

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ЗНЕБОЛЮВАННІ ДРІБНИХ ТВАРИН

Баранник Максим Олексійович

студент

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID: 0009-0003-3302-0593

maxbaranik@ukr.net

Тутук Вікторія Іванівна

студент

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID: 0009-0005-2012-7345

vitatutuk@gmail.com

Чекан Олександр Миколайович

кандидат ветеринарних наук, доцент

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID: 0000-0002-5676-1947

achekanne@gmail.com

Для проведення досліджень та тваринах, а також при проведенні оперативних втручань необхідно проводити знеболювання згідно з Європейською конвенцією (The European Convention for the Protection of Pet Animals, 2007). Існує велика кількість засобів для знеболення, як місцевого, так і загального. Проте, більшість із засобів є досить токсичними, а тому потребують дослідження щодо безпечності їх використання. Метою досліджень було провести фармакологічний огляд найбільш поширених анестетиків та порівняти ефективність їх застосування під час операції та у післяопераційний період. Для цього котів було поділено на 4 групи випадковим чином за принципом аналогів по 8 голів: контрольну та 3 дослідні. Тваринам контрольної групи внутрішньовенно застосовували фізрозчин з інтервалом 8 годин, у 1-й дослідній групі внутрішньовенно 25 мг метамізону з інтервалом 24 години, у 2-й дослідній групі – через 12 годин у тій же дозі, а у 3-1 – через 8 годин відповідно. При цьому враховували стресові фактори (нове приміщення, персонал), тому перші 2 доби надавали для акліматизації. Крові відбирали з допомогою шпички перед оперативним прийомом, через 5 та 10 діб. Досліджували на біохімічні показники за загальноприйнятими методиками. Проведено порівняльну методику застосування метамізолу для знеболення котів. Отримано результати про достовірну зміну мієлопероксидази з $2,1 \pm 0,5$ перед операцією до $1,7 \pm 0,2$ мкМ хінонімін утворюється за 30 хв на 5 добу післяопераційного періоду та малонового альдегіду з $1,31 \pm 1,2$ нмоль/мл перед операцією до $1,01 \pm 0,75$ нмоль/мл в післяопераційний період протягом 5 діб при застосуванні метамізолу у дозі $0,25$ мг/кг. Вміст креатиніну в усіх пробах крові був на однаковому рівні і лише на 10-у добу у котів 3-ї групи достовірно відрізнявся від тварин контрольної та решти дослідних груп. Також нами не було встановлено достовірних змін у показниках аспартатамінотрансферази та альбуміну. Як висновок можна стверджувати, що застосування метамізолу (метамізолу) не справляє негативного впливу на організм і може бути застосований як з інтервалами 24 та 12 годин, так і 8 годин.

Ключові слова: знеболювання, рівень болю, профілактика шоку, коту, метамізон.

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.2>

Вступ. У наш час дрібні ссавці, такі як коти та кролики стали досить поширеними домашніми тваринами у ветеринарній практиці. Однак потрібне встановлення нових стандартів терапії цих видів, які потребують розробки протоколів анестезії (Grubb, T., & Lobprise, H., 2020). Тому для більшості маніпуляцій необхідна седація тварини, щоб мінімізувати негативні побічні ефекти (у випадку процедури, яка може викликати у тварини стрес і біль) (Liu, Y., et. al., 2021).

Фармакокінетична активність метамізолу та його метаболітів у інших видів, зокрема в екзотичних тварин, недостатньо відома (de Mascêdo, L. B., et. al., 2021).

Основною метою цього дослідження було дати стислий огляд анальгетиків, які використовуються для ліку-

вання післяопераційного болю у дрібних ссавців. Друга мета полягала у порівнянні ефективності застосування анальгетиків під час операції та у післяопераційний період.

Анальгезія визначається як відсутність чутливості до болю, зокрема позбавлення пацієнта від болю без втрати свідомості (Jirkof P., 2017).

Відомо, що введення речовин з безбездискомфортними властивостями менш поширене у дрібних ссавців, ніж у собак і кішок. Це також може бути пов'язано з труднощами в оцінці ступеня болю, який відчуває тварина, а також з відсутністю інформації про ефективність і безпеку речовин (Brandehoff, et. al., 2020).

Оскільки типова поведінка не завжди передбачає відсутність болю, визначити, чи відчуває тварина біль, тому складніше (Monteiro, C., et al., 2019).

Параметри, які використовуються для вимірювання відповіді на больові подразники у гризунів, поділяються на три основні категорії: фізіологічні, біохімічні та поведінкові. Непрямі методи вимірювання болю включають частоту серцевих скорочень і частоту дихання. Біохімічні параметри, включаючи рівні кортикостероїдів, катехоламінів і деяких гормонів, зазвичай використовуються для визначення та кількісної оцінки болю. Однак найчастіше спостерігаються поведінкові зміни (Li, H. Y., & Hua, Y. H., 2016).

Цю школу було створено шляхом адаптації методів оцінки болю у гризунів, таких як миші, розроблених Langford (Langford, D.J. et al., 2010) і Sotocinal (Sotocina S.G. et al., 2010). Експерт оцінює зміни за шкалою від 0 до 2 (0 = відсутність болю, 1 = слабка присутність болю та 2 = явна присутність болю). Оцінка RbGS є сумою значень, присвоєних кожній зміні (Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2011).

Нова комбінована шкала болю CANCRS, розроблена Ванчі із співавторами, яка поєднує шкалу гримас із низкою клінічних параметрів. Оцінки були рівномірно розподілені на чотири класи болю, представлені: відсутність болю, дискомфорт, помірний біль і сильний біль (Vanchi et al., 2020).

Мультимодальний анестетичний протокол, який включає сполуки з кількох різних класів, дає можливість досягти більш збалансованої анестезії. Дози речовин автоматично будуть нижчими з меншою кількістю побічних ефектів, якщо буде прийнята мультимодальна стратегія анестезії (Кауе, А. Д. 2019).

Фентаніл є опіоїдним агоністом, який діє переважно на μ -рецептори і вважається в 50–100 разів сильнішим за морфін, зі швидким початком ефекту та короткою тривалістю дії. Через обмежену біодоступність фентаніл неефективний при пероральному застосуванні; однак його можна вводити внутрішньовенно, підшкірно або внутрішньом'язово (Kelly, E. et al., 2023).

Бупренорфін є частковим μ -агоністом опіоїдів, який забезпечує потужну аналгезію, що підтримується протягом 6–8 годин (Webster, L. et al., 2020). У кроликів він використовується для забезпечення тривалого знеболювального ефекту, а також використовується після операції для лікування помірного та сильного болю (Goel, A., et al., 2019). Встановлення аналгезії відбувається швидко, тобто через 30 хв після внутрішньовенного введення. Знижена моторика шлунково-кишкового тракту є одним із частих побічних ефектів бупренорфіну (Hale, M.,).

Буторфанол є синтетичним опіоїдом зі змішаними властивостями агоніста/антагоніста k -рецепторів щодо μ -рецепторів, який, як правило, має вищу біодоступність і швидше виведення у багатьох видів тварин. Порівняно з іншими опіоїдами вплив на дихальну систему є менш значимим. Буторфанол добре знеболює вісцеральний біль, але має обмежувальну дію на соматичний біль (Ji, J., et al., 2020). Оскільки дія триває приблизно 2–4

години, для підтримки аналгезії необхідне регулярне додавання (Guo, P., et al., 2022).

Трамадол є слабким опіоїдом з певною безпечною кількістю дією. У дослідженнях фармакокінетики цієї речовини використовувалися миші, щури та лепорициди. (Miotto, K., et al., 2017).

Потрібні дослідження довготривалого застосування метамізолу собакам під час хірургічного втручання або анестезії. Одне дослідження показало, що доза 25 мг/кг застосовувалася у собак у післяопераційний період для доповнення аналгезії у пацієнтів, яким проводили мандибулектомію (Sarchahi, A., Vesal & N., Khalighi, F., 2017).

Матеріали і методи досліджень. Для участі в цьому дослідженні було відібрано 32 кішки різних порід, які вважалися здоровими за фізичною, гематологічною та біохімічною оцінкою.

Тварин випадковим чином розподіляли на чотири групи: контроль (1 мл NaCl 0,9% кожні 8 годин; $n = 8$), 1-а дослідна група (25 мг/кг метамізолу кожні 24 години; $n = 8$), 2-а дослідна група (25 мг/кг метамізолу кожні 12 годин; $n = 8$) і 3-я дослідна група (25 мг/кг метамізолу кожні 8 годин; $n = 8$). Усі процедури проводили протягом 5 днів.

На третю добу акліматизації тварин голодували протягом 8 год перед анестезією. Кішкам проводили премедикацію ацепромазином (0,05 мг/кг), мідазоламом (0,3 мг/кг) і петицином (4 мг/кг) внутрішньом'язово. Через 15 хвилин у ліву головну вену встановили катетер для введення ліків і рідинної терапії NaCl 0,9% (3 мл/кг/год) протягом всієї процедури. Загальну анестезію індукували пропофолом ($5 \pm 1,3$ мг/кг внутрішньовенно) і підтримували ізофлураном у кисні.

Післяопераційний біль оцінювали, використовуючи візуальну аналогову шкалу, багатовимірну комбіновану шкалу болю і композитну шкалу вимірювання болю у котів на третій день адаптації (до операції) і через 3, 6, 12, 24, 36 і 48 годин після оперативного прийому. Невідкладну аналгезію проводили метадоном (0,1 мг/кг) підшкірно, якщо оцінка перевищувала 8 балів. Бали болю були повторно оцінені через 30 хвилин після введення метадону. Оцінки болю, які використовували для проведення статистичних тестів, були отримані до знеболюючого лікування.

Зразки венозної крові збирали з катетера головної вени, який замінювали кожні 48 годин протягом 5 днів експерименту. Перед кожним забором крові мертвий простір катетера промивали 0,5 мл фізіологічного розчину.

Результати. Жодних побічних ефектів, таких як блювота, діарея, слиновиділення та анорексія, не спостерігалося під час будь-якого введення. В експерименті до його завершення брали участь двадцять вісім котів. Чотирьох тварин, по одному з кожної групи, вилучили, оскільки вони демонстрували агресивну поведінку, незважаючи на те, що були слухняними під час відбору, що унеможливило поводження з ними без стресу. Вік, вага та тривалість анестезії та операції були подібними між групами (табл. 1).

Вихідні дані щодо тварин та проведення операцій

Групи	Вік, міс	Вага, кг	Час анестезії	Час операції
Контрольна n=5	24,5±2,2	3,2±0,56	35,5±2,9	20,3±1,5
1 дослідна n=5	23,9±3,6	3,1±0,63	35,7±3,5	22,6±3,6
2 дослідна n=5	24,8±1,5	2,9±0,27	36,2±5,7	21,6±4,6
3 дослідна n=5	24,6±1,9	3,2±0,41	33,6±5,4	20,9±5,2

Результати аналізів показали, що показники болю в контрольній групі були значно вищими, ніж у 3-й дослідній групі ($P < 0,05$), а також у 2-й ($P = 0,0035$) і 3-й ($P = 0,0108$) дослідних групах 3 години після операції. Жодної різниці між групами не спостерігалося в будь-який момент часу, хоча бали, отримані котами в контрольній групі, були вищими в 4 із 6 точок оцінки. Концентрація глюкози була подібною у сироватці крові всіх груп ($P < 0,01$).

Активність мієлопероксидази залишалася постійною з часом протягом кожного лікування. Однак рівень малонового альдегіду був вищим у кішок 2-ї дослідної групи, ніж у кішок 3-ї групи ($P = 0,005$) на 5 день лікування. Не було виявлено суттєвої різниці між будь-якою іншою групою в інші періоди оцінювання.

Що стосується рівнів малонового альдегіду, то не було виявлено суттєвої різниці в ліпопероксидації між дослідними і контрольною групою ($P < 0,2$) (Таблиця 2).

Концентрація тромбоцитів, лейкоцитів, середній об'єм клітин і середня концентрація клітинного гемоглобіну залишалися постійними протягом усього періоду дослідження та не мали статистичної різниці між групами в будь-який з оцінюваних моментів часу. Клінічних ознак коагулопатії, таких як петехії, синці або уповільнене загоєння, виявлено не було.

Відсоток гематокриту не змінювався з часом у кожній групі. Проте на 10-й день усі групи лікування мали значно вищий відсоток гемоглобіну, ніж контрольна група. Відсоток гемоглобіну у котів у 2-й та 3-й групах був значно вищим, ніж у котів у групі 1-ї дослідної групи ($P < 0,05$ і $P = 0,001$, відповідно).

Вміст креатиніну і сечовини – не відрізнялися суттєво між групами ($P < 0,8$ і $P < 0,5$ відповідно). За винятком котів у 3-ї дослідної групи, у котів у всіх інших групах спостерігалося значне зниження концентрації креатиніну від передопераційного періоду до днів 5 і 10 після лікування (табл. 3).

Таблиця 2

Динаміка мієлопероксидази і малонового альдегіду

Групи тварин	Перед операцією	3 день	5 день	10 день
Мієлопероксидаза, мкМ хінонімін утворюється за 30 хв				
Контрольна група	3,2±1,3	3,2±0,7	3,1±0,89	3,3±0,95
1-а дослідна	2,1±0,6	2,2±0,6	2,3±0,5	2,5±0,3
2-а дослідна	2,7±0,5	2,3±0,4	3,2±1,2	2,2±0,4
3-я дослідна	2,1±0,5	2,2±1,1	1,7±0,2*	2,8±0,6
Малоновий альдегід, нмоль/мл				
Контрольна група	1,31±1,2	1,16±0,51	1,01±0,75	0,95±0,42
1-а дослідна	0,49±0,26	0,79±0,42	0,53±0,32	0,54±0,33
2-а дослідна	1,21±0,29	0,93±0,48	1,22±0,47	0,92±0,23
3-я дослідна	0,79±0,41	0,69±0,52	0,65±0,20	0,91±0,31

Примітка: *($P < 0,05$)

Таблиця 3

Динаміка креатиніну та сечовини

Групи тварин	Перед операцією	5 доба	10 доба
креатинін			
Контрольна група	1,3±0,2	0,85±0,2	1,3±0,1*
1-а дослідна	0,9±0,12	0,83±0,15	0,91±0,05*
2-а дослідна	1,2±0,2	0,81±0,16	0,91±0,13*
3-я дослідна	0,8±0,2	0,82±0,14	1,0±0,01
сечовина			
Контрольна група	12,0±1,7	15,3±1,9	23,2±1,2
1-а дослідна	22,3±14,5	23,7±5,1	19,3±1,3
2-а дослідна	16,8±1,3	22,9±2,4	27,3±3,4
3-я дослідна	16,3±2,1	16,1±3,2	18,5±2,2

Примітка: *($P < 0,05$)

Рівень аспартат-трансамінази (АСТ), а також параметри альбуміну, гепатоцелюлярного ураження та функції печінки істотно не відрізнялися між групами (АСТ $P < 0,8$; альбумін $P < 0,5$) і між періодами оцінки (табл. 4).

Обговорення. Встановлено, що метамізон зменшував післяопераційний біль. Крім того, цей препарат не мав

істотного впливу на окислювальний стрес або гематологічні та біохімічні параметри котів, які отримували його протягом п'яти днів поспіль і 5 днів після закінчення лікування.

Evangelista та співавторами (Evangelista, M. C., et al., 2014) встановили, що трамадол, який використовується окремо в дозі 2 мг/кг, забезпечує меншу аналгезію, ніж 4 мг/

Таблиця 4

Динаміка аспартатамінотрансферази та альбуміну

Групи тварин	Перед операцією	5 доба	10 доба
аспартатамінотрансферази			
Контрольна група	1,3 ± 0,2	0,93 ± 0,12	1,3 ± 0,05*
1-а дослідна	1,2 ± 0,12	0,82 ± 0,4	0,93 ± 0,04*
2-а дослідна	1,3 ± 0,1	0,85 ± 0,12	0,94 ± 0,12*
3-я дослідна	0,95 ± 0,3	0,83 ± 0,14	1,1 ± 0,12
альбумін			
Контрольна група	14,9 ± 2,3	16,9 ± 2,3	23,2 ± 1,3
1-а дослідна	21,9 ± 4,5	24,3 ± 5,2	19,3 ± 2,3
2-а дослідна	17,3 ± 3,4	24,1 ± 3,6	28,5 ± 2,26
3-я дослідна	17,2 ± 2,4	17,2 ± 3,6	19,7 ± 3,67

Примітка: * ($P < 0,05$)

кг у кішок, підданих OVH. Доведено (Zanuzzo, F. S., et al., 2015), що 30% сук, які отримували лише метамізон у післяопераційному періоді, потребували знеболюючого лікування.

Коти, які отримували метамізон на додаток до трамадолу, отримували менший знеболювальний ефект, ніж коти чи собаки, які отримували лише трамадол або метамізон відповідно. Виявлено 10% знеболюючого ефекту в групах метамізону проти 14% у кішок, які отримували трамадол у дозі 2 мг/кг, 20 і 30% у собак, які отримували лише метамізон (Kim, T. W., et al., 2018, Giorgi, M. al., 2018).

Враховуючи введення лише трамадолу, анальгетичний ефект у контроль був гіршим, ніж повідомляють інші автори (Evangelista, M. C., et al., 2014) у групі 2 мг/кг (29% проти 14%), що, ймовірно, можна пояснити різними способами введення, причому внутрішньом'язове введення було кращим, ніж підшкірний шлях. Тим не менш, використання метамізону могло сприяти ефекту трамадолу, що могло б пояснити меншу потребу в додатковій аналгезії в групах метамізону, хоча більш часте введення метамізону не гарантувало кращої аналгезії (Metzner, M. et al., 2020, Lebkowska-Wieruszewska, B., et al., 2018).

Хірургічна травма сама по собі здатна спровокувати прооксидантний стан через процеси ішемії та реперфузії, а також травму тканин, гіпотермію та післяопераційний біль який, як видається, зменшується при анестезії ізофлураном або пропופолом (Braz, M. G. et al., 2014, Lee, Y. M., et al., 2015).

При окремому застосуванні метамізону у дозі 25 мг/кг знижує агрегацію тромбоцитів у собак, не впливаючи на згортання крові чи в'язкопружні властивості крові та концентрацію тромбоцитів. Цей ефект також було продемонстровано *in vitro*, коли дози, використані для людей

(1000 мг), викликали тромбоцити. пригнічення функції протягом короткого періоду (Jasiecka, A., Maślanka, T., & Jaroszewski, J. J., 2014, Grubb, T., & Lobprise, H., 2020).

Біодоступність метамізону у собак, людей і гризунів наближається до 100% після перорального, внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення з подальшим виведенням нирками. Високі дози метамізону можуть бути гепатотоксичними. У собак і щурів одноразова доза понад 450 мг/кг викликала підвищення концентрації лужної фосфатази, білірубину та сечовини на додаток до зниження гематокриту та підвищення гематокриту (Fux, D., et al., 2015)

Встановлена концентрація креатиніну та сечовини в сироватці крові була подібною в усіх групах, незалежно від того, отримували вони метамізон чи ні, і від частоти введення. Високі передопераційні показники, можливо, були наслідком голодування, на що вказують інші автори (Sano, H., et al., 2018).

Подібним чином активність АСТ, яка вважається більш чутливою до печінкових змін, ніж аланінамінотрансфераза у кішок і концентрація альбуміну демонструють, що комбінація використовуваних препаратів не викликає будь-яких серйозних змін у функції нирок або печінки.

Висновки. За певних обставин метамізол все ще є цільовим препаратом через його зв'язок із агранулоцитозом. Встановлено безпеку та ефективність застосування метамізолу, переваги використання метамізолу слід зважувати разом із ризиками, особливо в порівнянні з іншими препаратами.

Через слабкі протизапальні властивості його використовують у випадках, коли є потреба в знеболюванні, але без індукції протизапальних властивостей.

Бібліографічні посилання:

1. Banchi, P., Quaranta, G., Ricci, A., & Mauthe von Degerfeld, M. (2020). Reliability and construct validity of a composite pain scale for rabbit (CANCRS) in a clinical environment. *PloS one*, 15(4), e0221377. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221377>

2. Brandehoff, N., Benjamin, J. M., Balde, C., & Chippaux, J. P. (2020). Ketamine for pain control of snake envenomation in Guinea: A case series. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*, 187, 82–85. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.08.020>
3. Braz, M. G., Braz, L. G., Braz, J. R., Pierine, D. T., Correa, C. R., Ferreira, A. L., Carvalho, L. R., Yeum, K. J., & Salvadori, D. M. (2013). Comparison of oxidative stress in ASA physical status I patients scheduled for minimally invasive surgery under balanced or intravenous anesthesia. *Minerva anesthesiologica*, 79(9), 1030–1038.
4. de Macêdo, L. B., Mouta, A. N., Araújo-Silva, G., Urizar, J. T. P., & de Paula, V. V. (2021). Pharmacokinetic properties of metamizole active metabolites in Northeastern Brazilian donkeys (*Equus asinus*). *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 44(5), 842–849. <https://doi.org/10.1111/jvp.12998>
5. Evangelista, M. C., Silva, R. A., Cardozo, L. B., Kahvegian, M. A., Rossetto, T. C., Matera, J. M., & Fantoni, D. T. (2014). Comparison of preoperative tramadol and pethidine on postoperative pain in cats undergoing ovariohysterectomy. *BMC veterinary research*, 10, 252. <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0252-1>
6. Fux, D., Metzner, M., Brandl, J., Feist, M., Behrendt-Wippermann, M., von Thaden, A., & Baumgartner, C. (2022). Pharmacokinetics of metamizole (dipyrone) as an add-on in calves undergoing umbilical surgery. *PLoS one*, 17(3), e0265305. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265305>
7. Giorgi, M., Łebkowska-Wieruszewska, B., Lisowski, A., Owen, H., Poapolathep, A., Kim, T. W., & De Vito, V. (2018). Pharmacokinetic profiles of the active metamizole metabolites after four different routes of administration in healthy dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 41(3), 428–436. <https://doi.org/10.1111/jvp.12484>
8. Goel, A., Azargive, S., Weissman, J. S., Shanthanna, H., Hanlon, J. G., Samman, B., Dominicus, M., Ladha, K. S., Lamba, W., Duggan, S., Di Renna, T., Peng, P., Wong, C., Sinha, A., Eipe, N., Martell, D., Intrater, H., MacDougall, P., Kwofie, K., St-Jean, M., ... Clarke, H. (2019). Perioperative Pain and Addiction Interdisciplinary Network (PAIN) clinical practice advisory for perioperative management of buprenorphine: results of a modified Delphi process. *British journal of anaesthesia*, 123(2), e333–e342. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.044>
9. Grubb, T., & Lobprise, H. (2020). Local and regional anaesthesia in dogs and cats: Overview of concepts and drugs (Part 1). *Veterinary medicine and science*, 6(2), 209–217. <https://doi.org/10.1002/vms3.219>
10. Grubb, T., & Lobprise, H. (2020). Local and regional anaesthesia in dogs and cats: Descriptions of specific local and regional techniques (Part 2). *Veterinary medicine and science*, 6(2), 218–234. <https://doi.org/10.1002/vms3.218>
11. Guo, P., Hu, Q., Wang, J., Hai, L., Nie, X., & Zhao, Q. (2022). Butorphanol inhibits angiogenesis and migration of hepatocellular carcinoma and regulates MAPK pathway. *The Journal of antibiotics*, 75(11), 626–634. <https://doi.org/10.1038/s41429-022-00565-z>
12. Hale, M., Gimbel, J., & Rauck, R. (2020). Buprenorphine buccal film for chronic pain management. *Pain management*, 10(4), 213–223. <https://doi.org/10.2217/pmt-2020-0013>
13. Jasińska, A., Maślanka, T., & Jaroszewski, J. J. (2014). Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish journal of veterinary sciences*, 17(1), 207–214. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2014-0030>
14. Ji, J., Lin, W., Vruidhula, A., Xi, J., Yeliseev, A., Grothusen, J. R., Bu, W., & Liu, R. (2020). Molecular Interaction Between Butorphanol and κ -Opioid Receptor. *Anesthesia and analgesia*, 131(3), 935–942. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005017>
15. Jirkof P. (2017). Side effects of pain and analgesia in animal experimentation. *Lab animal*, 46(4), 123–128. <https://doi.org/10.1038/labana.1216>
16. Kaye, A. D., Urman, R. D., Cornett, E. M., Hart, B. M., Chami, A., Gayle, J. A., & Fox, C. J. (2019). Enhanced recovery pathways in orthopedic surgery. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 35(Suppl 1), S35–S39. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_35_18
17. Kelly, E., Sutcliffe, K., Cavallo, D., Ramos-Gonzalez, N., Alhosan, N., & Henderson, G. (2023). The anomalous pharmacology of fentanyl. *British journal of pharmacology*, 180(7), 797–812. <https://doi.org/10.1111/bph.15573>
18. Langford, D.J.; Andrea, B.L.; Chanda, M.L.; Clarke, S.E.; Drummond, T.E.; Echols, S.; Glick, S.; Ingrao, J.; Klassen-Ross, T.; LaCroix-Fralish, M.L. (2010). Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nat. Methods*, 7, 447–449. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1455>
19. Łebkowska-Wieruszewska, B., Kim, T. W., Chea, B., Owen, H., Poapolathep, A., & Giorgi, M. (2018). Pharmacokinetic profiles of the two major active metabolites of metamizole (dipyrone) in cats following three different routes of administration. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 41(2), 334–339. <https://doi.org/10.1111/jvp.12471>
20. Lee, Y. M., Song, B. C., & Yeum, K. J. (2015). Impact of Volatile Anesthetics on Oxidative Stress and Inflammation. *BioMed research international*, 2015, 242709. <https://doi.org/10.1155/2015/242709>
21. Li, H. Y., & Hua, Y. H. (2016). Achilles Tendinopathy: Current Concepts about the Basic Science and Clinical Treatments. *BioMed research international*, 2016, 6492597. <https://doi.org/10.1155/2016/6492597>
22. Liu, Y., Chen, C., Liu, N., Tong, L., Nie, Y., Wu, J., Liu, X., Gao, W., Tang, L., & Guan, X. (2021). Efficacy and Safety of Ciprofol Sedation in ICU Patients with Mechanical Ventilation: A Clinical Trial Study Protocol. *Advances in therapy*, 38(10), 5412–5423. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01877-6>
23. Metzner, M., Behrendt-Wippermann, M., Baumgartner, C., Feist, M., von Thaden, A., Rieger, A., & Knubben-Schweizer, G. (2020). Use of metamizole as an additional analgesic during umbilical surgery in calves. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 47(5), 710–719. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.10.013>
24. Miotto, K., Cho, A. K., Khalil, M. A., Blanco, K., Sasaki, J. D., & Rawson, R. (2017). Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesthesia and analgesia*, 124(1), 44–51. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001683>
25. Monteiro, C., Cardoso-Cruz, H., & Galhardo, V. (2019). Animal models of congenital hypoalgesia: Untapped potential for assessing pain-related plasticity. *Neuroscience letters*, 702, 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.11.045>

26. Sano, H., Barker, K., Odom, T., Lewis, K., Giordano, P., Walsh, V., & Chambers, J. P. (2018). A survey of dog and cat anaesthesia in a sample of veterinary practices in New Zealand. *New Zealand veterinary journal*, 66(2), 85–92. <https://doi.org/10.1080/00480169.2017.1413959>
27. Sarchahi, A., Vesal & N., Khalighi, F. (2017). Effects of preanesthetic administration of metamizole on renal function, blood parameters and bone marrow cells in healthy dogs. *Comp Clin Pathol* 26, 657–662 <https://doi.org/10.1007/s00580-017-2437-z>
28. Sotocina SG, Sorge RE, Zaloum A. (2011). The Rat Grimace Scale: A Partially Automated Method for Quantifying Pain in the Laboratory Rat via Facial Expressions. *Molecular Pain*. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-7-55>
29. Webster, L., Gudin, J., Raffa, R. B., Kuchera, J., Rauck, R., Fudin, J., Adler, J., & Mallick-Searle, T. (2020). Understanding Buprenorphine for Use in Chronic Pain: Expert Opinion. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 21(4), 714–723. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz356>
30. Zanuzzo, F. S., Teixeira-Neto, F. J., Teixeira, L. R., Diniz, M. S., Souza, V. L., Thomazini, C. M., & Steagall, P. V. (2015). Analgesic and antihyperalgesic effects of dipyrrone, meloxicam or a dipyrrone-meloxicam combination in bitches undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 205(1), 33–37. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.05.004>
31. Lefebvre, D., Lips, D., & Giffroy, J. M. (2007). The European Convention for the Protection of Pet Animals and tail docking in dogs. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 26(3), 619–628.

Barannyk M. O., master's student Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Tutuk V. I., master's student Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Chekan O. M., candidate of veterinary sciences, associate professor, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Comparative characteristics of some indicators of homeostasis in small animal anesthesia

To conduct research and animals, as well as during surgical interventions, it is necessary to administer anesthesia in accordance with the European Convention (The European Convention for the Protection of Pet Animals, 2007). There are a large number of means for pain relief, both local and general. However, most of the tools are quite toxic, and therefore require research on the safety of their use. The purpose of the research was to conduct a pharmacological review of the most common anesthetics and compare the effectiveness of their use during surgery and in the postoperative period. For this, the cats were divided into 4 groups randomly according to the principle of analogues of 8 heads each: control and 3 experimental. The animals of the control group were administered saline solution intravenously with an interval of 8 hours, in the 1st experimental group 25 mg of metamisone was administered intravenously with an interval of 24 hours, in the 2nd experimental group – after 12 hours in the same dose, and in 3-1 – after 8 hours in accordance. At the same time, stress factors (new premises, staff) were taken into account, so the first 2 days were given for acclimatization. Blood was collected using a lancet before surgery, after 5 and 10 days. Biochemical indicators were studied according to generally accepted methods. A comparative method of using metamizole for analgesia in cats was carried out. Results were obtained on a reliable change in myeloperoxidase from 2.1 ± 0.5 before surgery to $1.7 \pm 0.2 \mu\text{M}$, quinonimine is formed in 30 minutes on the 5th day of the postoperative period, and malonaldehyde from $1.31 \pm 1.2 \text{ nmol/ml}$ before surgery to $1.01 \pm 0.75 \text{ nmol/ml}$ in the postoperative period for 5 days when using metamizole at a dose of 0.25 mg/kg. The content of creatinine in all blood samples was at the same level and only on the 10th day in the cats of the 3rd group it was significantly different from the animals of the control and the rest of the experimental groups. Also, we did not find any significant changes in the parameters of aspartate aminotransferase and albumin. As a conclusion, it can be stated that the use of metamizone (metamizol) does not have a negative effect on the body and can be applied both at intervals of 24 and 12 hours, as well as at 8 hours.

Key words: analgesia, pain level, prevention of shock, cats, metamysol.