

УДК 619:615.9

Научная статья



Открытый доступ

DOI: 10.32634/0869-8155-2026-403-02-31-38

М.А. Колбасова¹ ✉Б.В. Виолин²Е.К. Селиванова¹О.В. Проскурина³А.В. Сизюхин¹¹ООО «Научно-исследовательский институт ХимРар», Москва, Россия²Всероссийский НИИ ветеринарной санитарии, гигиены и экологии — филиал ФНЦ «Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук», Москва, Россия³ООО «Альтернатива», Старая Купавна, Московская обл., Россия

✉ kolbasova.marina@bk.ru

Поступила в редакцию: 01.12.2025

Одобрена после рецензирования: 11.12.2025

Принята к публикации: 26.01.2026

© Колбасова М.А., Виолин Б.В., Селиванова Е.К., Проскурина О.В., Сизюхин А.В.

Research article



Open access

DOI: 10.32634/0869-8155-2026-403-02-31-38

Marina A. Kolbasova¹ ✉Boris V. Violin²Ekaterina K. Selivanova¹Oksana V. Proskurina³Andrey V. Sizyukhin¹¹Chemrar Research and Development Institute, Limited Liability Company, Moscow, Russia²All-Russian Scientific Research Institute for Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plant — a branch of the Federal Scientific Centre VIEV, Moscow, Russia³Limited Liability Company "Alternativa", Staraya Kupavna, Moscow Region, Russia

✉ kolbasova.marina@bk.ru

Received by the editorial office: 01.12.2025

Accepted in revised: 11.12.2025

Accepted for publication: 26.01.2026

© Kolbasova M.A., Violin B.V., Selivanova E.K., Proskurina O.V., Sizyukhin A.V.

Влияние тофацитиниба при однократном и длительном применении на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и клиническое состояние собак: пилотное исследование

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — первичная оценка безопасности препарата «Тофаквел» (тофацитиниба), ранее не применявшегося в ветеринарной практике, при однократном и длительном пероральном использовании у собак в рамках пилотного клинико-функционального исследования с анализом клинического состояния и параметров электрокардиографии.

Исследование проведено в два этапа. На первом этапе 5 собакам однократно вводили 10-кратную терапевтическую дозу тофацитиниба (5,4 мг/кг) с последующим 3-дневным наблюдением. На втором этапе четыре группы собак (самцы и самки) по 10 животных в каждой получали препарат ежедневно в течение 60 суток в суточной, двукратной и трехкратной суточных дозах с 10-дневным периодом постнаблюдения; одна группа служила контролем. Оценивали клиническое состояние, массу тела, потребление корма и воды, температуру тела и параметры электрокардиографии.

Однократное введение 10-кратной дозы не сопровождалось летальностью, клиническими признаками интоксикации и изменениями ЭКГ. При длительном применении во всех дозах отмечали 100%-ную выживаемость, стабильную массу тела, сохранение аппетита и нормальные показатели температуры тела. При применении двукратных и трехкратных терапевтических доз выявлены функциональные изменения ЭКГ в виде увеличения частоты сердечных сокращений и уменьшения интервала R–R при сохранении всех параметров в пределах физиологической нормы.

Ключевые слова: тофацитиниб, тофаквел, собаки, безопасность, электрокардиография, острая токсичность, субхроническая токсичность, переносимость, пилотное исследование

Для цитирования: Колбасова М.А., Виолин Б.В., Селиванова Е.К., Проскурина О.В., Сизюхин А.В. Влияние тофацитиниба при однократном и длительном применении на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и клиническое состояние собак: пилотное исследование. *Аграрная наука*. 2026; 403 (02): 31–38. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2026-403-02-31-38>

The effect of tofacitinib with single and prolonged use on the functional state of the cardiovascular system and the clinical condition of dogs: a pilot study

ABSTRACT

The aim of the study was to initially evaluate the safety of the drug Tofacvel (tofacitinib), which had not previously been used in veterinary practice, for single and prolonged oral administration in dogs as part of a pilot clinical and functional study analyzing the clinical condition and parameters of electrocardiography. The study was conducted in two stages. At the first stage, five dogs received a single 10-fold therapeutic dose of tofacitinib (5.4 mg/kg) followed by a 3-day observation period. At the second stage, four groups of dogs (males and females; ten animals per group) were administered the drug orally once daily for 60 days at single (1x), twofold (2x), and threefold (3x) daily doses, followed by a 10-day post-treatment observation period. One group served as the control. Clinical condition, body weight, food and water intake, body temperature, and electrocardiographic parameters were evaluated.

Single administration of the 10-fold therapeutic dose was not associated with mortality, clinical signs of intoxication, or ECG abnormalities. During repeated administration, 100% survival, stable body weight, preserved appetite, and normal body temperature were observed at all dose levels. At the two-fold and three-fold therapeutic doses, functional ECG changes were detected, including an increased heart rate and decreased R–R interval; however, all parameters remained within physiological reference ranges for dogs.

Keywords: tofacitinib, tofacvel, dogs, safety, electrocardiography, acute toxicity, subchronic toxicity, tolerability, pilot study

For citation: Kolbasova M.A., Violin B.V., Selivanova E.K., Proskurina O.V., Sizyukhin A.V. The effect of tofacitinib with single and prolonged use on the functional state of the cardiovascular system and the clinical condition of dogs: a pilot study. *Agrarian science*. 2026; 403 (02): 31–38 (in Russian). <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2026-403-02-31-38>

Введение/Introduction

Тофацитиниб относится к классу селективных ингибиторов янус-киназы (JAK), регулирующих внутриклеточную передачу сигналов цитокинов, участвующих в развитии воспалительных и аутоиммунных процессов [1–4]. В медицинской практике тофацитиниб широко применяется при ревматоидном артрите, псориатическом артрите, язвенном колите и ряде других иммуновоспалительных заболеваний, где продемонстрировал высокую клиническую эффективность и приемлемый профиль безопасности при длительном применении, что подтверждается данными регистрационной и оценочной документации Европейского агентства по лекарственным средствам^{1, 2} а также результатами многоцентровых клинических исследований [5–8].

В то же время, несмотря на накопленный значительный массив данных по применению тофацитиниба в медицине [9–12], сведения о его использовании в ветеринарной практике до настоящего времени остаются крайне ограниченными. Это обуславливает необходимость проведения полномасштабных доклинических исследований на целевых видах животных с обязательной оценкой системной переносимости, токсикологического профиля и влияния на жизненно важные органы и системы.

Особое значение при оценке безопасности таргетных иммуномодулирующих препаратов имеет изучение функционального состояния сердечно-сосудистой системы, поскольку ингибиторы JAK в клинической медицине ассоциированы с потенциальными кардиоваскулярными рисками при определенных условиях терапии [13–15]. В связи с этим электрокардиографический мониторинг в сочетании с клинической оценкой общего состояния животных является обязательным элементом доклинической экспертизы лекарственных средств данного класса.

Препарат «Тофаквел», содержащий тофацитиниб, ранее не применялся в ветеринарной практике, однако с учетом механизма действия и накопленного клинического опыта может рассматриваться как перспективное средство для терапии воспалительных и иммунозависимых заболеваний у собак. Перед внедрением в клиническую ветеринарную практику требуется предварительная комплексная оценка его безопасности при применении как в терапевтических, так и в повышенных дозах.

Цель настоящего пилотного исследования — первичная клиническо-функциональная оценка безопасности препарата «Тофаквел» при пероральном

введении собакам породы бигль по показателям общего клинического состояния и параметрам электрокардиографии.

Настоящая работа представляет первый этап доклинической программы и может служить обоснованием для проведения последующих расширенных токсикологических исследований, включающих гематологию, биохимию и морфологический анализ.

Материалы и методы исследования / Materials and methods

Объект исследования

В исследовании использовали препарат «Тофаквел» в форме таблеток, содержащих 5,4 мг тофацитиниба в одной таблетке. Для оценки острой токсичности был использован препарат серии 020325 со сроком годности до 03.2027 г., а для субхронической токсичности — серии 010325 со сроком годности до 03.2027 г.

Эксперименты проводили на 40 (4 группы по 5 самцов + 5 самок в каждой) в субхронической токсичности и на 5 самцах клинически здоровых собак породы бигль в возрасте от 1 до 4 лет обоего пола, имеющих нормальное телосложение и конституцию, массу тела 10–11 кг, отклонение по массе тела не более 10% ($10,5 \pm 0,14$ кг), без признаков гипотрофии и ожирения, в период с 18.03.2025 по 16.07.2025 (г. Старая Купавна, Россия).

Животные содержались в виварии, вольерах с минимальной площадью на животного 0,7 м² по 5 особей.

Собаки не участвовали в других исследованиях не менее чем за 30 дней до начала эксперимента.

Температура помещения во время проведения исследования составляла 21–23 °С и соответствовала требованиям ГОСТ 33217-2014³ и Руководства ЕЭК по работе с лабораторными животными⁴.

Все процедуры с животными в исследовании были рассмотрены и утверждены комиссией по уходу и использованию животных ООО «Альтернатива» на предмет соответствия этическим принципам обращения с животными. Протоколы заседания комиссии по биоэтике БЭК от 21.03.2025 № 05/2025 и от 31.03.2025 № 06/2025.

Собаки были вакцинированы против бешенства и других инфекционных болезней не менее чем за 1 месяц и не более чем за 1 год до начала эксперимента. Не менее чем за 1 месяц до исследования животные прошли дегельминтизацию и до начала введения «Тофаквела» не получали лекарственных препаратов.

¹ European Medicines Agency. Xeljanz (tofacitinib): Summary of Product Characteristics. London. 2025; 174.

² European Medicines Agency. Assessment report for Xeljanz. Procedure No. EMEA/H/C/004214/0000. London. 2017; 158.

³ ГОСТ 33217-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными хищными млекопитающими.

⁴ Руководство по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований: рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 № 33.

Дизайн исследования

Исследование имело открытый, проспективный, контролируемый характер и включало два этапа — оценку острой и субхронической токсичности (переносимости)^{5,6}.

Настоящее исследование носило пилотный характер и было сфокусировано на клинико-функциональной оценке переносимости препарата (общее состояние животных, динамика массы тела, терморегуляция, потребление корма и воды, параметры электрокардиографии) без включения расширенного лабораторного (гематология, биохимия) и морфологического анализа. Такой подход позволяет на раннем этапе разработки препарата выявить возможные клинически значимые эффекты и определить направления последующих исследований.

Этап 1. Острая токсичность

Пять самцов собак однократно получали перорально 10-кратную терапевтическую дозу препарата, соответствующую 5,4 мг/кг тофацитиниба, что соответствовало введению 10 таблеток на животное. После введения препарата проводили непрерывное наблюдение за животными в течение 3 суток.

Этап 2. Субхроническая токсичность

«Тофаквел» относится к ветеринарным лекарственным препаратам на основе действующих веществ, ранее не применявшихся в мировой практике в области ветеринарии, но используемых в области медицины, — II группа, для которой предполагается исследование субхронической токсичности. Предполагается клиническое применение препарата в суточной дозе 1,08 мг/кг (2-кратная терапевтическая доза) в течение 2–4 недель с последующей отменой или снижением дозировки до 1 терапевтической дозы (0,54 мг/кг). Для изучения субхронической токсичности срок введения исследуемого препарата увеличен вдвое относительно максимальной продолжительности приема, а доза препарата — в 2 и 3 раза.

Таким образом, продолжительность субхронического эксперимента 2 месяца с постнаблюдением 10 сут. установлена в соответствии с требованиями для доклинических исследований токсичности оригинальных лекарственных препаратов⁵.

Во втором этапе исследования 40 собак (20 самцов и 20 самок) были рандомизированы на 4 группы по 10 животных (5 самцов и 5 самок в каждой группе), которые получали препарат в следующих дозах:

- 1-я группа (контрольная) — плацебо (2 таблетки без тофацитиниба);
- 2-я группа — суточная терапевтическая доза (ТСД): 10,8 мг на собаку в сутки (2 таблетки);

- 3-я группа — двукратная терапевтическая доза (2ТСД): 21,6 мг на собаку в сутки (4 таблетки);

- 4-я группа — трехкратная терапевтическая доза (3ТСД): 32,4 мг на собаку в сутки (6 таблеток).

Препарат вводили перорально один раз в сутки в течение 60 дней с последующим 10-дневным периодом постнаблюдения.

В ходе исследования проводили:

- ежедневный клинический осмотр (поведение, активность, состояние шерсти и слизистых оболочек);
- регистрацию летальности;
- еженедельное измерение массы тела;
- ежедневный учет потребления корма и воды;
- еженедельное измерение ректальной температуры;
- электрокардиографическое исследование.

Электрокардиография

Регистрацию электрокардиографии (ЭКГ) проводили у животных в состоянии спокойного бодрствования без применения седативных средств в положении стоя с использованием электрокардиографа «Поли-Спектр-8/В» (ООО «Нейрософт», Россия). Показатели ЭКГ снимали во II стандартном отведении при скорости записи 75 мм/с и калибровке 10 мм/мВ, фильтр изолинии 75 Гц.

Исследование проводили:

- до начала введения препарата (фон);
- через 90 мин. после 1-го, 30-го и 60-го введений.

Оценивали следующие параметры: амплитуды зубцов P, R, S, T, интервалы PQ, QRS, QT, R–R в секундах, а также частоту сердечных сокращений. Полученные значения сравнивали с референсными физиологическими диапазонами для собак.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием непараметрических критериев. Для оценки динамики показателей в пределах каждой группы (фон — 60-е сутки, постнаблюдение) применяли критерий Фридмана с последующим пост-хок (Post Hoc) анализом Данна. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Результаты представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартной ошибки среднего ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Результаты исследования представлены с акцентом на показатели клинического состояния и функционального состояния сердечно-сосудистой системы, что соответствует задачам пилотного исследования.

⁵ Правила проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения (утв. приказом Минсельхоза России от 14.03.2025 № 153).

⁶ Об обращении лекарственных средств: федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ.

На обоих этапах исследования летальных исходов зарегистрировано не было. Все животные сохраняли удовлетворительное общее состояние, нормальную двигательную активность и поведенческие реакции на протяжении всего периода наблюдения, включая 10-дневный постэкспериментальный этап. Клинических признаков интоксикации, таких как апатия, тремор, рвота, диарея или нарушения координации движений, не выявлено.

Общее состояние самцов и самок собак всех групп при клиническом наблюдении, их внешний вид и двигательная активность были удовлетворительными на протяжении всего исследования и не отличались от параллельного контроля на протяжении всего эксперимента.

Масса тела самцов и самок собак во всех экспериментальных группах на протяжении всего периода наблюдения сохранялась стабильной и статистически значимо не отличалась от фоновых значений. Все животные полностью потребляли установленную суточную норму корма (250 г на животное в сутки). Нарушений водопотребления не выявлено.

Различий между контрольной и опытными группами не отмечено.

Согласно данным таблицы 1, изменения массы тела на 60-е сутки применения препарата не носили дозозависимого характера и не отличались от показателей контрольной группы. Колебания массы тела находились в пределах физиологической вариабельности и свидетельствовали об отсутствии отрицательного влияния препарата «Тофаквел» на общее метаболическое состояние животных.

Ректальная температура тела у самцов и самок собак во всех экспериментальных группах на протяжении всего периода наблюдения находилась в пределах физиологической нормы.

Согласно данным сводной таблицы 2, статистически значимых различий между фоновыми значениями и показателями на 60-е сутки применения препарата не выявлено — как в контрольной, так и в опытных группах.

Колебания температуры носили физиологический характер и не зависели от дозы препарата. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии пирогенного и воспалительного действия препарата «Тофаквел» при длительном пероральном применении в терапевтических и повышенных дозах.

До начала эксперимента параметры ЭКГ у всех животных соответствовали физиологическим референсным значениям для собак и не различались между группами.

Данные по частоте сердечных сокращений и интервалу R–R представлены в таблице 3.

В контрольной группе статистически значимых изменений указанных параметров на протяжении эксперимента не выявлено.

При длительном применении препарата «Тофаквел» в терапевтической дозе отмечали тенденцию к увеличению ЧСС и уменьшению интервала R–R у самцов и самок собак, однако данные изменения не достигали статистической значимости по сравнению с фоновыми значениями.

В группах, получавших двукратные и трехкратные терапевтические дозы, через 60 сут. наблюдения регистрировали достоверное увеличение частоты сердечных сокращений и уменьшение

Таблица 1. Динамика массы тела собак при многократном применении препарата «Тофаквел» (в % к исходным значениям, $M \pm m$, $n = 5$)

Table 1. Dynamics of body weight in dogs during repeated administration of the drug “Tofakvel” (% of baseline values, $M \pm m$, $n = 5$)

Группа	Самцы (фон)	Самцы (60 сут.)	Самцы (постнабл.)*	Самки (фон)	Самки (60 сут.)	Самки (постнабл.)*
Плацебо	100,0 $\pm$ 0,0	101,7 $\pm$ 0,9	101,2 $\pm$ 0,7	100,0 $\pm$ 0,0	101,7 $\pm$ 0,8	101,4 $\pm$ 0,6
ТСД	100,0 $\pm$ 0,0	99,8 $\pm$ 1,1	100,0 $\pm$ 0,6	100,0 $\pm$ 0,0	100,8 $\pm$ 1,3	100,6 $\pm$ 0,5
2ТСД	100,0 $\pm$ 0,0	101,4 $\pm$ 1,3	101,2 $\pm$ 1,4	100,0 $\pm$ 0,0	102,1 $\pm$ 0,4	101,4 $\pm$ 0,6
3ТСД	100,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 1,5	100,2 $\pm$ 1,0	100,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 1,3	100,5 $\pm$ 1,0

Примечание: * 10 суток после отмены препарата.

Таблица 2. Динамика температуры тела у собак [21] при многократном применении препарата «Тофаквел» ($^{\circ}\text{C}$, $M \pm m$, $n = 5$)

Table 2. Dynamics of body temperature in dogs [21] with repeated use of the drug “Tofakvel” ($^{\circ}\text{C}$, $M \pm m$, $n = 5$)

Группа	Самцы (фон)	Самцы (60 сут.)	Самцы (постнабл.)*	Самки (фон)	Самки (60 сут.)	Самки (постнабл.)*
Плацебо	38,85 $\pm$ 0,15	38,70 $\pm$ 0,25	38,90 $\pm$ 0,21	38,70 $\pm$ 0,44	37,90 $\pm$ 0,34	38,10 $\pm$ 0,34
ТСД	38,70 $\pm$ 0,23	38,33 $\pm$ 0,13	38,63 $\pm$ 0,10	38,38 $\pm$ 0,34	38,65 $\pm$ 0,38	38,53 $\pm$ 0,38
2ТСД	38,95 $\pm$ 0,17	38,85 $\pm$ 0,15	38,65 $\pm$ 0,15	39,00 $\pm$ 0,44	38,30 $\pm$ 0,34	38,10 $\pm$ 0,34
3ТСД	38,80 $\pm$ 0,08	38,93 $\pm$ 0,10	38,70 $\pm$ 0,12	38,95 $\pm$ 0,33	38,28 $\pm$ 0,32	38,00 $\pm$ 0,34

Примечание: * 10 суток после отмены препарата.

интервала R–R по сравнению с фоновыми показателями ($p \leq 0,05$). При этом все зарегистрированные значения оставались в пределах физиологического диапазона, характерного для данного вида животных, и сопоставимы с опубликованными референсными значениями для собак породы бигль.

Анализ интервала QT показал отсутствие статистически значимых изменений у самцов и самок собак во всех дозовых группах — как в динамике наблюдения, так и по сравнению с контрольной группой.

Полученные значения находились в пределах референсных физиологических значений. Амплитуды зубцов P, R, S и T, а также интервалы PQ и QRS у животных всех групп на протяжении эксперимента не выходили за пределы физиологической нормы и статистически значимо не отличались от контрольных значений (табл. 4).

Таким образом, выявленные изменения ЭКГ при применении повышенных доз препарата носили функциональный характер, не сопровождались клиническими признаками сердечно-сосудистой недостаточности и не свидетельствовали о кардиотоксическом действии препарата «Тофаквел».

Полученные данные отражают результаты плотного клинико-функционального исследования, сфокусированного на оценке общего клинического состояния и электрокардиографических параметров у собак при применении препарата «Тофаквел». Такой подход позволяет на раннем этапе разработки выявить возможные клинически значимые эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы и служит основой для планирования

последующих этапов доклинической программы.

Полученные результаты свидетельствуют о высоком запасе безопасности препарата «Тофаквел» при однократном и многократном пероральном применении у собак.

Отсутствие летальных исходов и клинических признаков интоксикации при введении 10-кратной разовой дозы указывает на низкий риск острой токсичности тофацитиниба для данного вида животных.

Стабильность массы тела, аппетита, потребления воды и температуры тела подтверждает отсутствие выраженного системного токсического воздействия препарата при курсовом применении в терапевтических и повышенных дозах. Эти данные особенно важны в контексте возможного длительного использования препарата в клинической ветеринарной практике.

Отдельного внимания заслуживает состояние сердечно-сосудистой системы. Несмотря на достоверное увеличение ЧСС и уменьшение интервала R–R при применении двукратных и трехкратных терапевтических доз, все зарегистрированные параметры ЭКГ носили умеренный характер и находились в пределах референсных диапазонов, описанных для биглей. Это указывает на функциональный, а не патологический характер выявленных изменений и свидетельствует об отсутствии клинически значимого кардиотоксического эффекта, что позволяет рассматривать выявленные изменения как адаптационную реакцию, а не проявление кардиотоксичности.

Наблюдаемые изменения могут быть рассмотрены с позиций модуляции JAK-STAT-сигнализации в сердечно-сосудистой системе. Известно,

Таблица 3. Динамика частоты сердечных сокращений (уд/мин) и интервала R–R (сек.) у собак при многократном применении препарата «Тофаквел» ($M \pm m$, $n = 5$)

Table 3. Dynamics of heart rate (beats/minute) and R–R interval (seconds) in dogs with repeated administration of the drug «Tofakvel» ($M \pm m$, $n = 5$)

Группа	Самцы ЧСС (фон)	Самцы ЧСС (60 сут.)	Самцы R–R (фон)	Самцы R–R (60 сут.)	Самки ЧСС (фон)	Самки ЧСС (60 сут.)	Самки R–R (фон)	Самки R–R (60 сут.)
Плацебо	88,4 ± 9,2	92,8 ± 4,6	0,762 ± 0,074	0,653 ± 0,030	86,4 ± 6,9	102,4 ± 3,6	0,716 ± 0,065	0,589 ± 0,020
ТСД	104,6 ± 14,1	115,8 ± 7,2	0,622 ± 0,090	0,526 ± 0,035	95,4 ± 11,5	106,6 ± 10,8	0,706 ± 0,071	0,583 ± 0,049
2ТСД	89,2 ± 11,3	97,8 ± 8,3	0,720 ± 0,092	0,630 ± 0,048	85,2 ± 8,6	98,0 ± 3,8*	0,793 ± 0,054	0,618 ± 0,022*
3ТСД	90,8 ± 9,1	100,8 ± 9,0	0,719 ± 0,048	0,614 ± 0,054	85,2 ± 4,5	108,2 ± 7,7*	0,712 ± 0,04	0,568 ± 0,043*

Примечание: * статистически значимо относительно фоновых показателей ($p \leq 0,05$).

Таблица 4. Интервалы QT (сек.) у собак при многократном применении препарата «Тофаквел» ($M \pm m$, $n = 5$)

Table 4. QT intervals (seconds) in dogs with repeated administration of the drug «Tofakvel» ($M \pm m$, $n = 5$)

Группа	Самцы QT (фон)	Самцы QT (60 сут.)	Самки QT (фон)	Самки QT (60 сут.)
Плацебо	0,216 ± 0,009	0,218 ± 0,003	0,202 ± 0,007	0,215 ± 0,007
ТСД	0,191 ± 0,007	0,201 ± 0,003	0,204 ± 0,006	0,213 ± 0,011
2ТСД	0,205 ± 0,010	0,213 ± 0,003	0,213 ± 0,008	0,213 ± 0,005
3ТСД	0,214 ± 0,008	0,226 ± 0,010	0,211 ± 0,006	0,209 ± 0,005

что STAT-зависимые сигнальные пути играют ключевую роль в регуляции воспалительного ответа, клеточной выживаемости и процессов ремоделирования миокарда, а STAT3 рассматривается как один из центральных факторов кардиопротекции [16].

JAK2-STAT3-сигнализация участвует во взаимодействии иммунной и вегетативной нервной систем, опосредуя влияние воспалительных медиаторов на нейрогуморальную регуляцию сердечной деятельности, что подтверждено экспериментальными моделями воспалительного поражения миокарда [17].

В связи с этим фармакологическое ингибирование JAK-опосредованной активации STAT3 под действием тофацитиниба может сопровождаться функциональными изменениями хронотропной регуляции, не выходящими за пределы физиологической адаптации.

Выявленное в настоящем исследовании умеренное увеличение частоты сердечных сокращений при сохранении нормальных параметров ЭКГ укладывается в данную концепцию и не свидетельствует о развитии электрической или структурной нестабильности миокарда.

Следует подчеркнуть, что в клинических исследованиях кардиоваскулярные риски, ассоциированные с применением тофацитиниба, связывают преимущественно с атеротромботическими событиями у пациентов с ревматоидным артритом и исходными факторами сердечно-сосудистого риска [18, 19]. При этом данные о прямом аритмогенном или кардиотоксическом действии препарата отсутствуют.

Таким образом, функциональные изменения ЭКГ, выявленные у клинически здоровых собак в настоящем исследовании, не противоречат результатам медицинских наблюдений и не свидетельствуют о развитии патологического поражения миокарда.

Отсутствие клинических проявлений сердечной недостаточности, нарушений ритма и признаков декомпенсации позволяет рассматривать выявленные изменения как адаптационные и обратимые, что согласуется с представлениями о преимущественно кардиопротективной роли STAT3-сигналинга в интактном миокарде [16]. Следовательно, применение тофацитиниба в терапевтических и повышенных дозах у здоровых собак не сопровождается клинически значимым неблагоприятным влиянием на сердечно-сосудистую систему.

Сохранение амплитуд зубцов P, R, S и T, а также интервалов PQ и QRS в пределах физиологических референсных значений подтверждает, что выявленные изменения ЭКГ носят изолированный и функциональный характер и не сопровождаются нарушением атриовентрикулярной проводимости или внутрисердечной деполяризации.

С позиций молекулярных механизмов данные изменения могут быть объяснены модуляцией

JAK-STAT-сигнализации в сердечно-сосудистой системе. STAT3 рассматривается как один из ключевых факторов кардиопротекции и регуляции адаптационных реакций миокарда [20], а JAK2-STAT3-сигнализация участвует во взаимодействии иммунной и вегетативной нервной систем, опосредуя влияние воспалительных медиаторов на нейрогуморальную регуляцию сердечной деятельности [17]. Экспериментальные данные свидетельствуют о способности IL-6 модифицировать электрофизиологические свойства кардиомиоцитов, в том числе процессы реполяризации, особенно в условиях фармакологического воздействия [19].

В связи с этим фармакологическое ингибирование JAK1/3 под действием тофацитиниба может сопровождаться дозозависимыми функциональными изменениями хронотропной регуляции, проявляющимися умеренным учащением сердечного ритма при сохранении других параметров ЭКГ в физиологических пределах. Отсутствие нарушений ритма, удлинения интервала QT и клинических признаков сердечно-сосудистой недостаточности позволяет рассматривать выявленные изменения как адаптационные и обратимые.

Следует отметить, что в клинических исследованиях кардиоваскулярные риски тофацитиниба ассоциированы преимущественно с атеротромботическими событиями при длительной терапии у пациентов с исходными факторами риска, а не с прямым аритмогенным или кардиотоксическим действием препарата [18]. Это полностью согласуется с функциональным, а не патологическим характером выявленных в настоящем исследовании электрокардиографических изменений.

Результаты во многом согласуются с данными медицинских исследований, в которых отмечаются функциональные изменения сердечного ритма без выраженных клинических проявлений [14, 15]. В настоящей работе у собак не выявлено патологических нарушений ЭКГ.

Полученные данные подтверждают, что препарат при корректном дозировании обладает хорошей переносимостью. Вместе с тем именно отсутствие предшествующего опыта применения тофацитиниба в ветеринарии подчеркивает ценность настоящего исследования как одного из первых этапов научного обоснования возможности его использования у собак.

Таким образом, комплексная оценка клинического состояния и параметров ЭКГ показала, что тофацитиниб в составе препарата «Тофаквел» не оказывает неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистую систему собак даже при длительном применении в повышенных дозах.

Ограничениями настоящей работы являются ее пилотный характер и фокус на клинических и электрокардиографических показателях без включения расширенных лабораторных (гематология, биохимия) и морфологических исследований. Вместе с тем отсутствие неблагоприятных

клинических проявлений и клинически значимых изменений ЭКГ при однократном введении 10-кратной дозы и курсовом применении терапевтических и повышенных доз создает основу для последующих этапов доклинической программы, включающих комплексную токсикологическую оценку и исследования эффективности препарата.

Выводы/Conclusions

1. В рамках пилотного исследования препарата «Тофаквел» (тофацитиниб) не проявляет признаков острой токсичности при однократном пероральном введении собакам в 10-кратной терапевтической дозе по данным клинического наблюдения и ЭКГ.

2. Курсовое (60 сут.) применение препарата в терапевтической, двукратной и трехкратной терапевтической дозах не приводит к ухудшению

клинического состояния животных, снижению массы тела, нарушению аппетита и показателей терморегуляции.

3. Выявленные при многократном применении повышенных доз изменения ЭКГ (увеличение ЧСС и укорочение интервала R–R) носили функциональный характер, не выходили за пределы физиологических норм и не сопровождались клиническими признаками сердечно-сосудистой недостаточности, что свидетельствует об отсутствии клинически значимого кардиотоксического эффекта.

4. Полученные результаты позволяют рассматривать тофацитиниб в составе препарата «Тофаквел» как перспективное средство для дальнейшего изучения в составе расширенной доклинической программы, направленной на оценку безопасности, эффективности и возможности применения в ветеринарной клинической практике.

Все авторы несут ответственность за работу и представленные данные. Все авторы внесли равный вклад в работу. Авторы в равной степени принимали участие в написании рукописи и несут равную ответственность за плагиат. Авторы объявили об отсутствии конфликта интересов.

All authors bear responsibility for the work and presented data. All authors made an equal contribution to the work. The authors were equally involved in writing the manuscript and bear the equal responsibility for plagiarism. The authors declare no conflict of interest.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Huang D., Zhang Y., Kong L., Lu J., Shi Y. Janus kinase inhibitors in autoimmune bullous diseases. *Frontiers in Immunology*. 2023; 14: 1220887. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1220887>
- Ghoreschi K., Laurence A., O'Shea J.J. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunological Reviews*. 2009; 228(1): 273–287. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x>
- Banerjee S., Biehl A., Gadina M., Hasni S., Schwartz D.M. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*. 2017; 77(5): 521–546. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0701-9>
- Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A., Ward M., Gadina M., O'Shea J.J. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017; 16(12): 843–862. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.201>
- Schregel I., Ramos G.P., Ioannou S., Culver E., Färkkilä M., Schramm C. Evaluation of Tofacitinib in Primary Sclerosing Cholangitis and Associated Colitis: A Multicenter, Retrospective Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023; 21(13): 3448–3450. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.01.014>
- Fleischmann R. et al. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine*. 2012; 367(6): 495–507. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1109071>
- Burmester G.R. et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2013; 381(9865): 451–460. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61424-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61424-x)
- Sandborn W.J. et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England Journal of Medicine*. 2017; 376(18): 1723–1736. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1606910>
- Баранова Т.А., Игнатенко М.А., Выкова Б.А., Александров Т.Л., Сергеева К.А. Сравнительная оценка эффективности упадацинитоба и тофацитиноба в течение одного года при язвенном колите в реальной клинической практике. *Колопроктология*. 2025; 24(2): 42–51. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-2-42-51>
- Новикова Л.А. и др. Место и роль ингибитора янус-киназы тофацитиноба в терапии псориазического артрита. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2025; (2): 74–78. <https://doi.org/10.48612/cgma/7p9k-z78v-f1pz>
- Dai Q. et al. Efficacy and safety of tofacitinib for chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Rheumatology*. 2024; 43(5): 1605–1613. <https://doi.org/10.1007/s10067-024-06940-5>

REFERENCES

- Huang D., Zhang Y., Kong L., Lu J., Shi Y. Janus kinase inhibitors in autoimmune bullous diseases. *Frontiers in Immunology*. 2023; 14: 1220887. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1220887>
- Ghoreschi K., Laurence A., O'Shea J.J. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunological Reviews*. 2009; 228(1): 273–287. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x>
- Banerjee S., Biehl A., Gadina M., Hasni S., Schwartz D.M. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*. 2017; 77(5): 521–546. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0701-9>
- Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A., Ward M., Gadina M., O'Shea J.J. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017; 16(12): 843–862. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.201>
- Schregel I., Ramos G.P., Ioannou S., Culver E., Färkkilä M., Schramm C. Evaluation of Tofacitinib in Primary Sclerosing Cholangitis and Associated Colitis: A Multicenter, Retrospective Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023; 21(13): 3448–3450. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.01.014>
- Fleischmann R. et al. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine*. 2012; 367(6): 495–507. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1109071>
- Burmester G.R. et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2013; 381(9865): 451–460. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61424-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61424-x)
- Sandborn W.J. et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England Journal of Medicine*. 2017; 376(18): 1723–1736. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1606910>
- Baranova T.A., Ignatenko M.A., Vykova B.A., Alexandrov T.L., Sergeeva K.A. Effectiveness of upadacitinib and tofacitinib for one year in ulcerative colitis in real clinical practice. *Koloproktologia*. 2025; 24(2): 42–51 (in Russian). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-2-42-51>
- Novikova L.A. et al. The place and role of the Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of psoriatic arthritis. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin [Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik]*. 2025; (2): 74–78 (in Russian). <https://doi.org/10.48612/cgma/7p9k-z78v-f1pz>
- Dai Q. et al. Efficacy and safety of tofacitinib for chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Rheumatology*. 2024; 43(5): 1605–1613. <https://doi.org/10.1007/s10067-024-06940-5>

12. Логинова Е.Ю. и др. Эффективность и безопасность тофацитиниба у больных псориазическим артритом в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58(3): 268–275.
<https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-268-275>
13. Winthrop K.L. et al. Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis & Rheumatology*. 2017; 69(10): 1960–1968.
<https://doi.org/10.1002/art.40189>
14. Charles-Schoeman C. et al. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016; 46(3): 261–271.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.05.014>
15. Ytterberg S.R. et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine*. 2022; 386(4): 316–326.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2109927>
16. Kishore R., Verma S.K. Roles of STATs signaling in cardiovascular diseases. *JAK-STAT*. 2012; 1(2): 118–124.
<https://doi.org/10.4161/jkst.20115>
17. Park H. et al. Sympathetic nerve blocks promote anti-inflammatory response by activating the JAK2-STAT3-mediated signaling cascade in rat myocarditis models: A novel mechanism with clinical implications. *Heart Rhythm*. 2018; 15(5): 770–779.
<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.09.039>
18. Khosrow-Khavar F., Kim S. C., Lee H., Lee S.B., Desai R.J. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022; 81(6): 798–804.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221915>
19. Tasso M. et al. Assessing cardiovascular risk in rheumatoid arthritis patients on Janus kinase inhibitors: real-world data from the European Alliance of Associations for Rheumatology-adapted CUORE risk algorithm. *Reumatologia*. 2025; 63(4): 281–283.
<https://doi.org/10.5114/reum/207507>
20. Zhu X. et al. Arrhythmogenic mechanisms of interleukin-6 combination with hydroxychloroquine and azithromycin in inflammatory diseases. *Scientific Reports*. 2022; 12: 1075.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-04852-5>

ОБ АВТОРАХ

Марина Андреевна Колбасова¹

магистр ветеринарно-санитарных наук, руководитель отдела национальных продаж компании
Kolbasova.marina@bk.ru

Борис Викторович Виолин²

кандидат ветеринарных наук, научный консультант
agrovetpress@inbox.ru

Екатерина Константиновна Селиванова¹

кандидат биологических наук, заведующая лабораторией
blamanche@ya.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2732-3726>

Оксана Владимировна Проскурина³

исполнительный директор
proskurina_ov@mail.ru

Андрей Владимирович Сизюхин¹

генеральный директор
sa@ihr.ru

¹Общество с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский институт “ХимПар”», бульвар Большой, 40, эт./пом. 3/XXXIII, ком. 86, внутригородская территория муниципального округа Можайский, территория инновационного центра «Сколково», Москва, 121205, Россия

²Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной санитарии, гигиены и экологии — филиал ФНЦ «Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.П. Коваленко Российской академии наук», Звенигородское шоссе, 5, Москва, 123022, Россия

³Общество с ограниченной ответственностью «Альтернатива», ул. Цветочная, 28, пом. 1, Московская обл., Богородский г. о., Старая Купавна, 142450, Россия

12. Loginova E.Yu. et al. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis in real clinical practice. *Scientific and practical rheumatology*. 2020; 58(3): 268–275 (in Russian)
<https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-268-275>

13. Winthrop K.L. et al. Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis & Rheumatology*. 2017; 69(10): 1960–1968.
<https://doi.org/10.1002/art.40189>

14. Charles-Schoeman C. et al. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016; 46(3): 261–271.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.05.014>

15. Ytterberg S.R. et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine*. 2022; 386(4): 316–326.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2109927>

16. Kishore R., Verma S.K. Roles of STATs signaling in cardiovascular diseases. *JAK-STAT*. 2012; 1(2): 118–124.
<https://doi.org/10.4161/jkst.20115>

17. Park H. et al. Sympathetic nerve blocks promote anti-inflammatory response by activating the JAK2-STAT3-mediated signaling cascade in rat myocarditis models: A novel mechanism with clinical implications. *Heart Rhythm*. 2018; 15(5): 770–779.
<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.09.039>

18. Khosrow-Khavar F., Kim S. C., Lee H., Lee S.B., Desai R.J. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022; 81(6): 798–804.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221915>

19. Tasso M. et al. Assessing cardiovascular risk in rheumatoid arthritis patients on Janus kinase inhibitors: real-world data from the European Alliance of Associations for Rheumatology-adapted CUORE risk algorithm. *Reumatologia*. 2025; 63(4): 281–283.
<https://doi.org/10.5114/reum/207507>

20. Zhu X. et al. Arrhythmogenic mechanisms of interleukin-6 combination with hydroxychloroquine and azithromycin in inflammatory diseases. *Scientific Reports*. 2022; 12: 1075.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-04852-5>

ABOUT THE AUTHORS

Marina Andreevna Kolbasova¹

Master of Veterinary and Sanitary Sciences, Head of National Sales Department
Kolbasova.marina@bk.ru

Boris Viktorovich Violin²

Candidate of Veterinary Sciences, Scientific Consultant
agrovetpress@inbox.ru

Ekaterina Konstantinovna Selivanova¹

Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory
blamanche@ya.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2732-3726>

Oksana Vladimirovna Proskurina³

Executive Director
proskurina_ov@mail.ru

Andrey Vladimirovich Sizyukhin¹

General Director
sa@ihr.ru

¹Chemrar Research and Development Institute, Limited Liability Company
40 Floor/Room 3/XXXIII, 86 Room, Bolshoy Boulevard, Building Intra-City Territory of the Mozhaisky Municipal District, “Skolkovo” Innovation Center Territory, Moscow, 121205, Russia

²All-Russian Research Institute of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology — a branch of the of the Federal Scientific Centre VIEV,
5 Zvenigorodskoe shosse, Moscow, 123022, Russia

³Limited Liability Company “Alternativa”,

28/1 Tsvetochnaya St., Staraya Kupavna, Bogorodsky Urban District, Moscow Region, 142450, Russia