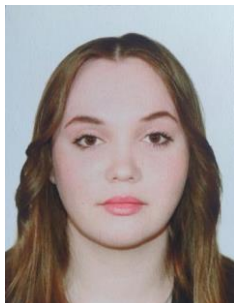


БИОХИМИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ТОКСИЧНОСТИ ТЕОБРОМИНА ДЛЯ РАЗНЫХ ПОРОД СОБАК



В. С. Самойлова, студентка
E-mail: nika.89632982799@gmail.com
ФГБОУ ВО «Калининградский государственный
технический университет»

О. И. Новикова, студентка
E-mail: olesya.novikova.2007@bk.ru
ФГБОУ ВО «Калининградский государственный
технический университет»

С. А. Терюшева, канд. хим. наук, доц.
E-mail: svetlana.teryusheva@klgtu.ru
ФГБОУ ВО «Калининградский государственный
технический университет»

В статье проанализированы биохимические механизмы токсичности теобромина у собак. Показано, что видовая чувствительность обусловлена медленным метаболизмом алкалоида и ключевой ролью фермента цитохрома P450 1A2. Полиморфизм 1117C>T у гомозигот полностью инактивирует фермент, повышая концентрацию токсина в крови в 17 раз. Частота мутации достигает 38 % у биглей и ряда декоративных пород. Результаты обосновывают необходимость генотип-ориентированного подхода к профилактике и лечению отравлений шоколадом.

Ключевые слова: теобромин, токсичность, собаки, цитохром P450 1A2, генетический полиморфизм, персонализированная ветеринария.

ВВЕДЕНИЕ

Теобромин – это вещество из какао и шоколада. Для человека оно безопасно, а для собак представляет серьезную угрозу. Дело в том, что организм собаки перерабатывает теобромин в 6–9 раз медленнее человеческого. Из-за этого даже небольшая плитка шоколада может вызвать тяжелое отравление, а в некоторых случаях – гибель животного. Однако собаки реагируют на шоколад по-разному. Одни переносят случайное поедание почти без последствий, другие тяжело болеют даже от очень малых доз. Изучение этого механизма важно для прогнозирования риска отравления, выбора правильной тактики лечения и информирования владельцев собак из групп риска.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ РАБОТЫ

Цель работы – проанализировать биохимические механизмы токсичности теобромина у собак и выявить молекулярные основы породных различий в чувствительности к этому алкалоиду, связанные с генетическим полиморфизмом ферментов метаболизма ксенобиотиков.

Задачи работы

1. Охарактеризовать химическую структуру теобромина и два главных механизма его токсического действия: ингибирование фосфодиэстеразы и антагонизм к аденозиновым рецепторам.

2. Изучить видовые особенности метаболизма теобромина у собак в сравнении с другими млекопитающими.
3. Определить роль цитохрома P450 1A2 в обезвреживании теобромина.
4. Проанализировать влияние генетического полиморфизма 1117C>T на активность фермента и фармакокинетику теобромина.
5. Оценить породную распространенность этой мутации и связанные с ней риски.
6. Обобщить клиническое значение полученных данных для ветеринарной практики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Механизмы токсического действия теобромина

Теобромин, химическое название которого 3,7-диметилксантин, относится к группе метилксантинов. Его токсическое действие реализуется через два основных механизма.

Первый механизм связан с ингибированием фосфодиэстеразы. Теобромин подавляет активность этого фермента, что приводит к накоплению внутри клеток циклического аденозинмонофосфата, или цАМФ. В результате повышается уровень Са и стимулируется выброс катехоламинов – адреналина и норадреналина. Клинически это проявляется учащенным сердцебиением, нарушениями ритма, повышением артериального давления и сильным возбуждением.

Второй механизм – блокада аденозиновых рецепторов. Аденозин в норме оказывает тормозное, успокаивающее действие на нервную систему. Теобромин конкурентно блокирует аденозиновые рецепторы, особенно подтипы A1 и A2A, снимая это торможение. В результате развивается стимуляция центральной нервной системы: беспокойство, мышечная дрожь, судороги.

Что касается доз, рассчитывается по формуле «Доза теобромина, мг/кг = (Масса шоколада, г × Содержание теобромина, мг/г) ÷ Масса собаки, кг»; порог токсичности для собак составляет 20 мг теобромина на килограмм массы тела – при этой дозе появляются первые симптомы в виде рвоты, диареи и возбуждения. При дозе от 40 до 50 мг/г развиваются тяжелые проявления, прежде всего тахикардия и аритмия. Доза 60 мг/кг вызывает судороги. Летальная доза варьирует от 80 мг/г и больше, в зависимости от индивидуальных особенностей животного.

Для сравнения: в молочном шоколаде содержится от 1,5 до 2,4 мг теобромина на грамм продукта, в темном шоколаде – от 4,6 до 16 мг/г, а в какао-порошке концентрация достигает 30 мг/г [1, 4].

2. Видовые особенности метаболизма: почему собаки чувствительнее

Сравнительные исследования метаболизма теобромина у четырех видов млекопитающих выявили ключевые различия, объясняющие повышенную чувствительность собак. Что касается путей биотрансформации, у собак теобромин перерабатывается преимущественно путем 7-N-деметиляции с образованием 3-метилксантина. У грызунов (крыс и мышей) преобладает иной путь, а именно с образованием 1-метилксантина.

Однако главное отличие – в скорости выведения. Период полувыведения теобромина у собак составляет 17,5 ч. Для сравнения, у кроликов этот показатель равен примерно 8 часам, у крыс – около 6 ч, а у мышей – всего около 3 ч. Именно низкая скорость биотрансформации у собак приводит к длительной циркуляции токсина в крови и его накоплению до опасных концентраций [2].

3. Роль цитохрома P450 1A2 в метаболизме теобромина

Ключевой фермент, отвечающий за обезвреживание теобромина, – цитохром P450 1A2. Это печеночный фермент, относящийся к семейству ферментов, которые перерабатывают чужеродные вещества: лекарства, яды, токсины. Именно он катализирует главную реакцию – N-деметиляцию, то есть отщепляет метильные группы от молекулы теобромина, переводя его в более безопасные соединения.

Исследования с использованием рекомбинантных ферментов подтвердили, что только изоформы 1A1 и 1A2 способны катализировать N-деметиляцию теобромину. Активность теоброминовой деметилазы в микросомах печени хорошо коррелирует с уровнем белка цитохрома P450 1A2, что доказывает ведущую роль именно этого фермента [2, 3].

4. Генетический полиморфизм 1117C>T и его последствия

Генетический полиморфизм – это отличие последовательности ДНК размером в один нуклеотид. У собак обнаружен этот однонуклеотидный полиморфизм, обозначаемый как 1117C>T, в гене, кодирующем цитохром P450 1A2. Эта мутация приводит к преждевременному стоп-кодону, и в результате синтезируется неактивный, обрезанный белок. В нашем случае эта мутация меняет биохимическую природу и способность собак перерабатывать теобромин снижается. У собак с гомозиготным мутантным генотипом (обозначается T/T) ферментативная активность полностью отсутствует.

В исследовании на биглях сравнивали фармакокинетику препарата, который метаболизируется тем же ферментом, что и теобромин. Результаты оказались очень наглядными. У собак с мутантным генотипом T/T пиковая концентрация вещества в крови оказалась выше в 17 раз по сравнению с собаками, имеющими нормальный генотип C/C. Количество вещества, которое всосалось в кровь из кишечника, оказалось выше в 27 раз. Общее содержание вещества в крови, оцениваемое по площади под фармакокинетической кривой, было выше в 3,6 раза. Важно отметить, что при внутривенном введении, когда вещество попадает сразу в кровь, минуя печень, значимых различий между генотипами не наблюдалось. Это подтверждает, что проблема связана с эффектом «первого прохождения» через печень – то есть именно с тем, как печень обрабатывает вещество, поступившее из кишечника. У собак с генотипом T/T были зарегистрированы более высокие концентрации токсина в плазме крови, удлиненный период полувыведения и сниженное содержание метаболитов в моче, что говорит о неполном разрушении токсина [3, 4].

5. Породное распространение мутации и конкретный пример

Частота мутантного аллеля 1117C>T значительно варьирует среди пород собак. Наиболее высокая частота зарегистрирована у биглей: по данным исследований, выполненных в Японии, она достигает 38 %. У пород хантэй, новозеландская овчарка, той-пудель и мальтийская болонка этот полиморфизм также широко распространен. У беспородных собак частота мутантного аллеля значительно ниже и составляет около 6 %.

Рассмотрим конкретный пример, чтобы понять, как это работает на практике. Возьмем двух собак породы бигль с одинаковым весом 10 кг. Предположим, что они случайно съели по 100 г темного шоколада. При содержании теобромину в темном шоколаде около 7 мг/г каждая собака получит дозу примерно 700 мг теобромину, или 70 мг на килограмм веса. Это серьезное отравление, поскольку доза превышает порог судорог, который составляет 60 мг на килограмм.

Первая собака имеет нормальный генотип C/C. Ее печень, хотя и медленно, с периодом полувыведения 17,5 ч, способна перерабатывать теобромин. При немедленной ветеринарной помощи (промывании желудка, инфузионной терапии и контроле сердечного ритма) прогноз благоприятный. Животное, скорее всего, выживет, хотя состояние будет тяжелым.

Вторая собака имеет мутантный генотип T/T. Теобромин практически не разрушается. Период полувыведения удлинится в разы, а концентрация яда в крови будет в 17 и более раз выше, чем у первой собаки. Даже при той же самой дозе риск летального исхода многократно возрастает. Такой собаке требуется максимально агрессивная терапия с первых минут, а прогноз оценивается как осторожный или неблагоприятный.

Этот пример наглядно показывает главный вывод: чувствительность к теобромину определяется не только размером собаки, но и ее генотипом [2].

6. Клиническое значение

Полученные данные имеют прямые практические следствия для ветеринарии.

В отношении прогнозирования риска: генотипирование собаки позволяет заранее оценить индивидуальный риск при случайном поедании шоколада. Владелец собаки из группы риска будет знать, что нужно быть особенно осторожным.

В отношении терапии: собакам с генотипом Т/Т даже при относительно небольших дозах шоколада требуется более агрессивное лечение. Это включает индукцию рвоты, многократное введение активированного угля, внутривенные инфузии и обязательный мониторинг сердечного ритма.

В отношении профилактики: владельцам собак из групп риска – биглей, хантэев, новозеландских овчарок, той-пуделей и мальтийских болонок – следует полностью исключить доступ животных к шоколаду.

Наконец, что касается лекарственной безопасности: поскольку цитохром Р450 1А2 метаболизирует не только теобромин, но и многие лекарственные препараты, собаки с генотипом Т/Т могут быть необычно чувствительны и к другим веществам. Это необходимо учитывать при назначении фармакотерапии [3, 5].

ВЫВОДЫ

1. Теобромин оказывает токсическое действие через два механизма – ингибирование фосфодиэстеразы и блокаду аденозиновых рецепторов. Порог токсичности для собак составляет 20 мг на килограмм массы тела.

2. Собаки обладают видовой чувствительностью к теобромину из-за медленного метаболизма. Период полувыведения у них составляет 17,5 ч, что значительно дольше, чем у грызунов и кроликов.

3. Ключевую роль в обезвреживании теобромина играет печеночный фермент цитохром Р450 1А2, катализирующий реакцию N-деметилования.

4. Полиморфизм 1117С>Т в гене этого фермента у гомозиготных носителей мутантного аллеля полностью отключает активность фермента. Фармакокинетические последствия драматичны: пиковая концентрация токсина выше в 17 раз, а количество вещества, которое всосалось в кровь, – в 27 раз по сравнению с нормальными собаками.

5. Распространение мутации неравномерно. Наиболее высокая частота зарегистрирована у биглей – до 38 %, а также у хантэев, новозеландских овчарок, той-пуделей и мальтийских болонок. У беспородных собак она составляет около 6 %.

6. Выявленные закономерности имеют прямое клиническое значение для прогнозирования риска, выбора тактики терапии и профилактики отравлений шоколадом, а также для персонализированного подхода к лекарственной терапии у собак.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Токсичность теобромина для собак – это не просто вопрос размера животного или съеденной дозы. За этим стоит конкретный биохимический механизм: видовые особенности метаболизма, ключевой фермент цитохром Р450 1А2 и генетический дефект – полиморфизм 1117С>Т, который у части животных полностью выключает синтезирование этого фермента.

Идентификация этой мутации открывает путь к персонализированному подходу в ветеринарии. Генотипирование собак из групп риска позволит прогнозировать опасность отравления, выбирать правильную тактику лечения и давать владельцам обоснованные рекомендации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агудело, К. Ф. Некардиогенный отек легких у щенка, вызванный отравлением шоколадом / К. Ф. Агудело, З. Филипейова, П. Шанилец // Зооинформ. – Электрон. ресурс. – [Б. м.], 2015. – 29 декабря. – URL: https://zooinform.ru/vete/nekardiogennyj_otek_legkikh_u_shenka_vyzvannyj_otravleniem_shokoladom/

2. Няненков, А. А. Отравление теобромином у животных / А. А. Няненков, М. А. Сергаченко // В мире научных открытий: материалы V Международной студенческой научной конференции. – Ульяновск: УлГАУ, 2021. – Т. V, ч. 3. – С. 192–194.
3. Отравление шоколадом у собак: диагностика и лечение // Зооинформ. – Электрон. ресурс. – [Б. м.], 2025. – 3 февраля. – URL: <https://zooinform.ru/%E2%86%92-otravlenie-shokoladom-u-sobak/>
4. Смирнова, Я. А. Отравление метилксантинами (шоколадом, кофеином) у собак и кошек: краткое руководство для владельцев / Я. А. Смирнова // Ветеринарная клиника «Синица». – Электрон. ресурс. – [Б. м.], 2026. – 12 марта. – URL: <https://sinicavet.ru/blog/otravlenie-metilksantinami-shokoladom-kofeinom-u-sobak-i-koshek-kratkoe-rukovodstvo-dlya-vladeltssev/>
5. Девочкин, А. Что делать, если собака съела шоколад / А. Девочкин, Н. Корнилова // Purina Pro Plan. – Электрон. ресурс. – [Б. м.], 2024. – 4 июня. – URL: <https://www.proplan.ru/dog/article/sobaka-sela-shokolad>

THE BIOCHEMICAL MECHANISM OF THEOBROMINE TOXICITY FOR DIFFERENT DOG BREEDS

V. S. Samoylova, student
E-mail: nika.89632982799@gmail.com
Kaliningrad State Technical University

O. I. Novikova, student
E-mail: olesya.novikova.2007@bk.ru
Kaliningrad State Technical University

S. A. Teryusheva, Candidate of Sciences (Chemistry), Associate Professor
E-mail: svetlana.teryusheva@klgtu.ru
Kaliningrad State Technical University

This article analyzes the biochemical mechanisms of theobromine toxicity for dogs. Species-specific sensitivity is attributed to slow alkaloid metabolism, with a half-life of 17.5 hours, and the critical role of cytochrome P450 1A2 enzyme. The 1117C>T polymorphism in the CYP1A2 gene has been found to completely inactivate the enzyme in homozygous carriers (T/T genotype), resulting in a 17-fold increase in peak theobromine blood concentration and a 27-fold increase in bioavailability. The mutation shows uneven breed distribution, reaching up to 38 % in Beagles, Hunt dogs, New Zealand Heading Dogs, Toy Poodles, and Maltese, compared to approximately 6 % in mixed-breed dogs. These findings demonstrate that individual susceptibility to chocolate poisoning depends not only on the ingested dose and animal weight but also on genetic factors. The results substantiate the need for a personalized, genotype-oriented approach to risk assessment, emergency therapy, and pharmacological safety in veterinary practice. Genetic testing of at-risk breeds would enable veterinarians to predict toxicity severity, optimize treatment protocols, and provide evidence-based recommendations to dog owners regarding chocolate exposure prevention.

Keywords: *theobromine, toxicity, dogs, cytochrome P450 1A2, genetic polymorphism, personalized veterinary medicine, chocolate poisoning, pharmacogenetics.*