красный, 5–10 сек экспозиция). Удаляли излишки раствора В. Промывали препараты в забуференной воде. Высушивали препараты на воздухе или под феном. Микрокопировали препараты с иммерсией. Осмотр препаратов проводили под микроскопом «VetScan Abaxis». Изучали полученные препараты на увеличении x100, x400, x1000. Проводили оценку морфологии клеточной популяции, оценку наличия микробных и грибковых агентов. При данной окраске получали следующую цитологическую картину: клеточные ядра окрашены в интенсивно базофильных тонах, цитоплазма клеток – от слабо базофильной до слабо азурофильной окраски, эритроциты имеют азурофильную окраску [13, 15].

2.2.7 Панч-биопсия

В нашей исследовании мы применяли панч-биопсию, ввиду ее удобства и простоты применения [42, 64]. Панч-биопсия – способ взятия биологического и патологического материала с помощью трубчатого скальпеля с разнообразными диаметрами, на обратном конце которого расположен стальной цилиндр с режущей

поверхностью-кромкой. Для пункционной биопсии мы использовали иглы марки «SMI» (Бельгия) диаметром 2 и 4 мм.

Данный инструмент после стерильного вскрытия вращательным движением погружали в необходимую область кожного покрова. При извлечении инструмента из исследуемой области в полости скальпеля образовывался фрагмент ткани в виде столбика, который состоял из всех слоев кожи: поверхностного, глубокого и подкожной жировой клетчатки. В дальнейшем полученный панч-биоптат подвергали фиксации в формалине и дальнейшему гистологическому исследованию.

2.2.8 Гистологическое исследование

Мы применяли прижизненную инцизионную панч-биопсию. Материал получали с помощью панч-игл, не допуская краширования отбираемого материала. По факту взятия биоптатов (2 или 4 мм) проводили их фиксацию в 10% забуференном формалине (объем формалина по отношению к биоптатам 1:10) при комнатной температуре в течение 24 часов. Боксы для биопсии обязательно маркировали (ФИО владельца, вид животного, кличка, возраст, дата фиксации) и направляли в лабораторию для гистологического исследования.

Непосредственно в лаборатории заливку материала проводили в парафин: кусочки ткани проводили через ряд растворов – смесь 100% спирта и ксилола (1:1); ксилол (2 порции); смесь ксилола с парафином (1:1, Т 37); чистый парафин (2 порции, Т 55-56); парафин охлаждали, кусочек ткани вырезали с окружающим парафином в виде блока. Далее проводили приготовление срезов и монтирование их в стекло. Приготовление срезов происходило на санном микротоме. Получали тонкие серийные (5-6 мкм) срезы с использованием одноразовых лезвий. Срезы с ножей снимали иглами. После снятия срезы помещали для расплавления на водяную баню. Монтировали срезы на стекло под углом 45. После расплавления среза на стекле аккуратно удаляли излишки воды фильтровальной бумагой. Высушивали монтированные срезы на гистологическом столике с Т 37°C. Далее удаляли парафин для последующего восприятия красителей. Депарафинирование

осуществляли в бюксах и стеклянных кюветах с пазами для стекол, с плотно притертыми крышками. Порядок депарафинирования: ксилол 1; ксилол 2; абсолютный этанол; 95% этанол; 70% этанол; дистиллированная вода. После каждой кюветы стекло промакивали фильтровальной бумагой. Далее проводили обзорное прогрессивное окрашивание гематоксилин-эозином для световой микроскопии. Эта окраска является бинарной: гематоксилин – основной краситель – окрашивает ядра клеток (сиреневый цвет), эозин – кислый краситель – красит цитоплазму клеток (красноватый цвет) и в меньшей степени – разнообразные внеклеточные структуры. Депарафинированные срезы помещали в дистиллированную воду. Индивидуально окрашивали срезы гематоксилином. Споласкивали дистиллированной водой. Погружали в проточную воду до посинения (30 минут). Дифференцировали срезы (1-2 секунды) в солянокислом спирте. Споласкивали дистиллированной водой для окончания дифференцировки. Вновь опускали в проточную воду до посинения. Производили контроль качества дифференцировки под микроскопом. Споласкивали срезы дистиллированной водой. Докрашивали срезы эозином (15–20 секунд). Споласкивали срезы 96-ти градусным спиртом (или 70-ти градусным, если срезы яркие). Далее проводили обезвоживание окрашенных препаратов и обесцвечивание для преломления света при микроскопии. Дегидратацию препаратов проводили через серию спиртов возрастающей концентрации: 70% этанол, 80% этанол, 95% этанол, 100% этанол (бутанол), ксилол 1, ксилол 2. Далее препараты заключали в оптически-прозрачную среду для успешного хранения и безопасной микроскопии. Наносили на стекло каплю Канадского бальзама и приставляли ребром покровное стекло. Далее препаровальной иглой осторожно опускали покровное стекло. Препаровальной иглой выжимали пузырьки воздуха из-под покровного стекла. Далее высушивали препараты в термостате при 37°C (до суток). Лабораторное оборудование для патоморфологического исследования представлено на Рисунке 3.



Рисунок 3 – Лабораторное оборудование для патоморфологического исследования

(источник: URL: <http://ссп.rudn.ru/?pagec=919>)

2.3 Методы лечения

2.3.1 Определение влияние перорального введения аргинина на биохимические показатели и клинический статус больных собак в схему комплексной терапии атопического дерматита

С целью апробации нового способа комплексного лечения атопического дерматита собак наша группа исследователей провела ряд научных экспериментов по введению аминокислоты аргинин в схему лечения собак с атопическим дерматитом.

В основу работы положены результаты исследования 60 голов собак, с установленным течением атопического дерматита, разного возраста, породы и пола. Критерии отбора пациентов: хроническая форма атопического дерматита, или обострения не менее 2 раз в год; возраст от 6 мес до 11 лет; отсутствие вторичных бактериальных и дрожжевых инфекций.

Все владельцы тестируемых собак были проинформированы о целях и методах лечения, возможных побочных эффектах препаратов и добровольно согласились на предложенную терапию. Больные были разделены на три равноценные группы в зависимости от возраста, пола и веса, породной принадлежности.

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.

В ходе эксперимента качество и ход лечения оценивали по следующим диагностическим критериям: изменение показателей сыворотки крови; изменение степени зуда по визуально-аналоговой шкале (PVAS); изменения дерматологических симптомов течения заболевания, таких как эритема, эксфолиация, лихенификация, гиперпигментация, по шкале CADESI. Исследование биохимических показателей крови проводили до начала терапии, через 30 и 60 дней соответственно.

На анализаторе IDDEX CATALYST ONE исследовали такие параметры, как альбумин, общий белок, глобулин, общий билирубин, гамма глутамин трансферазу, аспартат аминотрансферазу, щелочную фосфатазу, желчные кислоты, амилазу, липазу, креатинин, мочевины, глюкозу, холестерин, триглицериды. Зуд оценивали по 10-балльной шкале, где 0 – отсутствие зуда, 10 – максимальная степень зуда (PVAS).

Полученные значения обрабатывались методом двустороннего критерия Стьюдента в программе EXCEL для Windows.

2.3.2 Гистологическая оценка эффективности метода лечения собак с атопическим дерматитом, включающего пероральный прием аргинина

В течение многих лет гистологическое исследование кожи у собак с атопическим дерматитом считалось неспецифическим для этого диагноза. Однако недавние исследования показали, что атопические поражения кожи у собак имеют воспалительный характер, характеризующийся хроническим гиперпластическим и спонгиозитическим смешанным периваскулярным дерматитом (T. Olivry, P.V. Hill) [13, 15, 32, 43, 50, 108].

В качестве объектов исследования были выбраны 12 собак разного возраста, пола, веса и породы. Клинически у всех животных был диагностирован атопический дерматит в соответствии с критериями для собак с атопическим дерматитом. Ранее исключались: блошиный аллергический дерматит, эктопаразитарные заболевания, дерматомикозы, пищевая гиперчувствительность. На основании анамнеза и данных клинического обследования оценивали степень кожного зуда во всех группах животных до начала лечения и через 24 недели после начала лечения по принятой шкале оценки кожного зуда от 1 до 10. Клинически у всех животных отмечались эритема, эксфолиация, лихенификация, алопеция в области морды, дистальных отделов конечностей, характерные поражения кожи в паховой области.

Больные собаки были разделены на 3 группы по четыре пациента в каждой: группа, получавшая циклоспорин; группа, получающая циклоспорин и аргинин как часть модифицированного режима лечения; и контрольная группа без терапевтического воздействия.

Животным первой группы для контроля зуда и кожных поражений применяли циклоспорин («Экорал») в дозировке 5 мг на 1 кг веса 1 раз в сутки в течение 24 недель.

Животные второй группы (n=4) 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).

Третья группа (контрольная) не получала какой-либо оральной противовоспалительной терапии, а также местных средств, содержащих ГКС, антибиотики и противогрибковые препараты для облегчения симптомов зуда и лечения вторичных кожных инфекций, связанных с основным заболеванием. Данная группа была сформирована для того, чтобы оценить клинические и гистологические изменения кожного покрова на фоне предложенного нами лечения, и выступала своеобразным эталоном для сравнения с 1 и 2 группами.

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.

Гистологическую обработку материала с кожной тканью проводили по следующей методике: выделенный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 12–24 часов. После фиксации в формалине образцы обезжировали в ксилоле в течение 36 ч. Затем препараты заливали в парафин. Серийные срезы из парафиновых блоков толщиной 10 мкм готовили на универсальном автоматизированном микротоме «Shandon Finesse HM 355 S». Срезы депарафинизировали в соляной кислоте и окрашивали гематоксилином и эозином. Изучение морфометрических показателей и анализ полученных данных осуществляли путем визуальной оценки всех слоев кожи: эпидермиса, дермы, базального слоя, волосяных фолликулов, сальных желез и других придаточных структур кожи. Исследования проводились на микроскопе-анализаторе Carl Zeiss «AxioimagerA-2», увеличение ×250.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Клиническое обследование собак с установленным диагнозом атопический дерматит

С целью определения распространенности atopического дерматита среди собак в г. Раменское мы проанализировали показатели заболеваемости собак с зудящей патологией кожи за ретроспективный период 2019-2022 гг. и установили диагноз atopический дерматит у 221 (23,1%) из 956 (100%) обследованных собак разных пород и метисов (956 собак – общее количество любых пациентов с зудневой патологией, первично поступивших на прием в клинику; 221 собака – установленный диагноз atopический дерматит, посредством дифференциальной диагностики зуда).

Выборка проводилась среди 221 особи собак различного пола, породы, веса и возраста. Для дальнейших углубленных исследований и анализа результатов непосредственно метода лечения были выбраны в репрезентативную выборку 60 особей, однородных по входным данным (пол, вес, порода, возраст).

Как видно из Таблицы 1, возраст обследованных животных с диагнозом atopический дерматит колебался от 6 мес до 11 лет, однако 54,5% (n=90) зарегистрированных случаев заболевания приходилось на молодняк до 1 года. Среди пациентов с установленным диагнозом атопии была выявлена относительно большая предрасположенность у собак десяти пород: французский бульдог (n=40, 18, 09%), немецкая овчарка (n=38, 17,19%), йоркширский терьер (n=35, 15,8%), лабрадор (n=30, 13,6%), такса (n=26, 11,76%), мопс (n=24, 10,85%), среднеазиатская овчарка (n=12, 5,43%), Вест-Хайленд Уайт терьер (n=11, 4,97%), английский бульдог (n=2, 0,9%), американский стаффордширский терьер (n=2, 0,9%), метисы (n=1, 0,45%).

Таблица 1 – Репрезентативная выборка собак, включенных в исследование

Первая группа	Вторая группа	Третья группа
Боня, йоркширский терьер, 9 месяцев, 2,4 кг, ♀	Афина, Французский бульдог, 12 месяцев, 9 кг, ♀	Тося, Французский бульдог, 10 месяцев, 6,8 кг, ♀
Рина, йоркширский терьер, 12 месяцев, 3,5 кг, ♀	Чили, французский бульдог, 16 месяцев, 12 кг, ♀	Амира, йоркширский терьер, 8 месяцев, 2,9 кг, ♀
Джино, французский бульдог, 14 месяцев, 9,6 кг, ♀	Мери, йоркширский терьер, 6 месяцев, 1,6 кг, ♀	Шелли, йоркширский терьер, 11 месяцев, 3,2 кг, ♀
Эва, мопс, 9 лет (108 мес), 12 кг, ♀	Фрося, вестхайленд вайт терьер, 7 лет (84 мес), 11 кг, ♀	Нотя, такса, 7,5 лет (90 мес), 7,2 кг, ♀
Ляля, такса, 11 лет (132 мес), 8,5 кг, ♀	Тринити, мопс, 6 лет (72 мес), 7,8 кг, ♀	Задира, вестхайленд вайт терьер, 8 лет (96 мес), 6,4 кг, ♀
Рона, немецкая овчарка, 4 года (48 мес), 31 кг, ♀	Зося, лабрадор, 3 года (36 мес), 38 кг, ♀	Гретта, немецкая овчарка, 5 лет (60 мес), 41 кг, ♀
Таис, среднеазиатская овчарка, 6 лет (72 мес), 43 кг, ♀	Красотка, метис, 6 лет (72 мес), 24,5 кг, ♀	Чернуша, метис, 10 лет (120 мес), 23 кг, ♀
Багира, лабрадор, 9 лет (108 мес), 36 кг, ♀	Хати, английский бульдог, 8 лет (96 мес), 22 кг, ♀	Бади, лабрадор, 7 лет (84 мес), 44 кг, ♀
Чарли, метис, 4 года (48 мес), 18 кг, ♀	Мая, немецкая овчарка, 2 года (24 мес), 30 кг, ♀	Венера, среднеазиатская овчарка, 2,5 года (30 мес), 51 кг, ♀
Черри, английский бульдог, 3,5 года (42 мес), 26 кг, ♀	Ириска, бельгийская овчарка, 4 года (48 мес), 30,5 кг, ♀	Аврора, стаффордширский терьер, 5 лет (60 мес), 27 кг, ♀
Шульц, такса, 10 лет (120 мес), 12 кг, ♂	Том, метис, 8 лет (96 мес), 6 кг, ♂	Ронни, бигль, 2 года (24 мес), 24 кг, ♂
Джек, джек-рассел-терьер, 3 года (32 мес), 7,3 кг, ♂	Чарли, кане корсо, 10 мес, 31,1 кг, ♂	Тайрон, немецкая овчарка, 6 лет (72 мес), 46 кг, ♂
Балто, метис, 5 лет (60 мес), 15 кг, ♂	Жан, мопс, 3 года (36 мес), 8,3 кг, ♂	Арчи, среднеазиатская овчарка, 12 мес, 54 кг, ♂
Ярик, лабрадор, 10 мес, 22 кг, ♂	Инжир, французский бульдог, 5 лет (60 мес), 9,5 кг, ♂	Карат, йоркширский терьер, 10 лет (120 мес), 2,5 кг, ♂
Пьеро, мальтийская болонка, 7 лет (84 мес), 4 кг, ♂	Лайм, среднеазиатская овчарка, 12 мес, 30 кг, ♂	Чуня, английский бульдог, 5 лет (60 мес), 31 кг, ♂
Ларик, восточно-европейская овчарка, 12 мес, 35 кг, ♂	Лорд, немецкая овчарка, 6 лет (72 мес), 44 кг, ♂	Жора, французский бульдог, 3 года (36 мес), 12 кг, ♂
Гера, йоркширский терьер, 4 года (48 мес), 5,5 кг, ♂	Борман, лабрадор, 3 года (36 мес), 34 кг, ♂	Боцман, йоркширский терьер, 6 лет (72 мес), 3,2 кг, ♂
Валет, французский бульдог, 3 года (36 мес), 7 кг, ♂	Ланис, метис, 9 лет (108 мес), 11 кг, ♂	Стивен, йоркширский терьер, 16 мес, 4,3 кг, ♂
Миша, метис, 6 мес, 6,3 кг, ♂	Тимоша, йоркширский терьер, 12 мес, 9 мес, 3 кг, ♂	Атилла, немецкая овчарка, 7 лет (84 мес), 52 кг, ♂
Макс, бассенджи, 7 лет (84 мес), 9 кг, ♂	Джаспер, стаффордширский терьер, 5 лет (60 мес), 35 кг, ♂	Алтай, французский бульдог, 2 года (24 мес), 15 кг, ♂

Средний возраст 54,25 ± 9,0 мес Средний вес 15,66 ± 2,26 кг Самки/ самцы – 50/50%	Средний возраст 48,4 ± 7,3 мес Средний вес 19,92 ± 7,37 кг Самки/ самцы – 50/50%	Средний возраст 54,45 ± 8,29 мес Средний вес 22,83 ± 3,45 кг Самки/ самцы – 50/50%
--	---	---

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

Эритема (Рисунок 4) являлась первичным поражением и была локализована в одной или нескольких из следующих областей: ухо (особенно вентральные и вогнутые ушные раковины), окологлазная область, нос, вентральная часть шеи, передняя локтевая область, подмышечная впадина, пах, туловище, лапы (особенно межпальцевые промежутки) и кожа под хвостом. В большинстве случаев эритема была диффузная, осложнялась эксфолиациями. Эритему за указанный период исследования выявили у 102 особей, что составило 46,15% от числа обследованных собак (n=221).



Рисунок 4 – Эритема при атопическом дерматите (источник: оригинал)

Гиперпигментация (Рисунок 5) являлась вторичным поражением кожи у собак с диагнозом атопический дерматит. Она локализовалась в любом месте воспаленной или раздраженной кожи. Фокальные очаги чаще наблюдали в местах исчезновения стафилококковых поражений. Гиперпигментация была выявлена у 151 особи за указанный период исследования, что составило 68,3% от числа обследованных собак (n=221).



Рисунок 5 – Гиперпигментация при атопическом дерматите
(источник – оригинал)

Лихенификация так же являлась вторичным поражением кожи у собак с диагнозом атопический дерматит (Рисунок 6). Это утолщение кожи, где появлялось множество складок. Он могло развиваться в любом месте, где было хроническое воспаление или раздражение кожи. Наиболее часто встречалась в ушах (особенно в вогнутой части ушной раковины и вертикальном слуховом канале), окологлазной области, брюшной части шеи, подмышечных впадинах, туловищных складках, губах и под хвостом. Лихенификация была выявлена у 153 особей за указанный период исследований, что составило 69,2% от числа обследованных собак (n=221).



Рисунок 6 – Гиперпигментация и лихенификация кожи при атопическом дерматите (источник – оригинал)

Себорея (Рисунок 7) могла быть генерализованной и нередко способствовала появлению неприятного запаха от животного. Она могла быть локализованной, при этом часто поражались уши, вентральная часть шеи, межпальцевые промежутки, подмышечные и паховые области. За указанный период исследования себорея выявлена у 110 особей, что составило 49,7% от числа обследованных собак (n=221).



Рисунок 7 – Гипотрихоз и себорея при атопическом дерматите (источник – оригинал)

Хронический или рецидивирующий средний отит встречался у 80% собак с атопией и мог быть единственным или наиболее выраженным клиническим

симптомом в 20% случаев (Рисунок 8). Длительное воспаление часто приводит к гиперплазии тканей внутри уха и слуховых проходов. Он также склонен к гиперплазии сальных и серозных желез, что приводит к избыточному скоплению железистого секрета, что в свою очередь имеет тенденцию к дальнейшему распространению инфекции. За указанный период исследования вторичный отит выявлен у 196 особей, что составило 88,7% от числа обследованных собак (n=221).



Рисунок 8 – Воспаление наружного слухового прохода и кожи ушной раковины при атопическом дерматите (источник – оригинал)

Воспаление кожи между пальцами приводило к гиперплазии и гиперкератозу стенок фолликулов. Сальные и апокринные железы секретировали и накапливали секрет внутри фолликула, фолликул закупоривался и припухал. В результате секрет проникал в дерму и вызывал реакцию окружающих тканей на сало, кератин и волосы. Клинически поражения выглядели как папулы или узелки, которые могли вскрываться серозно-геморрагической жидкостью. В большинстве случаев эти поражения развивались сами по себе, а затем исчезали. Могли быть поражены одна или несколько конечностей (Рисунок 9).

Межпальцевые папулы, узелки, фурункулез или кисты были выявлены у 57 особей за указанный период исследования, что составило 25,8% от числа обследованных собак (n=221).



Рисунок 9 – Межпальцевый фурункулез при атопическом дерматите
(источник – оригинал)

Как видно из Таблицы 2, ведущими симптомами заболевания в нашем исследовании являлись: эксфолиация (98,6%), отит (88,7%), лихенификация (69,2%).

Таблица 2 – Характерные клинические признаки болезни

Признаки болезни	Количество обследованных собак, особей	Выявлено проявление признаков, особей	% к числу обследованных
Отит	221	196	88,7%
Эритема	221	102	46,15%
Эксфолиация	221	218	98,6%
Лихенификация	221	153	69,2%
Гиперпигментация	221	151	68,3%
Межпальцевые папулы, узелки, фурункулез или кисты	221	57	25,8%
Себорея	221	110	49,7%

Собак, у которых подтвердили паразитарную, дрожжевую, бактериальную либо грибковую природу зуда, мы исключали из дальнейшего исследования (Рисунок 10).

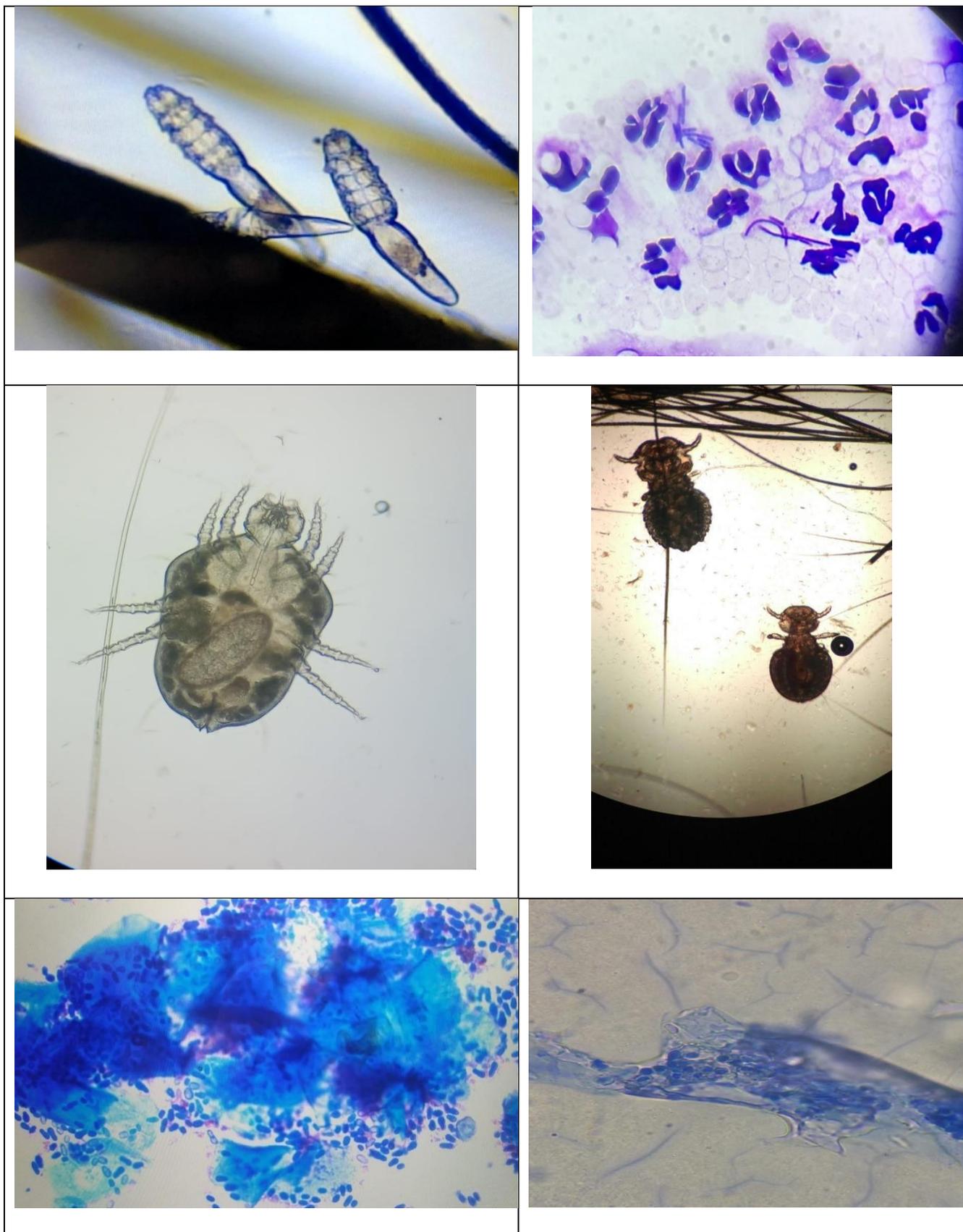


Рисунок 10 – Подтвержденные демодекоз, триходектоз, хейлетиеллез, нейтрофильное септическое воспаление, дерматомикоз и дрожжевая инфекция у собак подозрительных по atopическому дерматиту. Животные исключены из исследования. Увеличение x250 (источник – оригинал)

Уровень зуда у обследуемых пациентов оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы PVAS (Рисунок 11) на первичном осмотре и при последующих визитах (30, 60 сутки лечения). Адаптация шкалы тяжести зуда разработана P.B. Hill, P. Lau и J. Rybnicek (2007) и была одобрена для использования у собак J. Rybnicek, P.J. Lau-Gillard, R. Harvey и P.B. Hill, (2009). Владельцам выдавали печатную версию шкалы и просили по дням (0, 30, 60) отмечать на шкале уровень зуда их питомца.

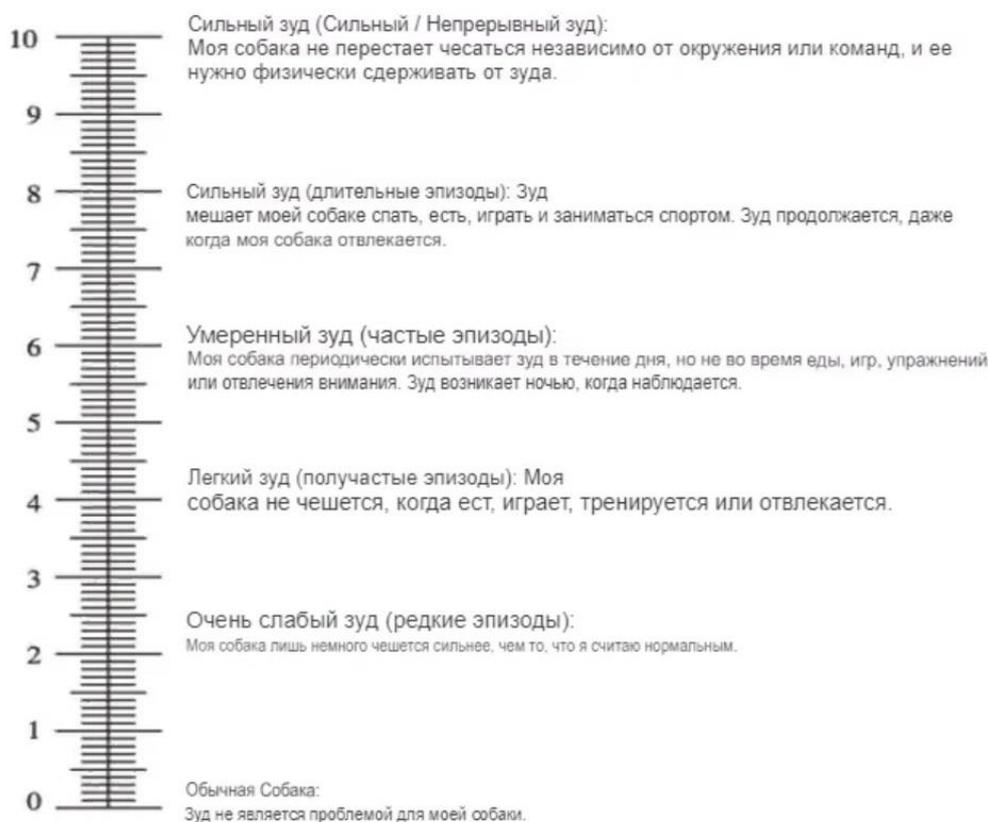


Рисунок 11 – Шкала уровня зуда PVAS

Степень распространения и тяжести кожных поражений оценивали с помощью индекса CADESI (Рисунок 12). Использовали адаптированную нами шкалу визуализации основных кожных поражений и их распространений: лихенификации, эксфолиации и эритеме. Данные фиксировали в карте пациента и вносили в специализированное приложение для мобильных устройств «Atopy Index» от компании «Hill's» для дальнейшей динамической оценки состояния кожных покровов.



Рисунок 12 – Скриншот приложения для оценки интенсивности и распространенности кожных поражений с помощью индекса CADESI

В результате проведенных исследований нами был разработан фотографический атлас поражений кожи, позволяющий с большей точностью стадировать тот или иной вид поражения кожи, встречающийся при атопическом дерматите собак.

Как видно из Рисунка 13, распространенные поражения кожи при АД можно выделить в 4 основные стадии. Данные клинические наработки отображены в формате компактной таблицы и рекомендованы для практикующих ветеринарных врачей в рутинной практике на дерматологическом осмотре.

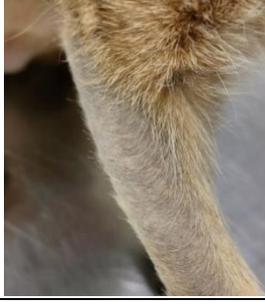
	Отрицательно	Единичное поражение	Умеренное поражение	Выраженное поражение
Экскориация				
Лихенификация				
Эритема				
Алопеция				

Рисунок 13 – Интенсивность кожных поражений
(источник – оригинал)

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

Для определения терапевтической эффективности аргинина при атопическом дерматите у собак и его влияния на гематологические показатели крови были сформированы 3 равноценные группы собак по 20 особей в каждой.

Животным первой группы для контроля зуда и кожных поражений 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 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).

Третья группа (контрольная) не получала какой-либо оральной противовоспалительной терапии, а также местных средств, содержащих ГКС, антибиотики и противогрибковые препараты для облегчения симптомов зуда и лечения вторичных кожных инфекций, связанных с основным заболеванием. Данная группа была сформирована для того, чтобы оценить клинические и биохимические изменения на фоне предложенного нами лечения, и выступала своеобразным эталоном для сравнения с 1 и 2 группами.

Исследование белковых показателей крови проводили до начала терапии, через 30 и 60 дней соответственно. На анализаторе «IDDEX CATALYST ONE» исследовали такие параметры, как альбумин, общий белок, глобулин, общий билирубин, гамма глутамин трансферазу, аспартат амино трансферазу, щелочную фосфатазу, желчные кислоты, амилазу, липазу, креатинин, мочевины, 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 g/L), оно составило $19,6 \pm 1,3$ g/L, фракция же глобулинов была в пределах физиологической нормы (23.0-52.0 g/L) и составила $27,22 \pm 1,8$ g/L, наряду с выявленной гипопроотеинемией – средний показатель уровня белка до начала лечения среди всех исследуемых собак (n=60) равнялся $47,27 \pm 1,16$ g/L, при норме 57.0-89.0 g/L. Таким образом, у больных атопическим дерматитом собак отмечалось нарушение белкового обмена в фазе

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 повышения 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 повышения 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), 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±1,1; 29,39±2,2; 49,56±2,5; на 60-е сутки: 20,87±1,3; 31,89 ±2,1; 50,25±0,9.

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.

Таким образом, в среднем 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), восстанавливались в среднем в 2 раза быстрее, чем животные первой и третьей контрольной групп.

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.

Результаты исследования представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3 – Динамика биохимических показателей сыворотки крови исследуемых собак

Показатель	Сутки	Референсы	Группы животных М+-m		
			Первая *	Вторая **	Третья ***
Альбумин	1	22.0-44.0 g/L	18,6±1,3	23,45±1,6	19,9±1,2
	30		19,6±1,3	33,94±2,5	20,7±1,18
	60		37,42±2,8	41,15±3,2	20,7±1,3
Глобулин	1	23.0-52.0 g/L	19,6±1,3	24,15±1,5	27,48±1,9
	30		29,44±2,04	41,56±3,1	29,39±2,1
	60		31,8±0,8	45,65±3,4	31,8±2,2
Общий белок	1	57.0-89.0 g/L	46,82±2,3	47,6 ±0,8	47,4±0,7
	30		49,03 ±3,5	75,4±3,4	52,76±1,2
	60		69,22±5,6	86,8±0,5	52,87±1,3
Билирубин общий	1	0.0-15.0 umol/L	5,6±1,8	7,9±2,1	5,3±1,2
	30		6,1±1,1	10,5±1,1	7,9±1,3
	60		7,7±1,6	14,7±1,3	8,5±2,5
Гамма трансфераза глутамин	1	0-12 U/L	5,3±1,6	6,1±2,4	4,5±1,1
	30		7,1±1,2	9,3±1,1	6,9±1,3
	60		9,9±1,1	11,5±0,5	8,6±1,7
Аспартат трансфераза амино	1	0-48 U/L	20,41±2,8	25,2±0,8	19,43±2,5
	30		29,7±2,04	34,5±1,2	25,15±0,15

	60		35,6±0,8	44,1±1,9	31,6±1,2
Аланинаминотрансфераза	1	5-130 U/L	45,95±3,1	69,1±6,2	44,15±2,1
	30		97,3±6,1	101,6±3,4	99,2±4,2
	60		106,3±3,8	114,8±2,9	101±2,2
Щелочная фосфатаза	1	14-111 U/L	141,25±2,5	135,17±3,1	134,25±3,1
	30		97,6±7,7	92,1±1,6	89,3±1,2
	60		80,9±0,5	79,3±1,1	79,4±2,3
Желчные кислоты	1	1.00-9.00 umol/L	4,9±1,3	2,1±0,5	2,5±0,4
	30		5,6±1,1	4,9±0,3	4,4±1,6
	60		8,2±0,8	8,7±0,5	7,9±0,01
Амилаза	1	500-1500 U/L	1080±100,5	1001±20,1	1343±95,1
	30		912±59,8	893±43,5	998±52,1
	60		632±38,5	627±29,1	720±19,5
Липаза	1	0-40 U/L	21,9±4,5	20,3±0,7	19,8±0,02
	30		36,85±1,15	34,1±0,9	33,7±0,03
	60		39,15±0,41	39,73±0,5	38,13±0,12
Креатинин	1	44.0-212.0 umol/L	194,59±14,2	189,34±10,6	213,4±8,6
	30		142,5±8,9	136,24±7,2	187,5±6,5
	60		112,2±6,1	110,4±0,5	123,2±1,2
Мочевина	1	4.0-12.90 umol/L	8,49±0,68	7,43±0,77	13,0±0,5
	30		8,80±0,49	6,90±0,10	10,9±0,01
	60		10,90±0,4	9,30±0,5	9,90±0,10
Глюкоза	1	4.11-8.83 mmol/L	6,3±0,5	6,1±0,1	7,4±0,5
	30		6,1±0,4	7,3±0,7	6,9±0,02
	60		5,11±0,5	8,13±0,27	5,9±0,01
Холестерин	1	1.68-5.81 mmol/L	1,78±0,3	2,44±0,26	1,54±0,06
	30		3,32±0,6	3,45±0,15	2,66±0,04
	60		5,11±0,1	5,23±0,27	3,90±0,1
Триглицериды	1	0.00-1.13 mmol/L	0,60±0,01	0,71±0,09	0,59±0,02
	30		0,90±0,06	0,89±0,01	0,79±0,6
	60		1,1±0,02	1,1±0,03	0,90±0,07
Достоверность различия уровня альбумина на 60 сутки лечения:					
*, ***, $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; **, ***, $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; *, **, $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$.					
Достоверность различия уровня белка на 60 сутки лечения:					
*, ***, $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; **, ***, $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; *, **, $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$.					

Общеклиническое исследование крови собак проводили перед началом лечения для определения различных нарушений, которые могли бы послужить противопоказанием для назначения терапии, а также на 30 и 60 сутки лечения. Исследуя стандартные показатели клинического анализа крови, мы не выявили выраженных отклонений.

Таблица 4 – Динамика гематологических показателей крови исследуемых собак

ТЕСТ	Сутки	Результат			Референсные значения	Единицы
		Первая группа	Вторая группа	Третья группа		
Клинический анализ крови WBC (лейкоциты)	1	12,87±0,7	12,44±0,8	12,84±0,7	6,0-16,0	× 10 ⁹ /л
	30	14,92 ±0,9	15,9±0,8	14,3±0,7		
	60	15,2±0,6	16,0±0,1	14,89±0,6		
RBC (эритроциты)	1	6,4±0,2	6,5±0,2	6,4±0,2	5,20-8,40	× 10 ¹² /л
	30	7,10±0,4	8,29±0,2	6,20±0,5		
	60	7,90±0,3	8,38±0,1	7,39±0,6		
HGB (гемоглобин)	1	149,3±4	145,5±3	157,8±3	120-180	г/л
	30	160,1±5	169,2±1	157,2±3		
	60	165,4±2	179,5±2	166,1±4		
HCT (гематокрит)	1	47,6±2,6	47,4±2,4	48,6±2,8	37,0-55,0	%
	30	49,1±1	48,4±1,5	49,3±1,7		
	60	52,3±2,1	54,9±0,1	51,5±1,2		
PLT (тромбоциты)	1	488±21,3	439±19,7	449±20,9	200-600	× 10 ⁹ /л
	30	501±19,5	499±20,1	49±18,7		
	60	525±15,4	548±19,3	513±19,5		
Лимфоциты	1	23,4±1,5 3,1±0,4	22,5±1,5 2,8±0,2	22,45±1,5 2,5±0,2	12,0-30,0	% × 10 ⁹ /л
	30	26,2±1,7 3,2±0,2	27,3±1,6 3,0±0,5	25,5±1,3 2,8±0,3		
	60					
Моноциты	1	5,9±0,4 0,3±0,04	4,8±0,4 0,31±0,04	4,05±0,4 0,27±0,03	2,0-9,0 0,0-1,8	% × 10 ⁹ /л
	30	6,3±0,6 0,29±0,03	6,6±0,3 0,9±0,05	6,2±0,5 1,2±,0,04		
	60	7,1±0,4 0,8±0,05	8,4±0,5 1,3±0,06	7,3±0,3 1,2±		
Гранулоциты	1	70,6±3,1 9,1±0,3	70,8±2,9 9,6±0,3	69,6±2,9 7,6±0,2	60,0-83,0 4,0 – 12,6	% × 10 ⁹ /л
	30	75,2±3,2 9,3±0,5	78,1±3,1 9,9±0,5	72,3±3,2 9,1±3,2		
	60	79,8±3,1 9,6±0,5	82,3±1,1 10,3±2,2	79,2±3,6 9,4±1,1		
MCV (средний объем эритроцита)	1	68,04±2,9	66,9±2,7	66,1±2,7	60,0 – 75,0	Фл
	30	69,9±2,5	70,1±1,3	69,5±2,9		
	60	70,3±1,5	73,6±1,4	70,7±1,7		
МСНС (средняя конц.	1	337±19,7	342±20,1	340±20,0	300 – 380	г/л

гемоглобина в эритроците)	30	342±20,3	348±19,1	347±17,1		
	60	359±18,6	362±17,9	358±19,2		
МСН (среднее содержание гемоглобина в эритроците)	1	24,4±1,5	23,9±1,5	23,5±1,3	21,0 – 27,0	пикограмм
	30	25,2±1,4	24,5±1,4	24,7±1,5		
	60	25,9±1,6	26,5±0,5	25,3±1,2		
MPV (средний объем тромбоцитов)	1	9,6±0,5	9,2±0,5	9,02±0,4	7,0 – 12,0	Фл
	30	9,9±0,6	10,9±0,5	9,8±0,5		
	60	10,1±0,7	11,6±0,4	10,3±0,6		
RDW (показатель анизоцитоза эритроцитов)	1	13,7±0,	14,4±0,8	13,8±0,7	11,9 – 16,0	%
	30	14,1±0,3	15,6±0,4	14,4±0,4		
	60	15,1±0,6	15,9±0,01	14,9±0,7		
Статистически значимых отклонений не выявлено.						

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

Гистологические изменения кожи собак, участвовавших в исследовании, суммированы и представлены в Таблице 5. На 24-й неделе терапии у собак первой группы отмечалось достоверное снижение степени зуда (на 80%), у животных не было признаков членовредительства, а при клиническом осмотре у собак этой группы местами отмечалась гиперпигментация от хронического воспаления (уши, межпальцевые промежутки), а на дорсальной поверхности туловища наблюдалась себорея.

Как видно из рисунков 14 и 15, в гистологических препаратах кожи наблюдались следующие изменения: общая гипоплазия эпидермиса, гипоплазия желез; также наблюдали, что придатки фолликулов были окружены небольшим количеством лимфоцитов, плазматических клеток, нейтрофилов и эозинофилов.

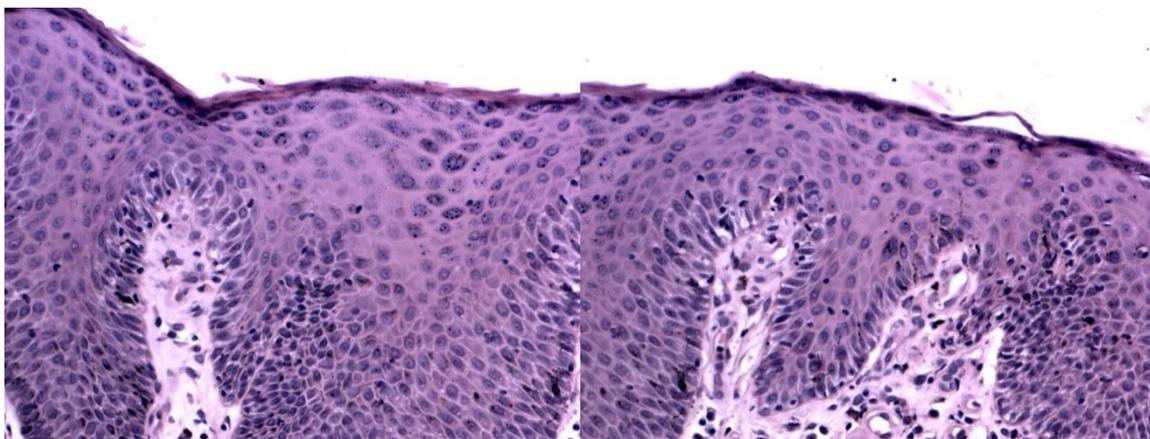


Рисунок 14 – Гистобиоптат кожи собаки породы немецкая овчарка, возраст 7 лет. Окраска: гематоксилином и эозином, увеличение $\times 250$ (источник – оригинал)

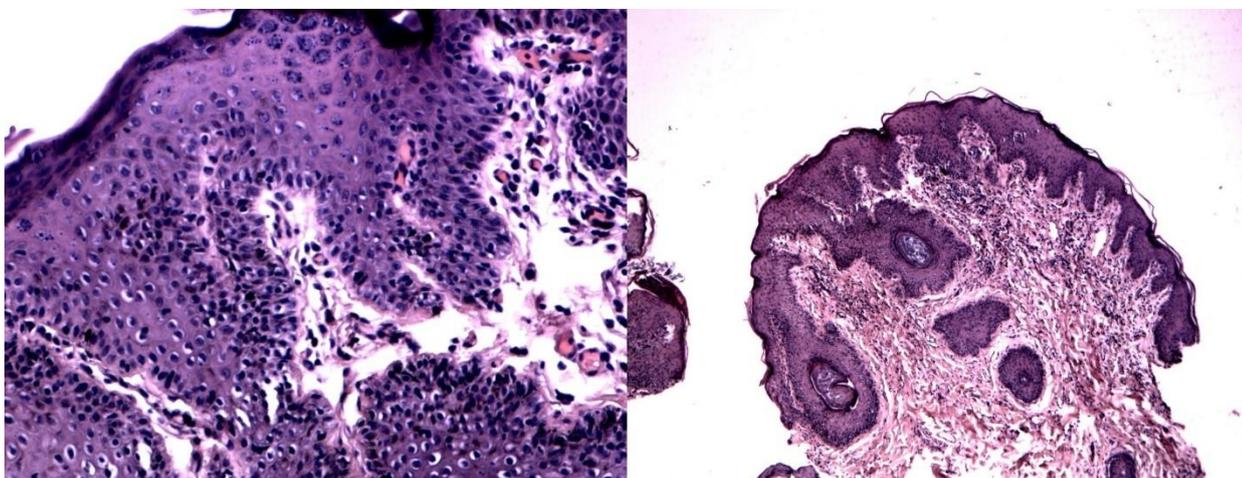


Рисунок 15 – Гистобиоптат кожи. Собака породы джек рассел терьер, возраст 3 года. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 250$ (источник – оригинал)

У животных второй группы при визуальном осмотре отмечалось отсутствие зуда и сопутствующих ему первичных повреждений кожи (гиперемия, эксфолиация, себорея). Как видно из рисунков 16 и 17, при гистологическом исследовании выявлена незначительная гипоплазия верхних слоев эпидермиса, единичные лимфоциты в придатках волосяных фолликулов. Остаточной гиперпигментации у собак первой группы не наблюдалось.

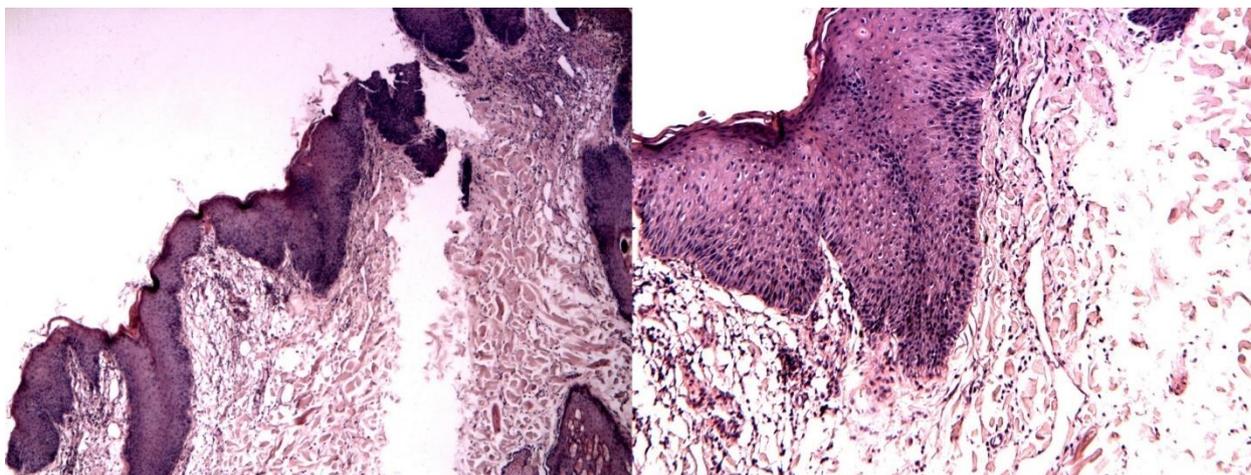


Рисунок 16 – Гистобиоптат кожи. Собака породы немецкая овчарка, возраст 1,5 года. Окраска гематоксилином эозином. Увеличение $\times 250$
(источник – оригинал)

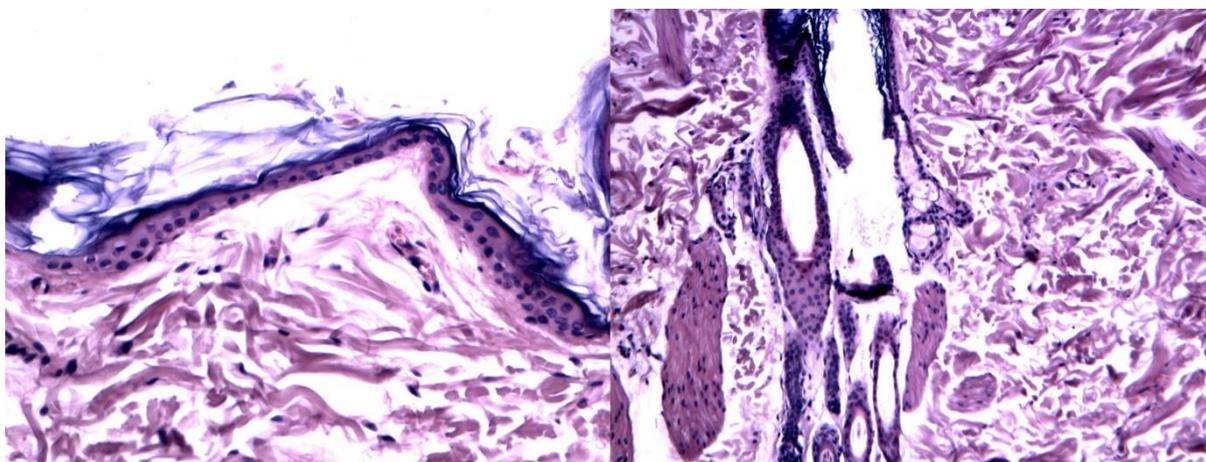


Рисунок 17 – Гистобиоптат кожи. Собака породы немецкая овчарка, возраст 8 лет. Окраска гематоксилином эозином. Увеличение $\times 250$
(источник – оригинал)

На 24-й неделе терапии у животных интактной группы отмечалось сохранение степени зуда при клиническом осмотре, они продолжали лизать и кусать пораженные участки кожи. У собак этой группы эксфолиация, алопеция, эритема, лихенификация и гиперпигментация, себорея наблюдались в следующих областях: нос, подмышечные впадины, пах, межпальцевые промежутки, вентральная часть атриума. Помимо клинических проявлений зуда, выявлены осложнения первичных поражений кожи вторичными бактериальными и грибковыми инфекциями. Как видно из Рисунка 18, у животных этой группы

в гистологических препаратах кожи наблюдались следующие изменения: общая гиперплазия эпидермиса, гиперплазия желез, акантоз и пигментация базального слоя, фиброз дермы, гиперплазия волосяных фолликулов, поверхностная инфильтрация участков эпидермиса малыми лимфоцитами, нейтрофилами, плазматическими клетками, эозинофилами.

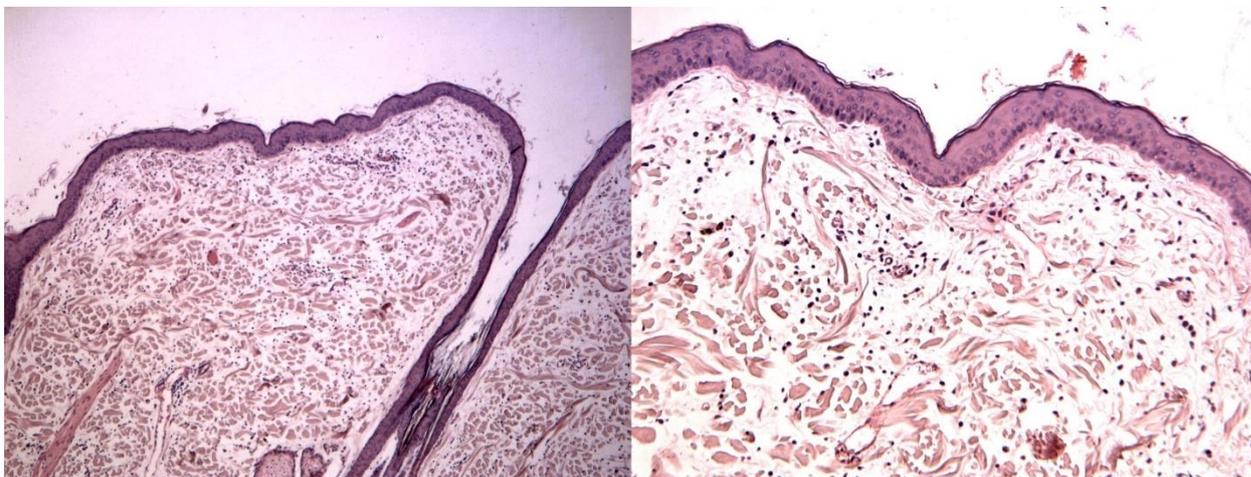


Рисунок 18 – Гистобиоптат кожи. Собака породы такса, возраст 5 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 250$ (источник – оригинал)

В результате проведенного нами лечения при диспансеризации было установлено, что степень зуда у собак первой группы значительно уменьшилась – на 80%, у них на 80% были сняты кожные симптомы, а также гиперпигментация в местах трения, не выявлено хроническое воспаление, визуально сохранялась лишь себорея в области дорсальной поверхности туловища. Во второй группе собак в результате лечения отмечено достоверное уменьшение степени зуда на 95–98%. По результатам клинического осмотра в коже собак этой группы не выявлено изменений, в том числе гиперпигментации в очагах хронического воспаления, наблюдаемой у собак первой и интактной групп. Клиническое обследование собак в интактной группе не выявило уменьшения степени зуда. При осмотре кожи выявлены эксфолиации, алопеция, эритема, лихенификация и гиперпигментация. Помимо первичных изменений, наблюдалось обсеменение пораженных участков вторичной микрофлорой.

Изучение образцов гистобиопсии кожи всех собак, включенных в исследование, позволило определить гистологические изменения, происходящие

в коже в процессе лечения. Так, изменения были выявлены в поверхностных слоях эпидермиса, дерме, базальном слое и придатках кожи. В результате лечения при анализе гистобиопсий у собак первой группы наблюдалась легкая общая гипоплазия эпидермиса и желез, инфильтрация дермы воспалительными клетками.

По результатам гистологического исследования панч-биотатов кожи собак второй группы выявлено: легкая гипоплазия придатков кожи и верхних слоев эпидермиса, незначительная лимфоцитарная инфильтрация дермы. В гистологической картине кожи у собак интактной группы наблюдались следующие изменения: общая гиперплазия эпидермиса, гиперплазия желез, акантоз и пигментация базального слоя, фиброз дермы, гиперплазия волосяных фолликулов, инфильтрация поверхностных участков эпидермиса с лимфоцитами, нейтрофилами, плазматическими клетками и эозинофилами.

Полученные результаты позволяют говорить об эффективности аргинина в составе комплексной терапии атопического дерматита у собак, что доказано качественными изменениями гистологии кожи и результатами клинического наблюдения за собаками в период исследования. Мы отметили, что использование аргинина в качестве донора оксида азота в нашей схеме лечения атопического дерматита у собак способствовало нормализации структуры кожи больных животных. Результаты нашего гистологического исследования показывают положительный эффект воздействия аргинина на структуры кожи, такие как роговой слой, дерма и придатки.

Обобщенные параметры гистологии кожи собак, участвующих в исследовании, отображены в Таблице 5. Терапевтический эффект зависит от влияния NO на микрососуды кожи, его взаимодействия с макрофагами, кератиноцитами, фибробластами и воспалительными клетками.

Таблица 5 – Параметры гистологии кожи собак, участвующих в исследовании

	Первая группа	Вторая группа	Третья группа (интактный контроль)
Гистологическая картина	Гипоплазия эпителия; гипоплазия желез; инфильтрация дермы лимфоцитами, плазмócитами, нейтрофилами, эозинофилами	Эпидермис нормального строения или легкая гипоплазия верхних слоев эпидермиса; дерма незначительно инфильтрирована лимфоцитами	Гиперплазия эпидермиса; гиперплазия желез; акантоз и пигментация базального слоя; фиброз дермы; гиперплазия волосяных фолликул; инфильтрация дермы и поверхностных слоев эпидермиса лимфоцитами плазмócитами нейтрофилами эозинофилами

3.4 Применение пероральной формы аргинина

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. Результаты исследования представлены в Таблице 6.

Изучение роли аргинина в процессах восстановления кожи и иммунных кожных заболеваниях является актуальной темой в ветеринарии. Введение аргинина в схему лечения атопического дерматита дало положительные результаты и показало значительную эффективность при этом заболевании у собак. Впервые нами продемонстрирована возможность использования этой аминокислоты в комплексной схеме лечения атопического дерматита у собак, а гистологические исследования подтвердили влияние оксида азота на кожные структуры. В частности, нами наглядно продемонстрировано положительное влияние аргинина на роговой слой, дерму и придатки кожи.

Таблица 6 – Изменение индекса CADESI и уровня зуда в исследуемых группах

	0 сутки	30 сутки		60 сутки	
	Первая и вторая группа, первичное обращение	Первая группа *	Вторая группа **	Первая группа *	Вторая группа **
Значения уровня зуда по PVAS	8,26 ± 0,146	8,37 ± 0,134	3,15 ± 0,4	3,8 ± 0,28	1,7 ± 0,25
Значения индекса CADESI	163, 17 ± 1,04	158,6 ± 1,204	77,95 ± 2,93	75,65 ± 1,92	19,9 ± 0,74
Достоверность различия: PVAS: *, ** на 60 сутки: $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; CADESI: *, ** на 60 сутки: $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$.					

Проанализировав статистические данные нашего исследования, можно с уверенностью сказать, что введение аргинина в схему комплексной терапии атопического дерматита у собак вдвое увеличивает эффективность лечения этого заболевания и вызывает значительное ослабление симптомов заболевания, уменьшение тяжести его течения, в частности, значительно снижает уровень зуда и, соответственно, улучшает качество жизни наших пациентов.

Мы считаем, что изменения отдельных клинических признаков, в частности, уменьшение степени лихенификации и гиперпигментации, указывающие на хронизацию патологического процесса и трудно поддающиеся классической терапии, свидетельствуют о значительном регрессе воспалительного процесса при включении в стандартную схему терапии аргинина. Основным показателем этой регрессии является индекс CADESI, уровень которого у собак второй группы был на 50% ниже, чем у собак первой группы на 60-й день лечения.

Наши данные согласуются с медицинскими исследованиями по применению аминокислот в лечении атопического дерматита. В гуманной медицине оценивают аналогичные ветеринарному CADESI индексы тяжести и распространенности кожных поражений (SCORAD, EASI). Так, в результатах исследования авторов А.Н. Пампура, Т.Е. Лаврова были получены данные о высокой эффективности перорального применения аминокислотной смеси в терапии атопического

дерматита тяжелой степени у грудных детей. Наши данные пересекаются с результатами данного исследования в плане скорости восстановления кожных покровов по индексу CADESI и по индексу SCORAD: так и в нашем исследовании, и в медицинском уже на четвертой неделе терапии атопического дерматита с применением аминокислот данные индексы уменьшились на 50% и более.

Так же в исследовании М.В. Чуракаева и М.К. Балабековой есть данные о позитивном влиянии аргинина в комплексной терапии экземы на клинические показатели больных. В частности, в данном исследовании оценивали индекс EASI, отражающий тяжесть и распространенность экзематозного процесса при стандартном лечении и лечении аминокислотой аргинин. По итогам данного исследования было установлено, что при терапии экземы аргинином индекс EASI в группе больных снизился на 78% за время лечения, что коррелирует с нашими данными (индекс CADESI снизился на 87,8% за время лечения).

Анализ биохимических показателей у собак с атопическим дерматитом после лечения позволяет говорить не только об определенной метаболической активности аминокислоты аргинин, но и о ее положительном влиянии на течение воспалительного процесса.

В исследовании С. Ortega-Sánchez, М.А. Pérez-Díaz, V. Martínez-López et al. [145] аргинин применялся для снижения пролиферации, миграции и адгезии фибробластов кожи *in vitro*, и это являлось многообещающим фактом для лечения кожных заболеваний, таких как псориаз и АД, где уменьшение пролиферации и миграции клеток может помочь избежать воспаления. Данные нашего исследования подтверждают этот факт снижения уровня воспаления при применении аргинина в терапии атопического дерматита у собак.

Также аргинин использовали в составе нанокомпозитной мембраны для улучшения заживления ран. Результаты исследования С. Fu, Z. Qi, С. Zhao et al. (2021) показали, что нанокомпозитная мембрана, очевидно, может ускорить закрытие раны, а в ранах наблюдалось уменьшение воспаления, улучшение ангиогенеза и ускорение реэпителизации. Данные были подтверждены анализом клеточной пролиферации и адгезии. Таким образом, аргинин оказывает

выраженное влияние на скорость эпителизации ран и уменьшение воспаления. Данные факты согласуются с нашими наблюдениями: за время исследования нами было достоверно установлено сокращение времени разрешения кожных поражений (исходя из данных по индексу CADESI).

Исследование А.С. Кузнецова, К.С. Остренко (2020) показало повышенную потребность данной аминокислоты (аргинина) в период инфекционных и воспалительных процессов, различных стрессах. Достоверно был подтвержден дефицит у поросят-отъемышей, что требовало дополнительного приема аргинина в пероральных формах. Материалы данного исследования показывают значимую роль дополнительного введения аргинина на показатели белкового обмена поросят, а также на прирост их массы тела. Результаты согласуются с нашими наблюдениями о влиянии аргинина на прирост таких показателей, как альбумин и общий белок.

Исходя из характера изменения биохимических показателей у больных, мы полагаем, что аргинин проявляет активность в трансмембранных процессах, препятствует поступлению продуктов белкового обмена в энтероциты, что в свою очередь способствует снижению аллергической реактивности организма. Известно, что синтез альбумина значительно снижен в остром периоде воспаления. Поскольку уровень сывороточного альбумина во второй группе собак значительно повышался на фоне применения аргинина в процессе лечения, возможно, что введение этой аминокислоты оказывает положительное влияние на нарушение белкового обмена у исследуемой категории больных, и это подтверждается значительным изменением уровня этого показателя крови. Так, у собак второй группы значения альбумина после лечения были в среднем на 75,48% выше. Поскольку положительная динамика как клинических симптомов, так и биохимических показателей у больных собак, получавших аргинин, более выражена, чем у собак, получавших стандартную терапию, использование в лечении аминокислоты аргинина представляется нам весьма целесообразным, так как позволяет усилить лечебный эффект и вдвое сокращает время восстановления. Как вывод, включение аргинина в схему комплексной терапии

атопического дерматита у собак вдвое сокращает сроки выздоровления и тем самым повышает эффективность лечения этого заболевания.

Изменения индекса CADESI, в частности лихенификация и гиперпигментация, свидетельствующие о хроническом кожном процессе и в норме весьма трудно поддающиеся лечению, обнаруживают значительный регресс при добавлении к стандартной схеме терапии аргинина.

Анализ белковых показателей биохимического анализа сыворотки крови собак, в частности повышение уровня альбумина и общего белка у собак с атопическим дерматитом на фоне лечения, подтверждает метаболическую и ранозаживляющую эффективность аргинина, его влияние на течение воспалительного процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше понимание атопического дерматита значительно продвинулось за последние несколько лет. Ранее атопический дерматит считали реакцией гиперчувствительности I типа, опосредуемой гистамином и провоцируемой вдыхаемыми аллергенами, однако теперь стало ясно, что это очень сложный многогранный синдром, ключевую роль в котором играет кожный барьер. При этом синдроме решающее значение имеет множество факторов, и кожа сама по себе, по видимому, играет решающую роль в регулировке иммунного ответа на всасывающиеся через нее аллергены. Кератиноциты определяют иммунный ответ и влияют на тип активирующейся лимфоцитарной реакции. У собак с атопией описано нарушение барьерной функции кожи, и все же необходима дополнительная работа, чтобы понять, что первично, а что является вторичными последствиями. Многие цитокины изучались в качестве потенциальных мишеней для будущего лечения в надежде создать индивидуальную медицину, направленную на конкретные медиаторы у определенных подгрупп пациентов.

В будущие исследования необходимо включить контрольные группы с не атопическими воспалительными заболеваниями в дополнение к здоровым контрольным группам, чтобы дифференцировать изменения, являющиеся просто следствием неспецифического воспаления, от специфических характерных признаков атопического заболевания. В связи со сложностью этого синдрома ясно, что наш подход должен быть мультимодальным и подобран индивидуально к каждому пациенту, так как у разных пациентов могут быть значимы разные пути выздоровления. По мере того, как наше лечение будет становиться более индивидуальным, можно предположить, что какой-то подход будет эффективен для некоторых пациентов, но не для всех. Важно, что нам нужно помнить о модуляции микробиома. Восстановление микробного биоразнообразия имеет решающее значение для надлежащего функционирования иммунной системы

и кожного барьера, а также сведения к минимуму новых повторных циклов сенсибилизации и дальнейшего нарушения кожного барьера.

В диссертации на основании выполненных теоретических и практических исследований, в частности, объемного анализа зарубежной и русской литературы, исследований мезотерапевтического введения аргинина, перорального введения аргинина, изучения влияния аргинина на биохимические показатели крови, изучения влияния аргинина на строение и гистологию кожного покрова больных атопическим дерматитом собак, изучения влияния введения аргинина на такие индексы, как CADESI и PVAS, изложены новые научно-обоснованные решения поставленных задач по исследованию в области ветеринарной дерматологии в области лечения атопического дерматита собак, которые имеют существенное значение для развития отрасли ветеринарной медицины в нашей стране.

В ходе проведенных нами исследований были научно обоснованы решения установленных задач:

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 интересуемых 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 гипопротеинемия, 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 гистоструктуру 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 фолликул и обильная инфильтрация клетками воспаления, тогда как в группе интактного контроля и группе, принимающей циклоспорин, эти изменения преобладают. 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – атопический дерматит

АМФ – аденозинаминофосфат

АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия

АТ – антитело

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГКС – глюкокортикостероиды

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИС – иммунная система

ИФА – иммуноферментный анализ

НЖК – незаменимые жирные кислоты

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

НСП – наружный слуховой проход

ТЭПВ – трансэпидермальная потеря воды

ТЭЭС – трансэпителиальное электрическое сопротивление

ФИММ – фактор, ингибирующий миграцию макрофагов

ЦНС – центральная нервная система

ЭБ – эпидермальный барьер

ЭМ – электронная микроскопия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрезанова, Ю.А. Атопический дерматит у собак / Ю.А. Абрезанова, А.И. Бондаренко // LXXXVI международные научные чтения (памяти В.А. Гассиева). М., 2020. – С. 21-24.
2. Андреева, В.А. Применение хлорофиллипта при лечении стафилококкового дерматита у собак / В.А. Андреева // Научный и инновационный потенциал развития производства, переработки и применения эфиромасличных и лекарственных растений. – 2019. – С. 339-341.
3. Атаманенко, В.Н. Лечение экзем и дерматитов у собак / В.Н. Атаманенко // Инновационные достижения в ветеринарии. – 2020. – С. 5-7.
4. Бабайлов, В.А. Аллергические дерматозы у собак и кошек / В.А. Бабайлов, В.В. Марков // Молодежь и наука. – 2019. – № 2. – С. 5.
5. Балюн, Л. А. Опыт применения апоквела в лечении атопического дерматита собак / Л.А. Балюн // Горинские чтения. Инновационные решения для АПК» (24-25 февраля 2021 года): в 4-х. – Белгород, 2021. – С. 293.
6. Барабанов, Н.А. Оценка эффективности и влияния полиэнзимного препарата «Вобэнзим» на гематологические показатели крови собак при комплексной этиотропной терапии дерматозов / Н.А. Барабанов и др. // Прикаспийский международный молодежный научный форум агропромтехнологий и продовольственной безопасности 2022. – Астрахань, 2022. – С. 36-38.
7. Башура, А.Г. Метаболические нарушения при атопическом дерматите и экземе / А.Г. Башура, Е.С. Шмелькова, А.С. Кран – Медицина і фармація на службі у практичної косметології: від науки до практики: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. м. Харків, 10 берез. 2021 р. – Харків: НФаУ, 2021. – С. 55-58.
8. Беленина, А.Д. Использование специализированных кормов для профилактики и лечения кожных заболеваний у собак / А.Д. Беленина,

Л.И. Баюров // Научное обеспечение агропромышленного комплекса. – 2021. – С. 451-453.

9. Белова, С. Наружный отит у собак / С. Белова // Современная ветеринарная медицина. – 2017. – №. 1. – С. 20.

10. Березин, А.Е. Терапевтический потенциал L-аргинина при кардиоваскулярных заболеваниях / А.Е. Березин // Український Медичний Журнал. – 2019. – Т. 2. – №. 1. – С. 130.

11. Бледнова, А.В. Проблемы атопического дерматита собак: диагностика, лечение, профилактика / А.В. Бледнова, Е.А. Ивакина // Молодежная наука – гарант инновационного развития АПК. – 2019. – С. 22-25.

12. Бондаренко, А.И. Важность цитологических исследований при заболеваниях ушей у собак и кошек / А.И. Бондаренко // Студенческая наука-взгляд в будущее: Материалы XV Всероссийской студенческой конференции. – Красноярск, 2020. – С. 199-202.

13. Васильев, Ю.Г. Стандарт гистологической организации кожных покровов собаки / Ю.Г. Васильев и др. // Актуальные вопросы зооветеринарной науки. – 2019. – С. 20-24.

14. Власова, Т.Е. Эндоскопический метод диагностики отитов / Т.Е. Власова и др. //Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 4-3. – С. 346-347.

15. Газизова, А.И. Морфологические исследования кожного покрова млекопитающих / А.И. Газизова, Л.М. Мурзабекова // The Scientific Heritage. – 2021. – №. 77-1. – С. 6-8.

16. Герке, А. Когда иммунная система становится врагом кожи / А. Герке // VetPharma. – 2016. – № 5 (33). – С. 32-32.

17. Гильдииков, Д.И. Воспалительная реакция кожи при дерматозе у кошек и собак / Д.И. Гильдииков, О.О. Рыбкова // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, зоотехнии, биотехнологии и экспертизы сырья и продуктов животного происхождения: Сборник трудов научно-практической конференции / Под общей редакцией С.В. Позябина, Л.А. Гнездиловой. – М., 2022. – С. 206-207.

18. Глущенко, Е.Е. Изучение эффективности различных схем лечения собак с экземой на базе ветеринарного центра «Атлант», г. Новосибирск / Е.Е. Глущенко, Д.Р. Шамастова // Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий. – Новосибирск, 2021. – С. 570-576.

19. Гук, А.Г. Атопический дерматит у собак / А.Г. Гук // В мире научных открытий. – 2020. – С. 93-95.

20. Гусаковская, Э.В. Влияние L-аргинина и аминокислотина на двигательную активность крыс с экспериментальным перитонитом / Э.В. Гусаковская, Н.Е. Максимович, В.А. Ковалева // Актуальные вопросы фармакологии и фармакотерапии: сборник материалов научно-практической конференции, посвящённой 100-летию со дня рождения профессора Михаила Васильевича Кораблева, 24 января 2023 г. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»; редкол.: С. Б. Вольф [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2023. – С. 43-46.

21. Гусева, В.А. Тромбоцитарная аутоплазма как альтернатива гормональной терапии в дерматологии мелких домашних животных / В.А. Гусева, Б.С. Семенов // Естественные науки и медицина: теория и практика. – Новосибирск, 2021. – С. 21-24.

22. Добровольская, А.Н. Зависимость тяжести клинических проявлений при атопическом дерматите у собак от степени выраженности бактериальной инфекции кожи / А.Н. Добровольская, В.В. Руппель, О.В. Макарова // Актуальные проблемы биомедицины-2022. – СПб., 2022. – С. 57-58.

23. Ивакина, Е.А. Опыт лечения, диагностики и профилактики атопического дерматита собак / Е.А. Ивакина // Ветеринария в современных условиях развития АПК. – 2019. – С. 77-80.

24. Капитонова, М.А. Альтернативы глюкокортикоидам в лечении атопического дерматита у кошек и собак / М.А. Капитонова // Инновационные технологии в зоотехнии и ветеринарии. – Новосибирск, 2019. – С. 60-62.

25. Карелина, Е.А. Применение антистрессового препарата Анотен при дерматитах у собак / Е.А. Карелина и др. // *Veterinary dermatology* Российское издание. – 2019. – № 2. – С. 42-43.

26. Карпенко, Л.Ю. Использование общего анализа крови в диагностике атопического дерматита у собак / Л.Ю. Карпенко, О.А. Душенина, М.Д. Петровских // Научно-технический и социально-экономический потенциал развития АПК РФ: Материалы Всероссийской научно-практической конференции имени Заслуженного деятеля науки КБР, Заслуженного агронома РФ, доктора сельскохозяйственных наук, профессора М.Х. Ханиева. – Часть II. – Нальчик, 2022. – С. 37-38.

27. Коваленко, А.М. Применение для ветеринарного препарата АСД-2 микрокапсулирования с использованием L-аргинина / А.М. Коваленко и др. // *Актуальные вопросы сельскохозяйственной биологии*. – 2019. – № 2. – С. 98-106.

28. Козицына, А.И. Особенности показателей крови кошек при афаниптерозе (блошином аллергическом дерматите) / А.И. Козицына, Л.Ю. Карпенко, А.А. Бахта // *Современные проблемы общей и частной паразитологии*. – СПб, 2019. – С. 140-142.

29. Комаровский, В.А. Диагностика, лечение и профилактика атопического дерматита наружного слухового прохода у собак / В.А. Комаровский, П.В. Локтев // *Ветеринарная хирургия: от истока к современности: материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 110-летию со дня рождения профессора, доктора ветеринарных наук Г.С. Мاستыко. Учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»*. Витебск, 2022. – С. 89-91.

30. Кондратенко, Л.Н. Аллергия у собак / Л.Н. Кондратенко, Д.С. Дурманова // *Теория и практика современной аграрной науки*. – Новосибирск, 2020. – С. 562-565.

31. Коровина, В.В. Изучение аномальной токсичности L-аргинина / В.В. Коровина // *Международный вестник ветеринарии*. – 2021. – № 2. – С. 42-46.

32. Кудинова, С.А. Гистологическая оценка эффективности метода лечения собак с атопическим дерматитом / С.А. Кудинова, С.Ю. Концевая, В.И. Луцай // Иппология и ветеринария. – 2021. – № 1 – С. 204-212.
33. Кудинова, С.А. Влияние введения аргинина на показатели белкового обмена и клинический статус больных собак в схему комплексной терапии атопического дерматита / С.А. Кудинова, В.И. Луцай, С.Ю. Концевая // Иппология и ветеринария. – 2021. – № 3. – С. 213-224.
34. Кудинова, С.А. Мезотерапевтическое введение аргинина и тонкоигольная стимуляция при лечении алопеции невоспалительного характера (в эксперименте) / С.А. Кудинова, В.И. Луцай, С.Ю. Концевая // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2019. – № 2 (42). – С. 48-52.
35. Кудинова, С.А. Способ лечения малассезиозного отита наружного слухового прохода с атопическим дерматитом у собак / С.А. Кудинова, В.И. Луцай, С.Ю. Концевая // Иппология и ветеринария. – 2021. – № 3. – С. 225-233.
36. Куевда, Е.Н. Лечение аллергического дерматита собак / Е.Н. Куевда, Е.В. Плахотнюк, М.Л. Лизогуб // Известия сельскохозяйственной науки Тавриды. – 2022. – № 31 (194). – С. 174-182.
37. Куприянова, Л.И. Оценка эффективности шампуня с хлоргексидином 4% при вторичных микробных поражениях у собак с хроническими аллергическими дерматозами / Л.И. Куприянова, Е.Г. Багринцева, О.В. Петрова // Российский ветеринарный журнал. – 2019. – № 1. – С. 51-56.
38. Куртаева, В.И. Комплексная терапия острой формы экземы у собак / В.И. Куртаева // Научные труды студентов Горского государственного аграрного университета «Студенческая наука-агропромышленному комплексу». – 2019. – С. 220-222.
39. Лебедева, А.Л. Эффективность применения дексафорта для лечения заболеваний аллергической этиологии у собак / А.Л. Лебедева, Т.В. Бурцева // Молодежь и наука. – 2018. – № 3. – С. 20-20.
40. Левятова, Н.И. Общие принципы диагностики заболеваний кожи у собак и кошек / Н.И. Левятова // Ветеринария Кубани. – 2006. – № 5. – С. 8-11.

41. Лопатина, М.Ю. Показатели иммунной системы и эффективность иммунокоррекции у собак с хроническими заболеваниями кожи: дис. ... канд. вет. наук. – Екатеринбург: [Ур. гос. с.-х. акад.], 2004. – 166 с.
42. Люцко, В.В. Биопсия кожи в дерматологии / В.В. Люцко // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2015. – № 4. – С. 45-55.
43. Лях, А.Л. Некоторые результаты статистических и морфологических исследований онкологических заболеваний у собак / А.Л. Лях и др. // Ветеринарный журнал Беларуси. – 2022. - № 1(16). – С. 59-64.
44. Мамалига, А.А. Клинические исследования крови при атопическом дерматите собак / А.А. Мамалига, Н.В. Мельникова // Ветеринарно-санитарные аспекты качества и безопасности сельскохозяйственной продукции. – Воронеж, 2018. – С. 30-31.
45. Маммедова, Д.Т. Механизмы нарушения метаболизма L-аргинина в эндотелиальных клетках / Д.Т. Маммедова и др. // Биохимия. – 2021. – Т. 86. – № 2. – С. 175-185.
46. Мельников, Д.О. Влияние L-аргинина на изменение активности катепсина D в тканях эпидидимиса крыс / Д.О. Мельников и др. // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы VII Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, Екатеринбург, 17-18 мая 2022 г. – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022.
47. Нагаева, В.К. Сравнительная эффективность лечения атопического дерматита у собак / В.К. Нагаева, М.В. Копылович // Актуальные вопросы ветеринарии: Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию кафедры ветеринарной микробиологии, инфекционных и инвазионных болезней факультета ветеринарной медицины ИВМиБ. – Омск, 2020. – С. 589.

48. Николаева, Л.В. Подход к лечению атопического дерматита собак / Л.В. Николаева // Российский ветеринарный журнал. – 2023. – № 1. – С. 57-60.
49. Орлова, Е.А. Роль филаггрина в развитии атопического дерматита / Е.А. Орлова, Ю.А. Кандрашкина, Е.М. Костина // Практическая аллергология. – 2021. – № 2. – С. 96-100.
50. Перегудова, А.А. Гистоморфологическое строение кожи собаки / А.А. Перегудова,. – Витебск, 2019. – С. 180-181.
51. Пятецкая, Е.В. Особенности гистоструктуры кожи собак / Е.В. Пятецкая. – Витебск, 2018. – 157 с.
52. Родионова, И.А. Сравнительная оценка лечения атопического дерматита собак / И.А. Родионова, Н.М. Колобкова, Е.А. Наянзова // Вестник биотехнологии. – 2020. – № 4. – С. 11-11.
53. Рыбничек, Я. Кожные соскобы, трихоскопия, цитология и гистология кожи. Как достичь успеха в диагностике? / Я. Рыбничек // VetPharma. – 2013. – № 2 (13). – С. 32-40.
54. Садрутдинова, Г.Ф. Диагностика пиотравматического дерматита у собак / Г.Ф. Садрутдинова // Молодежные разработки и инновации в решении приоритетных задач АПК. – Казань, 2020. – С. 135-138.
55. Садчикова, А.С. Сравнительная характеристика физиологических показателей при атопическом дерматите у собак / А.С. Садчикова, Т.Г. Кичеева // Сборник материалов всероссийской науч.-прак. конференции. – Иваново, 2022. – 149-155 с.
56. Садыкова, Ю.Р. Краткий обзор иммунопатологий собак / Ю.Р. Садыкова, И.О. Крылова // Актуальные проблемы собаководства в правоохранительных -2020. – Пермь, 2020. – С. 163-167.
57. Сергеев, М.А. Пиотравматический дерматит у собак / М.А. Сергеев, О.И. Шоркина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2021. – Т. 248. – № 4. – С. 211-216.
58. Скубко, О.Р. Клиническая эффективность современных схем лечения аллергических дерматитов у собак / О.Р. Скубко, М.В. Иванова // Каталог

выпускных квалификационных работ факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО Омский ГАУ. – Омск, 2021. – С. 40-41.

59. Спиридонова, Н.В. Эффективность ветеринарного препарата "Витол-140" в комплексном лечении собак и кошек при дерматитах / Н.В. Спиридонова, В.В. Петров // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена "Знак Почета" государственная академия ветеринарной медицины». – 2021. – Т. 57. – Вып. 1. – С. 61-64. – DOI 10.52368/2078-0109-2021-57-1-61-64.

60. Столбова, О.А. Заболевания кожи различной этиологии у собак / О.А. Столбова // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2021. – № 22. – С. 504-508.

61. Столбова, О.А. Патоморфологические изменения кожи при демодекозе собак / О.А. Столбова // Вестник Бурятской государственной сельскохозяйственной академии им. В.Р. Филиппова. – 2020. – № 2. – С. 88-95.

62. Столбова, О.А. Распространение демодекоза у собак и его клиническое проявление / О.А. Столбова // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2021. – № 9 (174). – С. 138-143.

63. Столбова, О.А. Способ защиты собак от блошиных инвазий / О.А. Столбова, Д.С. Круглов // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2020. – № 21. – С. 164-168.

64. Тлиш, М.М. Биопсийная диагностика кожи при клинико-морфологической верификации воспалительного дерматоза / М.М. Тлиш и др. // РМЖ. – 2023. – № 2. – С. 58-61.

65. Угнивенко, А.А. Пищевые аллергии у собак / А.А. Угнивенко, Д.А. Девришов // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, зоотехнии, биотехнологии и экспертизы сырья и продуктов животного происхождения. – 2022. – С. 307-309.

66. Унжаков, А.Р. Роль L-аргинина в метаболизме животных (обзор) / А.Р. Унжаков, Н.П. Чернобровкина, Е.В. Робонен // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2021. – № 2. – С. 38-51.

67. Усенко, В.В. Видовые аспекты атопического дерматита / В.В. Усенко, И.В. Тарабрин, М.А. Ломидзе // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2021. – № 174. – С. 346-358.
68. Федорин, А.А. Сравнительная эффективность схем лечения блошиного аллергического дерматита у собак и кошек / А.А. Федорин и др. // Аграрный научный журнал. – 2021. – № 8. – С. 78-81.
69. Шадская, А.В. Дифференциальная диагностика отитов у мелких домашних животных как основа эффективного лечения / А.В. Шадская // Вестник аграрной науки. – 2021. – № 5 (92). – С. 69-72.
70. Шаманова, Г.С. Способ лечения сахарного диабета второго типа и его кожных осложнений / Г.С. Шаманова. – Патент RU691641C2, 2019.
71. Шведова, А.Д. Некоторые особенности лечение аллергического дерматита у собак / А.Д. Шведова, А.Б. Михайлова // Инструменты, механизмы и технологии современного инновационного развития. – Стерлитамак, 2022. – С. 18-20.
72. Шестакова, А.С. Эффективность ветеринарного препарата «Альфадерм» при дерматите у собак / А.С. Шестакова. – Витебск, 2020. – 403 с.
73. Щетина, А.С. Эффективность хофитола в комплексном лечении собак при дерматитах / А.С. Щетина, Е.З. Хамиди // Материалы 106-й Международной научно-практической конференции студентов и магистрантов, г. Витебск, 21 мая 2021 г. / Витебская государственная академия ветеринарной медицины. – Витебск: ВГАВМ, 2021. – С. 106-107.
74. Эверстова, Е.А. Биохимический состав сыворотки крови у собак, больных дерматитами / Е.А. Эверстова // Инновации в научно-техническом обеспечении агропромышленного комплекса России. – 2020. – С. 248-252.
75. Эверстова, Е.А. Гемодинамика у собак, больных атопическим дерматитом, в процессе фармакотерапии / Е.А. Эверстова // Актуальные проблемы ветеринарной науки и практики. – Омск, 2021. – С. 229-232.

76. Эверстова, Е.А. Сезонная и породная заболеваемость собак атопическим дерматитом / Е.А. Эверстова, А.И. Мазалова, П.А. Яшина // Роль и место инноваций в сфере агропромышленного комплекса. – Курск, 2020. – С. 131-136.
77. Ярошно, А.Ю. Аллергический дерматит у кошек и собак / А.Ю. Ярошно, Р.Г. Уткина // Вопросы ветеринарной науки и практики. – 2022. – С. 121-124.
78. Яшина, П.А. Сравнительная характеристика методов терапии атопического дерматита собак стероидными и нестероидными препаратами / П.А. Яшина, О.Б. Сеин // Молодежная наука –развитию агропромышленного комплекса. – Курск, 2020. – С. 353-357.
79. Arcique, M.A. Atopic dermatitis in humans and dogs / M.A. Arcique, J. Bajwa // The Canadian Veterinary Journal. – 2020. – Vol. 61. – № 1. – P. 82.
80. Barnard? N. A clinician's guide to making a diagnosis of atopic dermatitis in dogs / N. Barnard // In Practice. – 2020. – Vol. 42. – № 4. – P. 188-196.
81. Bensignor. E. Treatment of localized lesions of canine atopic dermatitis with tacrolimus ointment: a blinded randomized controlled trial / E. Bensignor, T. Olivry // Veterinary Dermatology. – 2005. – Vol. 16. – № 1. – P. 52-60.
82. Bensignor, E. Weekly topical therapy based on plant extracts combined with lokivetmab in canine atopic dermatitis / E. Bensignor, E. Videmont // Veterinary Dermatology. – 2022. – Vol. 33. – № 1. – P. 68-e22.
83. Bhagya, B.K. Histopathology of skin lesions of canine atopic dermatitis in pugs / B.K. Bhagya, C.A. Kamran, S.R.B.M. Veeregowda. – 2021.
84. Black, L. The effect of uterine-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of canine atopic dermatitis: A pilot study / L. Black et al. // Frontiers in Veterinary Science. – 2022. – Vol. 9. – P. 1011174.
85. Boehm, T.M.S.A. Effects of a homeopathic medication on clinical signs of canine atopic dermatitis / T.M.S.A. Boehm et al. // Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/heimtiere. – 2020. – Vol. 48. – № 4. – P. 245-248.
86. Botoni, L.S. Comparison of demographic data, disease severity and response to treatment, between dogs with atopic dermatitis and atopic-like dermatitis:

a retrospective study / L.S. Botoni et al. // *Veterinary dermatology*. – 2019. – Vol. 30. – № 1. – P. 10-e4.

87. Brément, T. Reliability of different sets of criteria in diagnosing canine atopic dermatitis applied to a population of 250 dogs seen in a veterinary teaching hospital / T. Brément et al. // *Veterinary dermatology*. – 2019. – Vol. 30. – №.3. – P. 188-e59.

88. Bruet, V. Benefits and risks of lokivetmab in the management of atopic dermatitis in dogs / V. Bruet et al. // *Point Vétérinaire*. – 2019. – Vol. 50. – № 392 (Part 1).

89. Cerrato, S. Effects of palmitoylethanolamide on the cutaneous allergic inflammatory response in *Ascaris* hypersensitive Beagle dogs / S. Cerrato et al. // *The Veterinary Journal*. – 2012. – Vol. 191. – № 3. – P. 377-382.

90. Chaudhary, S.K. Alterations in circulating concentrations of IL-17, IL-31 and total IgE in dogs with atopic dermatitis / S.K. Chaudhary et al. // *Veterinary dermatology*. – 2019. – Vol. 30. – № 5. – P. 383-e114.

91. Chermprapai, S. The bacterial and fungal microbiome of the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis and the impact of topical antimicrobial therapy, an exploratory study / S. Chermprapai et al. // *Veterinary Microbiology*. – 2019. – Vol. 229. – P. 90-99.

92. Cobiella, D. Pilot study using five methods to evaluate skin barrier function in healthy dogs and in dogs with atopic dermatitis / D. Cobiella et al. // *Veterinary dermatology*. – 2019. – Vol. 30. – № 2. – P. 121-e34.

93. Combarros, D. The upper epidermis of atopic dogs is altered at the functional and structural levels / D. Combarros et al. // *Veterinary Dermatology*. – 2021. – Vol. 32. – № 6. – P. 620-e165.

94. Cosgrove, S.B. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis / S.B. Cosgrove et al. // *Veterinary dermatology*. – 2013. – Vol. 24. – № 5. – P. 479-e114.

95. Cugmas, B. Evaluation of skin erythema severity by dermatoscopy in dogs with atopic dermatitis / B. Cugmas, T. Olivry // *Veterinary Dermatology*. – 2021. – Vol. 32. – № 2. – P. 183-e46.
96. De Caro Martins, G. Immunomodulatory effect of long-term oclacitinib maleate therapy in dogs with atopic dermatitis / G. De Caro Martins et al. // *Veterinary Dermatology*. – 2022. – Vol. 33. – № 2. – P. 142-e40.
97. de Oliveira Ramos, F. Canine atopic dermatitis attenuated by mesenchymal stem cells / F. de Oliveira Ramos et al. // *Journal of advanced veterinary and animal research*. – 2020. – Vol. 7. – № 3. – P. 554.
98. de Souza, H.G. Use of ozone therapy as an integrative treatment in an elderly dog with canine atopic dermatitis (CAD) and food hypersensitivity (AH): case report / H.G. de Souza et al. // *Seven Editora*. – 2023.
99. DeBoer, D.J. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXI): antihistamine pharmacotherapy / D.J. DeBoer, C.E. Griffin // *Veterinary Immunology and Immunopathology*. – 2001. – Vol. 81. – № 3-4. – P. 323-329.
100. Denti, D. Prolonged twice-daily administration of oclacitinib for the control of canine atopic dermatitis: a retrospective study of 53 client-owned atopic dogs / D. Denti et al. // *Veterinary Dermatology*. – 2022. – Vol. 33. – № 2. – P. 149-e42.
101. Diamond, J.C. A small-scale study to evaluate the efficacy of microneedling in the presence or absence of platelet-rich plasma in the treatment of post-clipping alopecia in dogs / J.C. Diamond et al. // *Veterinary dermatology*. – 2020. – Vol. 31. – № 3. – P. 214-e45.
102. Eichenseer, M. Efficacy of dimetinden and hydroxyzine/chlorpheniramine in atopic dogs: a randomised, controlled, double-blinded trial / M. Eichenseer, C. Johansen, R.S. Mueller // *Veterinary Record*. – 2013. – Vol. 173. – № 17. – P. 423-423.
103. Eisenschenk, M. Phenotypes of canine atopic dermatitis / M. Eisenschenk // *Current Dermatology Reports*. – 2020. – Vol. 9. – P. 175-180.

104. Favrot, C. Atopic dermatitis in West Highland white terriers—part I: natural history of atopic dermatitis in the first three years of life / C. Favrot et al. // *Veterinary dermatology*. – 2020. – Vol. 31. – № 2. – P. 106-e16.
105. Favrot, C. The usefulness of short-course prednisolone during the initial phase of an elimination diet trial in dogs with food-induced atopic dermatitis / C. Favrot et al. // *Veterinary dermatology*. – 2019. – Vol. 30. – № 6. – P. 498-e149.
106. Fischer, N. Sensitivity and specificity of a shortened elimination diet protocol for the diagnosis of food-induced atopic dermatitis (FIAD) / N. Fischer et al. // *Veterinary Dermatology*. – 2021. – Vol. 32. – № 3. – P. 247-e65.
107. Fischer, N.M. A comparative study of subcutaneous, intralymphatic and sublingual immunotherapy for the long-term control of dogs with nonseasonal atopic dermatitis / N.M. Fischer, A. Rostaer, C. Favrot // *Veterinary dermatology*. – 2020. – Vol. 31. – № 5. – P. 365-e96.
108. Fouda, A. Clinical, haemato-biochemical, and histopathological studies on some dermopathies in dogs / A. Fouda et al. // *Adv. Anim. Vet. Sci.* – 2021. – Vol. 9. – № 1. – P. 94-102.
109. Franco, J. Local and Systemic Changes in Lipid Profile as Potential Biomarkers for Canine Atopic Dermatitis / J. Franco et al. // *Metabolites*. – 2021. – Vol. 11. – № 10. – P. 670.
110. Ghibauda, G. Guidelines on therapy of atopic dermatitis in dogs and cats / G. Ghibauda et al. // *Summa, Animali da Compagnia*. – 2019. – Vol. 36. – № 1. – P. 35-38.
111. Hanusch, B. Characterization of the L-arginine/nitric oxide pathway and oxidative stress in pediatric patients with atopic diseases / B. Hanusch et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 4. – P. 2136.
112. Herrmann, I. Long-term effects of ciclosporin and oclacitinib on mediators of tolerance, regulatory T-cells, IL-10 and TGF- β , in dogs with atopic dermatitis / I. Herrmann et al. // *Veterinary Dermatology*. – 2023. – Vol. 34. – № 2. – P. 107-114.

113. High, E.J. Development and validation of a graphic 2D investigator's global assessment instrument for grading the overall severity of atopic dermatitis in dogs / E.J. High, T. Olivry // *Veterinary dermatology*. – 2020. – Vol. 31. – № 3. – P. 207-e43.
114. Hill, P.B. Clinical signs and diagnosis of canine atopic dermatitis / P.B. Hill // *Sponsors of the 9th world congress of veterinary dermatology*. – 2020. – P. 12.
115. Hill, P.B. Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs / P.B. Hill, P. Lau, J. Rybnicek // *Veterinary dermatology*. – 2007. – Vol. 18. – № 5. – P. 301-308.
116. Idée, A. Skin Barrier Reinforcement Effect Assessment of a Spot-on Based on Natural Ingredients in a Dog Model of Tape Stripping / A. Idée, M. Mosca, D. Pin // *Veterinary Sciences*. – 2022. – Vol. 9. – № 8. – P. 390.
117. Kanwal, S. Expression of barrier proteins in the skin lesions and inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells of atopic dogs / S. Kanwal et al. // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 11418.
118. Kawano, K. Clinical effects of combined *Lactobacillus paracasei* and kestose on canine atopic dermatitis / K. Kawano et al. // *Polish Journal of Veterinary Sciences*. – 2023. – Vol. 26. – № 1. – P. 131-136.
119. Kerem, U. Antipruritic armamentarium with short term nutritional support solution involving silymarin and curcumin for atopic dermatitis in dogs / U. Kerem et al. // *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*. – Vol. 6. – № 1. – P. 8-13.
120. Kim, Y.H. Application of a Synbio-Glucan Functional Spray for Canine Atopic Dermatitis / Y.H. Kim et al. // *Journal of veterinary clinics*. – 2023. – Vol. 40. – № 1. – P. 8-15.
121. Lee, K.I. Clinical trial of oral administration of *Bifidobacterium longum* in dogs with atopic dermatitis / K.I. Lee et al. // *Korean Journal of Veterinary Research*. – 2020. – Vol. 60. – № 1. – P. 19-24.
122. Loewinger, M. The effect of a mixed cannabidiol and cannabidiolic acid-based oil on client-owned dogs with atopic dermatitis / M. Loewinger et al. // *Veterinary Dermatology*. – 2022. – Vol. 33. – № 4. – P. 329-e77.

123. Maina, E. Use of maropitant for the control of pruritus in non-flea, non-food-induced feline hypersensitivity dermatitis: an open-label, uncontrolled pilot study / E. Maina, J. Fontaine // *Journal of feline medicine and surgery*. – 2019. – Vol. 21. – № 10. – P. 967-972.
124. Mantis, P. High-frequency ultrasound biomicroscopy findings of the skin of dogs with atopic dermatitis / P. Mantis et al. // *Veterinary Dermatology*. – 2023.
125. Marsella, R. Advances in our understanding of canine atopic dermatitis / R. Marsella // *Veterinary Dermatology*. – 2021. – Vol. 32. – № 6. – P. 547-e151.
126. Marsella, R. Atopic dermatitis in domestic animals: What our current understanding is and how this applies to clinical practice / R. Marsella // *Veterinary Sciences*. – 2021. – Vol. 8. – № 7. – P. 124.
127. Marsella, R. Comparison of various treatment options for canine atopic dermatitis: a blinded, randomized, controlled study in a colony of research atopic beagle dogs / R. Marsella et al. // *Veterinary dermatology*. – 2020. – Vol. 31. – № 4. – P. 284-e69.
128. Marsella, R. Investigation on the clinical efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment (Protopic®) in canine atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study / R. Marsella et al. // *Veterinary Dermatology*. – 2004. – Vol. 15. – № 5. – P. 294-303.
129. Marsella, R. Topical treatment with SPHINGOLIPIDS and GLYCOSAMINOGLYCANS for canine atopic dermatitis / R. Marsella et al. // *BMC veterinary research*. – 2020. – Vol. 16. – № 1. – P. 1-10.
130. Marsella, R. New Treatments and Validations for Atopic Dermatitis in Humans after Comparative Approach with Canine Models / R. Marsella. – 2023.
131. Marsella, R. Investigation on the use of 0.3% tacrolimus lotion for canine atopic dermatitis: a pilot study / R. Marsella, C.F. Nicklin et al. // *Veterinary dermatology*. – 2002. – Vol. 13. – № 4. – P. 203-210.
132. Mauldin, E.A. Ихтиоз и наследственные нарушения корнизификации у собак / E.A. Mauldin, P.M. Elias // *Veterinary Dermatology*. – 2022. – № 1. – P. 27.

133. Meason-Smith, C. Malassezia species dysbiosis in natural and allergen-induced atopic dermatitis in dogs / C. Meason-Smith et al. // *Medical mycology*. – 2020. – Vol. 58. – № 6. – P. 756-765.
134. Mueller, R.S. A systematic review of allergen immunotherapy, a successful therapy for canine atopic dermatitis and feline atopic skin syndrome / R.S. Mueller // *Journal of the American Veterinary Medical Association*. – 2023. – Vol. 261. – № S1. – P. S30-S35.
135. Mueller, R.S. Interferon therapies in small animals / R.S. Mueller, K. Hartmann // *The Veterinary Journal*. – 2021. – Vol. 271. – P. 105648.
136. Noli, C. Efficacy of ultra-micronized palmitoylethanolamide in canine atopic dermatitis: an open-label multi-centre study / C. Noli et al. // *Veterinary dermatology*. – 2015. – Vol. 26. – № 6. – P. 432-e101.
137. Nuttall, T. Chronic pododermatitis and interdigital furunculosis in dogs / T. Nuttall // *Companion animal*. – 2019. – Vol. 24. – № 4. – P. 194-200.
138. Nuttall, T.J. Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs / T.J. Nuttall et al. // *Journal of the American Veterinary Medical Association*. – 2019. – Vol. 254. – № 11. – P. 1291-1300.
139. Older, C.E. Characterization of cutaneous bacterial microbiota from superficial pyoderma forms in atopic dogs / C.E. Older et al. // *Pathogens*. – 2020. – Vol. 9. – № 8. – P. 638.
140. Olivry, T. Validation of CADESI-03, a severity scale for clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis / T. Olivry et al. // *Veterinary Dermatology*. – 2007. – Vol. 18. – № 2. – P. 78-86.
141. Olivry, T. Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs / T. Olivry et al. // *Veterinary dermatology*. – 2014. – Vol. 25. – № 2. – P. 77-e25.
142. Olivry, T. Treatment of canine atopic dermatitis with misoprostol, a prostaglandin E1 analogue: an open study / T. Olivry et al. // *Journal of Dermatological Treatment*. – 1997. – Vol. 8. – № 4. – P. 243-247.

143. Olivry, T. Transient and reversible reduction of stratum corneum filaggrin degradation products after allergen challenge in experimentally mite-sensitised atopic dogs / T. Olivry et al. // *Veterinary Dermatology*. – 2022. – Vol. 33. – № 1. – P. 62-e20.
144. Orbell, H.L. An explorative study comparing skin surface lipids in the West Highland white terrier dog with and without atopic dermatitis / Orbell H. L. et al. // *Veterinary Quarterly*. – 2022. – Vol. 42. – № 1. – P. 12-20.
145. Ortega-Sánchez, C. Inhibition of proliferation, migration, and adhesion of skin fibroblasts by enzymatic poly (gallic acid) grafted with L-Arginine, migration, and adhesion of skin fibroblasts by enzymatic poly (gallic acid) grafted with L-Arginine / C. Ortega-Sánchez et al. // *Cellular and Molecular Biology*. – 2023. – Vol. 69. – № 1. – P. 1-6.
146. Outerbridge, C.A. Current knowledge on canine atopic dermatitis: Pathogenesis and treatment / C.A. Outerbridge, T.J.M. Jordan // *Advances in small animal care*. – 2021. – Vol. 2. – P. 101-115.
147. Öztürk, F. Acrodermatitis dysmetabolica with argininosuccinate lyase deficiency / F. Öztürk et al. // *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. – 2023. – P. 1-3.
148. Panzuti, P. A moisturizer formulated with glycerol and propylene glycol accelerates the recovery of skin barrier function after experimental disruption in dogs / P. Panzuti et al. // *Veterinary Dermatology*. – 2020. – Vol. 31. – № 5. – P. 344-e89.
149. Park, S.J. Complementary effects of white rose petal extract on canine atopic dermatitis / S.J. Park et al. // *The Thai Journal of Veterinary Medicine*. – 2022. – Vol. 52. – № 2. – P. 283-292.
150. Paterson, S. Supplementary therapy in canine atopic dermatitis / S. Paterson // *Companion Animal*. – 2019. – Vol. 24. – № 8. – P. 400-407.
151. Possebom, J. Combined prick and patch tests for diagnosis of food hypersensitivity in dogs with chronic pruritus / J. Possebom et al. // *Veterinary Dermatology*. – 2022. – Vol. 33. – № 2. – P. 124-e36.

152. Reis, A.R.B. Topical treatment with a serotonergic drug for canine atopic dermatitis: дис. – Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, 2021.
153. Rosenkrantz, W.S. Refractory atopic dermatitis therapy / W.S. Rosenkrantz, C.L. Mendelsohn // *Advances in Veterinary Dermatology*. – 2013. – Vol. 7. – P. 291-297.
154. Rybníček, J. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs / J. Rybníček et al. // *Veterinary dermatology*. – 2009. – Vol. 20. – № 2. – P. 115-122.
155. Santoro, D. Therapies in canine atopic dermatitis: an update / D. Santoro // *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. – 2019. – Vol. 49. – № 1. – P. 9-26.
156. Shepeleva, A. Comparison of clinical signs of French Bulldogs and German Shepherd dogs with diagnosis of atopic dermatitis. – 2022.
157. Siak, M.K. Topical therapy of atopic dermatitis / M.K. Siak // *Sponsors of the 9th world congress of veterinary dermatology*. – 2020. – P. 26.
158. Singh, S.K. Therapeutic management of canine atopic dermatitis by combination of pentoxifylline and PUFAs / S.K. Singh et al. // *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. – 2010. – Vol. 33. – № 5. – P. 495-498.
159. Sinke, J.D. Immunophenotyping of skin-infiltrating T-cell subsets in dogs with atopic dermatitis / J.D. Sinke et al. // *Veterinary immunology and immunopathology*. – 1997. – Vol. 57. – № 1-2. – P. 13-23.
160. Song, H. Comparison of sensitization patterns to dust mite allergens between atopic dermatitis patients and dogs, and non-specific reactivity of canine IgE to the storage mite *Tyrophagus putrescentiae* / H. Song et al. // *Experimental and Applied Acarology*. – 2022. – Vol. 88. – № 1. – P. 41-55.
161. Stotska, O. Biochemical Status of Blood of Dogs with Atopic Dermatitis in the Conditions of Private Veterinary Clinic'Alfa vet'M. Konotop / O. Stotska, O. Shkromada, A. Stockiy // *Konotop* (October 29, 2021). – 2021. – P. 29-31.
162. Suartha, I.N. Effect of Oral Administration of Honey on Hematobiochemical Parameters of Dogs with Atopic Dermatitis / I.N. Suartha et al. // *World's Veterinary Journal*. – 2022. – Vol. 12. – № 2. – P. 197-202.

163. Szczepanik, M. The influence of treatment with lokivetmab on transepidermal water loss (TEWL) in dogs with spontaneously occurring atopic dermatitis / M. Szczepanik et al. // *Veterinary dermatology*. – 2019. – Vol. 30. – № 4. – P. 330-e93.
164. Takahashi, J. Efficacy and safety of 0.0584% hydrocortisone aceponate topical spray and systemic oclacitinib combination therapy in dogs with atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial / J. Takahashi et al. // *Veterinary Dermatology*. – 2021. – Vol. 32. – № 2. – P. 119-e25.
165. Tamamoto-Mochizuki, C. Proactive maintenance therapy of canine atopic dermatitis with the anti-IL-31 lokivetmab. Can a monoclonal antibody blocking a single cytokine prevent allergy flares? / C. Tamamoto-Mochizuki, J.S. Paps, T. Olivry // *Veterinary dermatology*. – 2019. – Vol. 30. – № 2. – P. 98-e26.
166. Telci, D.Z. Alternative clinical approaches to the treatment of pruritus related with canine atopic dermatitis / D.Z. Telci et al. // *Journal of Istanbul Veterinary Sciences*. – 2023. – Vol. 7. – № 1. – P. 40-49.
167. Tengvall, K. Transcriptomes from German shepherd dogs reveal differences in immune activity between atopic dermatitis affected and control skin / K. Tengvall et al. // *Immunogenetics*. – 2020. – Vol. 72. – № 5. – P. 315-323.
168. Tham, H.L. Determination of the efficacy rate and time-to-efficacy of subcutaneous immunotherapy in dogs with atopic dermatitis / H.L. Tham, T. Olivry // *Veterinary Dermatology*. – 2022. – Vol. 33. – № 2. – P. 155-e44.
169. Thomsen, M. A comprehensive analysis of the gut and skin microbiota in canine atopic dermatitis in Shiba Inu dogs / M. Thomsen et al. // *bioRxiv*. – 2022. – P. 2022.07. 11.497949.
170. Verde, M.T. Comparison of circulating CD4+, CD8+ lymphocytes and cytokine profiles between dogs with atopic dermatitis and healthy dogs / M.T. Verde et al. // *Research in Veterinary Science*. – 2022. – Vol. 145. – P. 13-20.
171. Viinikainen, N.M. Owner compliance with treatment guidelines for atopic dermatitis in dogs / N.M. Viinikainen. – 2023.

172. Watson, A. A novel therapeutic diet can significantly reduce the medication score and pruritus of dogs with atopic dermatitis during a nine-month controlled study / A. Watson et al. // *Veterinary Dermatology*. – 2022. – Vol. 33. – № 1. – P. 55-e18.

173. Witzel-Rollins, A. Non-controlled, open-label clinical trial to assess the effectiveness of a dietetic food on pruritus and dermatologic scoring in atopic dogs / A. Witzel-Rollins et al. // *BMC veterinary research*. – 2019. – Vol. 15. – № 1. – P. 1-10.

174. Yasukawa, K. Low-dose recombinant canine interferon- γ for treatment of canine atopic dermatitis: An open randomized comparative trial of two doses / K. Yasukawa et al. // *Veterinary Dermatology*. – 2010. – Vol. 21. – № 1. – P. 42-49.

175. Yevtushenko, I. D. Efficiency of complex treatment in associative dermatitis in dogs / I.D. Yevtushenko, D.V. Slyusarenko, O.K. Tsimerman. – M., 2019.