ISSN 2072-2419

№ 3

Международный вестник ветеринарии

INTERNATIONAL BULLETIN OF VETERINARY MEDICINE



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ- 2015

www.spbgavm.ru

Международный вестник ветеринарии 3.2015

Редакционный совет
А.А. Стекольников – гл. ред., член-корр. РАСХН, д.в.н., проф., СПб
В.Д. Соколов – зам. гл. ред. д.в.н. проф., СПб
А.И. Ятусевич – зам. гл. ред. д.в.н. проф., Витебск
Редакционная коллегия
А.А. Алиев, д.в.н., проф., СПб.
Н.Л. Андреева, д.б.н., проф., СПб.
Л.М. Белова, д.б.н., проф., СПб.
М.И. Гулюкин, акад. РАСХН, д.в.н., проф. Москва.
Н.В. Зеленевский, д.в.н., проф., СПб.
Л.Ю.Карпенко, д.б.н., проф., СПб.
С.П. Ковалев, д.в.н., проф., СПб.
А.А. Кудряшов, д.в.н., проф., СПб.
В.А. Кузьмин, д.в.н., проф., СПб.
М.Н. Макарова, д.м.н., проф., СПб.
К.В. Племяшов, д.в.н., проф., СПб.
Б.С. Семенов, д.в.н., проф., СПб.
А.М. Смирнов, акад. РАСХН, д.в.н., проф., Москва.
А.А. Сухинин, д.б.н., проф., СПб.
А.Н. Шиков, д.ф.н., проф., СПб.
Редакционно-технический отдел
В.Д. Соколов, д.в.н. проф., СПб.
Н.Л. Андреева, д.б.н., проф., СПб.
М.Н. Макарова, д.м.н., проф., СПб.
А.В. Рыбакова , к.в.н., СПб.
Сдано в набор 24.12.2015
Подписано к печати 24.12.2015
Формат 70×100 1/16.
Бумага глянцевая № 1. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 5,2+1,63 цв. вкл.
Усл. Кр.-отт. 18,2. Тираж 1001 экз.

Editor –in– chief
A.A. Stekolnikov professor, DVM, Corresponding Member of the Russian Academy of Agricultural Sciences
Managing Editor
V.D. Sokolov - professor, DVM, St. Petersburg
A.I. Yatusevich - professor, DVM, Vitebsk
Editorial Board
A.A. Aliyev - professor, DVM, St. Petersburg
N.L. Andreeva - professor, DBS, St. Petersburg
L.M. Belova - professor, DBS, St. Petersburg
M.I. Gulyukina - Academician of the Agricultural Russian Academy of Agricultural Sciences, DVM, professor, Moscow
N.V. Zelenevski - professor, DVM, St. Petersburg
L.Y. Karpenko - professor, DBS, St. Petersburg
S.P. Kovalev - professor, DVM, St. Petersburg

A.A. Kudryashov - professor, DVM, St. Petersburg
V.A. Kuzmin - professor, DVM, St. Petersburg
M.N. Makarova - professor, DBS, St. Petersburg .
K.V. Plemyshov - professor, DVM, St. Petersburg
B.S. Semenov - professor, DVM, St. Petersburg
A.M. Smirnov - Academician of the Agricultural Russian Academy of Agricultural Sciences, DVM, professor, Moscow
A.A. Sukhinin - professor, DVM, St. Petersburg
A.N. Shikov - professor, DFS, St. Petersburg
Technical Department
V.D. Sokolov - professor, DVM, St. Petersburg
N.L. Andreeva - professor, DBS, St. Petersburg
M.N. Makarova - professor, DBS, St. Petersburg
A.V. Rybakova - PhD, St. Petersburg
Sent to 03/10/2015
Signed for printing 14/09/2015
The format of 100 × 70 1/16 .
Glossy paper number 1. Offset printing.
Conv. Pec. liter. 5.2 1.63 fl. incl.
Conv. Cr. - ott . 18.2 . Circulation 1001 copies.

На 1 странице обложки расположено: Ме́льбурнский университе́т — государственный университет Австралии , старейший в штате Виктория. Основной кампус университета располагается в Пфрквилле, одном из центральных районов города Мельбурна. В Мельбурнском университете обучаются около 40 000 студентов, персонал — 6 000 человек. Особенно развиты в университете искусство, гуманитарные и биомедицинские науки. Входит в группу самых престижных университетов мира. В рейтинге *Times Higher Education* Мельбурнский университет — лучший в Австралии и Океании.

НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЖУРНАЛ

Номер госрегистрации СМИ ПИ № ФС 77-28268 от 18 мая 2007 г. Подписной индекс в агентстве Роспечать 82393.

Учредитель — Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины» (ФГОУ ВПО «СПбГАВМ»)

Журнал основан в январе 2004 года в Санкт-Петербурге и входит в список ведущих лицензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Журнал распространяется по всем регионам России и Республике Беларусь (ВУЗЫ, НИИ, ВЕТЕРИНАРНЫЕ ОТДЕЛЫ).

Журнал выходит не менее 4 раз в год. В нем публикуются работы по всем основным вопросам ветеринарии и смежным дисциплинам.

В этот журнал Вы можете поместить рекламу Вашей фирмы. Объявления и коммерческая реклама публикуются после оплаты. Срок исполнения – в течение 3 месяцев.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Мнение авторов и редакции по отдельным вопросам может не совпадать.

Плата с аспирантов за публикацию рукописи не взимается.

Справки и технические возможности типографии, в которой печатается журнал, оговариваются по телефону (812) 387-11-58.

Адрес редакции: 196084, СПб, ул. Черниговская дом 5, СПбГАВМ, редакция журнала «Международный вестник ветеринарии» (МВВ).

RESEARCH AND PRODUCTION JOURNAL

State registration number media PI № FS 77-28268 on May 18, 2007. Subscription Index Rospechat 82393.

Founded in January 2004 by Federal State Educational Institution of Higher Professional Education "Saint - Petersburg State Academy of Veterinary Medicine " (FSEI-HPE " SPbGAVM")

International Bulletin of Veterinary an academic international peer-reviewed journal that publishes original research articles as well as review articles in veterinary sciences and related academic disciplines. It covers all the scientific and technological aspects of veterinary sciences in general, anatomy, physiology, biochemistry, pharmacology, microbiology, pathology, public health, parasitology, infectious diseases, clinical sciences, alternative veterinary medicine and other biomedical fields.

The manuscripts submitted to this journal must be previously unpublished and not be under consideration for publication elsewhere. Manuscripts that are found to have been plagiarized from a manuscript by other authors, whether published or unpublished, will incur plagiarism sanctions.

This journal, including all individual contributions and illustrations published therein, is legally protected by copyright. Any use, exploitation or commercialisation is illegal and liable to criminal prosecution.

Requests about legal photocopy reproduction, copyright or duplication processing should be addressed to the editorial office:

196084, St. Petersburg, ul . Chernihiv house 5 SPbGAVM, Editorial Board of "International Bulletin of Veterinary Medicine" (IBVM), phone +7-812- 3871158 .

СОДЕРЖАНИЕ

Инфекционные болезни	• Профилактические мероприятия в садковых форелевых хозяйствах. *Кузнецова Е.В.*	**7**
Терапия	• Эффективность использования добавок, регулирующих катионно-анионный баланс рациона, для профилактики болезней и повышения продуктивности у коров в послеотельный период. *Сенько А.В., Яшин А.В.*	**10**
Хирургия	• Хирургический метод лечения синуситов у телят. *Кукина О.В.*	**13**
Фармакология, токсикология, фармация	• Алгоритм разработки комбинированных антидиарейных средств. *Андреева Н.Л., Соколов В.Д.*	**18**
	• Ветеринарные препараты на основе наночастиц серебра, модифицированных мирамистином: новые возможности в лечении кошек и собак. *Крутяков Ю.А., Климов А.И., Коробкова Е.А., Кузьмин В.А., Лунегов А.М.*	**24**
	• Изучение аллергических свойств препарата Ципровет-пульмо. *Токарева О.А.*	**27**
	• Распределение ципрофлоксацина в организме цыплят после перорального введения. *Заикина Е.Н., Скворцов В.Н., Юрин Д.В.*	**30**
	• Переносимость и субхроническая токсичность препарата Ципровентор на телятах. *Филимонов Д.Н., Павленко Г.И.*	**35**
	• Строение наночастиц серебра препарата Арговит в зависимости от степени его разведения. *Шкиль Н.Н., Бурмистров В.А., Шкиль Н.А.*	**39**
	• Применение ветеринарного препарата на основе наночастиц серебра для лечения телят с желудочно-кишечными болезнями. *Скриплёва Т.А., Кузьмин В.А., Лунегов А.М., Забровская А.В., Крутяков Ю.А.*	**43**
Зоогигиена, Санитария, Кормление	• Использование кормовых компонентов с сальмонеллезным бактериофагом против пуллороза птиц. *Карамышева Н.Н., Барт Н.Г.*	**48**
	• Лечение экспериментального колибактериоза цыплят. *Заикина Е.Н., Скворцов В.Н., Балбуцкая А.А.*	**51**
	• Видовое разнообразие представителей рода *Staphylococcus*, выделенных от домашних и сельскохозяйственных животных с различными гнойно-воспалительными заболеваниями. *Балбуцкая А.А., Дмитренко О.А., Войтенко А.В., Скворцов В.Н.*	**56**
Биохимия, анатомия, физиология	• Острая токсичность Прималактата и влияние его на биохимический статус коров. *Брюхова И. В., Шумский Н. И., Масьянов Ю.Н.*	**62**
	• Гематологические показатели и динамика естественной резистентности поросят после применения бете-каротина. *Городилова Л.И.*	**66**
Экспериментальная фармакология	• Архивирование материалов доклинических исследований как элемент системы качества. *Зайцева М.А., Белостоцкий А.В., Пикалова Л.В., Марченко С.Д.*	**70**
	• Получение диагностических антител, меченных пероксидазой хрена для определения антибиотиков тетрациклинового ряда методом ИФА. *Вылегжанина Е.С., Нестеренко И.С., Филиппова К.М., Добрякова Ю.В., Комаров А. А.*	**76**
	• Моделирование алкогольной зависимости у животных. *Шекунова Е.В., Кашкин В.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г.*	**84**
	• .Сравнительное токсикологическое изучение носителей для лекарственных средств, применяемых в доклинических исследованиях. *Гущина С.В., Макарова М.Н., Пожарицкая О.Н.*	**92**
	• Экспериментальная фармакокинетика, современные требования, исследования in vitro. *Карлина М.В., Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н.*	**98**

CONTENTS

Infection disease	• Prevention in the cage trout farms. *E. Kuznetsova.*	**7**
Therapy	• Efficiency of use of the additives regulating cationic and anionic balance of the ration, for prophylaxis of illnesses and efficiency rising at cows during the postnatal period. *A.V. Sen'ko, A.V. Yashin.*	**10**
Surgery	• The surgical treatment of calves sinusitis. *O.V. Kukina*	**13**
Pharmacology, toxicology, pharmacy	• Algorithm of the development combine antidiarrheal drug. *V.D. Sokolov, N.L. Andreeva.*	**18**
	• Use of miramistin stabilized silver nanoparticles in veterinary medicine – new opportunities in treatment of rhinitis of cats. *Yu. Krutyakov, A. Klimov, E. Ko-robkova, A. Lunegov, V. Kuzmin.*	**24**
	• Allergic drug study of properties Ciprovet-pulmo. *O. Tokareva.*	**27**
	• Pharmacokinetics of ciprofloxacin in chickens. *E.N. Zaikina, V.N. Skvortzov, D.V. Yurin.*	**30**
	• Shipping and subchronic toxicity of a preparation Tsiproventor on calfs. *D.N. Filimonov, G.I. Pavlenko.*	**35**
	• Structure of nanoparticles of silver of preparation argovit depending on extent of its cultivation. *N. Shkil, V. Burmistrov, N. Shkil.*	**39**
	• The use of miramistin stabilized silver nanoparticles for the treatment of diseases of the gastrointestinal tract of calves. *T. Skripleva, V. Kuzmin, A. Lunegov, A. Zabrovskaya, Yu. Krutyakov.*	**43**
Zoohygiene, Sanitation, Feeding	• The use of feed ingredients with salmonella bacteriophage against pulloroza birds. *N.N. Karamysheva, N.G. Bart.*	**48**
	• Treatment of experimental avian colibacteriosis. *E.N. Zaikina, V.N. Skvortzov, A.A. Balbutskaya.*	**51**
	• Species diversity of members of the genus staphylococcus isolated from companion and farm animals with different pyoinflammatory diseases. *A.A. Balbutskaya, O.A. Dmitrenko, A.V. Voytenko, V.N. Skvortsov.*	**56**
Biochemistry, anatomy, physiology	• Acute toxicity of primalakt and its influence on the biochemical status of the cows. *I.V. Bryukhova, N.I. Shumsky, Y.N. Masyanov.*	**62**
	• Hematological parameters and dynamics of natural resistance of piglets after beta-carotene supplementation. *L.I. Gorodilova.*	**66**
Experimental pharmacology	• .Archiving of material pre-clinical studies as part of the quality system. *M.A. Zaitseva, A.V. Belostotsky, L.V. Pikalova, S.D. Marchenko.*	**70**
	• Production of peroxidase conjugate for the determination of tetracyclines by enzyme-linked immunosorbent assay. • *E.S. Vylegzhanina, I.S. Nesterenko, K.M. Filippova, J.V. Dobryakova, A.A. Komarov.*	**76**
	• Modeling of alcohol dependence in animals. *V. Kashkin, E. Shekunova, M. Makarova, V. Makarov.*	**84**
	• A comparative toxicological study of the excipients for drugs used in preclinical studies. *S.V. Guschina, M.N. Makarova, O.N. Pozharitskaya.*	**92**
	• Experimental pharmacokinetics, modern requirements, in vitro studies. *M.V. Karlina, O.N. Pozharitskaya, A.N. Shikov.*	**98**

УДК 615.015.14

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НОСИТЕЛЕЙ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Гущина С.В.– м.н.с., Макарова М.Н. - д.м.н., Пожарицкая О.Н. - к.ф.н.
Санкт-Петербургский институт фармации, Санкт-Петербург, Россия



РЕФЕРАТ

В работе проведены исследования, направленные на выбор носителя для твердых дозированных лекарственных форм. В ходе исследования была оценена фармакологическая безопасность носителей, а также комплексная оценка влияния носителей на биохимические, гематологические показатели крови животных, а также гистологическая оценка местно-раздражающего действия.

Ключевые слова: носитель, in vivo токсикология, методы, доклинические исследования, крысы, токсичность.

ВВЕДЕНИЕ

Доклинические исследования являются одним и важнейших этапов в изучении лекарственного средства. Эти исследования проводят на биологических тест-системах. Наиболее распространенными тест-системами, используемыми для изучения безопасности новых лекарственных средств, являются мелкие грызуны: мыши, крысы, морские свинки, хомяки. При использовании данных тест-систем возникают трудности при введении препаратов в готовой лекарственной форме, в особенности твердых дозированных лекарственных форм, таких как таблетки и капсулы. Такие лекарственные формы слишком велики для внутрижелудочного введения мелким грызунам. И необходимо учитывать, что дозы препарата в готовой лекарственной форме, рассчитанные на человека, не подходят для введения животному. В связи с этим, для адекватной оценки действия лекарственного препарата необходимо перевести его в форму, удобную для введения лабораторным животным – раствор или суспензию.

На сегодняшний день таблетки и капсулы составляют около 80% от общего объема готовых лекарственных средств, а их производство во всем мире ежегодно возрастает на 10-15% [1]. В связи с широким распространением таблетированных и капсулированных лекарственных форм, их доля в объеме доклинических исследований весьма значительна. Таблетки и капсулы, помимо действующих веществ, содержат вспомогательные вещества, большая часть которых плохо или практически нерастворимы ни в гидрофильных, ни в гидрофобных растворителях. Из -за этого оптимальным способом введения препаратов является введение в виде суспензии.

Суспензия, является предпочтительной формой для внутрижелудочного введения большинства тестируемых и стандартных объектов, представленных в твердой лекарственной форме.

В доклинических исследованиях дисперсную фазу, используемую для приготовления готовых доз для введения животным, называют носителем. В некото-

Таблица 1

Используемые наполнители и их классификация

Группа вспомогательных веществ	Протестированный наполнитель
ПАВ	полисорбат 80 (твин 80)
Суспензирующий агент	карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), метилцеллюлоза (МЦ), крахмал
Масла	кукурузное масло, оливковое масло
Разбавитель	вода

рых случаях носителем может выступать корм и вода [2,4]. Носители в жидких суспензиях выступают и как жидкая фаза суспензии, и как стабилизатор. Стабилизирующее действие носителя заключается в образовании сольватных слоев на поверхности частиц суспензии, а также в охватывании этих частиц длинными цепными макромолекулами [1].

В качестве наполнителей используют различные группы вспомогательных веществ. Они включают сорастворители, липиды, циклодекстрины, поверхностно активные вещества (ПАВ) и суспензирующие агенты. Примеры изученных наполнителей приведены в таблице 1.

Выбор необходимого носителя может представлять значительную проблему для доклинических исследований. Носитель должен сохранять стабильность, однородность и возможность точного дозирования лекарственного препарата при проведении доклинических исследований. Кроме того, сами носители способны оказывать воздействие на тест систему, что может повлиять на токсические и фармакологические эффекты исследуемых веществ. В настоящее время выбор носителей для исследования выполняет спонсор исследования или лаборатория, выполняющая исследование [3].

Возможные последствия неправильного выбора носителя:

Ненужный стресс для животного;

Неправильная интерпретация фармакологических эффектов, в том числе и токсичности препаратов;

Неправильное и/или неодинаковое дозирование исследуемым животным.

В работах фармакологов отмечается, что способ приготовления дозы для введения может иметь столь же заметный эффект на животное как само исследуемое вещество [3].

Целью нашего исследования было определить безопасность некоторых носителей для внутрижелудочного введения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования были использованы следующие носители: вода очищенная, 1% раствор крахмала, 0,05 и 1% растворы метилцеллюлозы (МЦ), 0,05 и 0,5% растворы карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), 0,05 и 0,2% растворы твина 80, кукурузное и оливковое масла.

В исследовании использовали аутбредных белых крыс-самцов массой 180-220 г (Питомник лабораторных животных РАМН «Рапполово»), которые содержались в стандартных условиях вивария с естественным световым режимом на полнорационной сбалансированной по содержанию питательных веществ диете для лабораторных животных (по ГОСТ Р 50258-92). Эксперименты были выполнены согласно методическим руководствам и нормативным документам, правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ Р 53434-2009), согласованном с «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» и одобрены на заседании биоэтической ко-

миссии СПб института фармации.

Животные были разделены на 10 групп по 7 голов в каждой.

Носители вводили внутрижелудочно ежедневно в течение 14 дней в первой половине дня после 8 часового голодания. Объем введения для каждого животного массой 200 г. составлял 5 мл. Ежедневно осуществляли клинический осмотр и клинические наблюдения, оценивали общее состояние животных. До введения, на 7 и 15 дни исследования проводили взвешивание животных. На 15 день осуществляли эвтаназию животных в CO_2-камере с забором крови для определения биохимических и гематологических показателей.

Гематологические показатели: количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, количество лейкоцитов, количество тромбоцитов, лейкоформула (гранулоциты, средние клетки, лимфоциты) – определяли в цельной крови с антикоагулянтом на гематологическом анализаторе Abacus Junior Vet (Diatron MI PLC, Венгрия) с использованием реагентов той же фирмы.

Биохимические показатели крови определяли на биохимическом анализаторе «А-25» (BioSystems, Испания) с использованием реагентов той же фирмы в плазме крови без следов гемолиза. Определяемые параметры: аминотрансферазы (АЛТ и АСТ), билирубин, щелочную фосфатазу (ЩФ), креатинин, мочевину, общий белок, альбумин (A), глобулин (G), отношение A/G, холестерин, триглицериды и глюкозу.

Патоморфологическое исследование включало в себя некропсию, макроскопическое исследование, взвешивание и гистологическое исследование внутренних органов. После эвтаназии животные были тщательно обследованы на предмет внешних патологических признаков. Осмотр желудочно-кишечного тракта позволил оценить местно-раздражающее действие тестируемого объекта. Было проведено исследование состояния брюшной полости, макро- и микроскопическое исследование внутренних органов.

У животных, подвергнутых эвтаназии и плановой некропсии после введения исследуемых препаратов, был выполнен гистологический анализ следующих органов и тканей: желудок, тонкая и толстая кишка, печень.

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро -Уилка. Межгрупповые различия анализировали параметрическими методами (t-критерий Стьюдента). Для оценки данных был использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Различия были определены при 0,05 уровне значимости. Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Statistica 6.0. (StatSoft, Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В ходе эксперимента не было отмечено случаев гибели животных, связанных с введением носителей. При оценке динамики массы тела были получены данные, свидетельствующие, что ни один из носителей не оказал значимого влияния на изменение массы тела. При межгрупповом сравнении динамики массы тела экспериментальных животных, получавших исследуемые препараты, обнаружены статистически значимые отличия (ANOVA с повторными измерениями, $F18.118=15.895$, $p=0,000$). При проведении апостериорного анализа с использованием критерия Тьюки HSD не было выявлено статистически значимых отличий между группами.

При клиническом осмотре патологических изменений и нарушений поведения отмечено не было.

Влияние на гематологические показатели крови

Результаты анализа гематологических показателей представлены в таблице 2.

Таблица 2

Влияние 14-дневного внутрижелудочного введения носителей на гематологические показатели крови крыс-самцов, (M±m, n=7)

Показатели	Вода очищенная	Твин 80		КМЦ		МЦ		Крахмал	Масло	
		0,05%	0,2 %	0,05%	0,5%	0,05%	1%		оливковое	кукурузное
Лейкоциты $*10^9$/л	8,4±0,7	7,7±1,1	8,6±0,8	10,7±0,6	8,2±0,9	11,2±0,4	10,1±1,2	8,2±0,6	9,8±1,2	8,3±0,6
Лимфоциты, %	72±5	63±7	70±1	77±3	77±2	75±3	77±3	73±1	73±6	56±8*
Моноциты/ эозинофилы, %	7,5±0,8	3,6±1,2	5,0±1,2	3,8±1,0	3,9±0,6	2,6±0,6*	4,0±0,9	4,4±0,4	3,9±0,5	5,4±1,1
Гранулоциты, %	24±5	33±7	23±2	19±2	19±2	22±3	19±2	22±1	23±6	39±8*
Эритроциты, $*10^{12}$/л	7,8±0,3	8,3±0,3	7,8±0,3	8,6±0,3	8,5±0,1	8,1±0,3	7,7±0,3	8,3±0,3	6,9±0,4	7,1±0,2
Гемоглобин, г/л	139±7	142±5	137±4	152±3	146±2	136±4	132±3	145±3	125±4*	123±3*
Гематокрит, %	42±2	44±1	42±1	47±1	44±1	42±1	40±1	43±1	38±1*	38±1*
Тромбоциты, 10^9/л	508±58	521±19	551±43	579±28	575±52	496±35	490±31	641±58*	510±80	438±41

*Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с группой, получавшей воду; t-тест для независимых переменных при $p < 0,05$.*

Дисперсионный анализ данных показал наличие межгрупповых статистически достоверных различий гематологических показателей эритроциты, гемоглобин и гематокрит.

Для других показателей не обнаружено статистически значимых отличий во всех экспериментальных группах (ANOVA, p>0,05).

Таким образом, многократное внутрижелудочное введение носителей на протяжении 14-ти дней не оказало значимого влияния на гематологические показатели крови экспериментальных животных.

Влияние на биохимические показатели крови

В таблице 3 представлены данные по оценке биохимических показателей крови экспериментальных животных после 14-дневного внутрижелу-дочного введения носителей.

Дисперсионный анализ данных показал наличие межгрупповых статистически достоверных различий по показателям мочевина, АСТ, АЛТ и белок.

Внутрижелудочное 14-дневное введение растворов ПАВ не оказало влияния на биохимические показатели крови по сравнению с введением воды. Ведение растворов диспергирующих веществ приводило к незначительному повышению АСТ и АЛТ в плазме крови. При этом влияние на белок и глобулин оказывало только введение более концентрированных растворов диспергирующих веществ (0,5% КМЦ и 1% МЦ). Введение же растительных масел оказывало значимое влияние на уровень АСТ,

Таблица 3

Влияние 14-тидневного внутрижелудочного введения носителей на биохимические показатели крови крыс-самцов, (M±m, n=7)

Показатели	Вода очищен-ная	Твин 80		КМЦ		МЦ		Крахмал 1%	Масло	
		0,05%	0,2 %	0,05%	0,5%	0,05%	1%		оливковое	кукуруз-ное
Креатинин	0,9±0,0	0,9±0,1	0,9±0,0	0,9±0,0	1,0±0,1	0,8±0,1	0,9±0,109	0,9±0,1	0,9±0,1	1,0±0,1
Мочевина	40,0±1,0	37,0±2,0	31,0±2,0*	32,0±2,0	37,0±3,0	41,0±6,0	48,0±10,0	53,0±5,0*	32,0±2,0*	36,0±2,0*
АСТ	152,0±11,0	159,0±13,0	160,0±10,0	181,0±15,0*	185,0±15,0*	214,0±11,0*	216,0±13,0*	196,0±12,0*	186,0±16,0*	174,0±9,0*
АЛТ	53,0±3,0	54,0±3,0	51,0±4,0	67,0±4,0*	65,0±7,0*	69,0±5,0*	67,0±9,0*	66,0±4,0*	67,0±9,0*	65,0±6,0*
ЩФ	258,0±25,0	235,0±25,0	252,0±19,0	292,0±14,0	304,0±46,0	237,0±23,0	263,0±37,0	250,0±24,0	308,0±42,0	332,0±47,0*
Билирубин	1,0±0,5	1,4±0,2	1,2±0,2	1,5±0,2	1,6±0,5	1,7±0,3	2,0±0,5*	1,0±0,2	1,6±0,3	1,6±0,4
Холестерин	1,8±0,1	1,6±0,1*	1,6±0,1*	1,8±0,1	1,9±0,1	1,6±0,2	1,7±0,2	1,8±0,1	1,7±0,1	1,9±0,1
Триглицериды	0,7±0,8	0,8±0,6	0,7±0,4	0,8±0,4	0,8±0,7	0,7±0,7	0,7±0,8	0,8±0,7	0,7±0,6	0,9±0,6
Белок	65,0±1,0	66,0±1,0	65,0±1,0	65,0±2,0	71,0±2,0*	65,0±1,0	68,0±1,0*	73,0±1,0*	70,0±2,0*	71,0±1,0*
A	29,0±1,0	29,0±1,0	27,0±1,0	27,0±1,0	28,0±1,0	27,0±1,0	29,0±1,0	29,0±1,0	27,0±1,0	29,0±1,0
G	39,0±1,0	37,0±1,0	37,0±1,0	39,0±1,0	41,0±1,0	38,0±1,0	39,0±1,0	42,0±0,0	42,0±1,0	42,0±1,0
F/G	0,8±0,3	0,8±0,5	0,7±0,4	0,7±0,3	0,7±0,2	0,7±0,3	0,7±0,3	0,7±0,3	0,6±0,2	0,700,5
Глюкоза	103,0±4,0	99,0±4,0	111,0±7,0	103,0±3,0	110,0±6,0	119,0±9,0	117,0±8,0	120,0±5,0*	118,0±9,0	112,0±8,0

*Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с группой, получавшей воду, t-тест для независимых переменных при $p < 0,05$*

мочевины, белка и глобулина по сравнению с группой животных, получавших воду, в плазме крови экспериментальных животных. Апостериорный анализ показал отличие групп получавших МЦ во всех концентрациях от группы, получавшей воду, очищенную по показателю АСТ, что может свидетельствовать о функциональном напряжении печени, связанное с приемом метилцеллюлозы. Введение крахмала оказывало незначительное влияние на уровень глюкозы в крови. Для других показателей не обнаружено статистически значимых отличий во всех экспериментальных группах (ANOVA, $p>0,05$).

Результаты патоморфологического исследования

При макроскопическом исследовании отклонений в состоянии внутренних органов во всех исследуемых группах не обнаружено. При вскрытии животных, подвергшихся плановой эвтаназии патологических макроскопических изменений, за исключением признаков быстро наступившей смерти, обнаружено не было. Отмечалось умеренное полнокровие кровеносных сосудов желудка, одинаково выраженное во всех исследованных группах.

При микроскопическом анализе также не было выявлено патологических изменений в изученных органах и тканях.

По результатам вышеизложенного можно сделать вывод, что все носители, использованные в исследовании фармакологически безопасны. Их использование не влияет на состояние экспериментальных животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутрижелудочное введение различных групп носителей: суспендирующих веществ (карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, крахмала), поверхностно активных веществ (твина 80) и растительных масел (оливкового и кукурузного) в сравнении с водой не оказало значимого влияния на физиологические параметры испытуемых животных. Исследуемые носители не вызывали раздражение слизистой желудочно-кишечного тракта и повреждающего действия на органы ЖКТ и печени.

A comparative toxicological study of the excipients for drugs used in preclinical studies.

S.V. Guschina, M.N. Makarova, O.N. Pozharitskaya.

ABSTRACT

Toxicology and pharmacology studies conducted in the early stages of drug discovery often require formulation strategies involving the use of excipients with limited knowledge regarding their pre-clinical safety liabilities. The use of excipients is vital to efforts to solubilize and deliver small molecules in drug discovery. Whilst excipients can have a significant impact on pharmacology and toxicology studies by enabling solubility to maximize systemic exposure, they also have the potential to obscure clinical pathology endpoints. In this article, we report on the in vivo safety in rats for 7 excipients commonly employed in formulations for preclinical pharmacology and toxicology studies.

The test articles were administered once daily for fourteen days, by oral gavage to male albino rats in dose 5 mL/rat, and the animals monitored for visible clinical signs. At the end of the study, routine necropsy and clinical pathology, endpoints were investigated.

None of the 7 excipients tested was acutely toxic, and animals survived and remained generally normal for the duration of the study. There were, however, nonsignificant effects on parameters commonly evaluated as indicators of health, well-being, and/or toxicologic response to administration of test article(s) in regulated preclinical safety studies. Such effects could conceivably mask or confound the interpretation of compound

mediated adverse effects. These effects should be considered and evaluated against the anticipated pharmacotoxic endpoints when selecting formulations for early pharmacology and toxicology screening in drug discovery.

Key words: excipient, in vivo toxicology, methods, preclinical studies, rats, toxicity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чуешов В.И., Гладух Е.В., Ляпунова О.А. и др. Промышленная технология лекарств [Электронный ресурс]. - Харьков.-2010. URL (дата обращения: 08.10.2013).
2. Gad S.C., Cassidy C. D., Aubert N. Et al. Nonclinical vehicle use in studies by multiple routes in multiple species // Int. J. toxicol. – 2006. – T. 25(6). – C. 499-521.
3. Thackaberry E.A., Kopytek S., Sherratt P. et al. Comprehensive investigation of hydroxypropyl methylcellulose, propylene glycol, polysorbate 80, and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin for use in general toxicology studies // Toxical Sci. - 2010.- Vol. 117(2).- P. 485-492.
4. Turner P.V., Pekow C., Vasbinder M.A., Brabb T. Administration of substances to laboratory animals: equipment considerations, vehicle selection, and solute preparation // J. Am. As. Laboratory Animal Sci.: JAALAS. – 2011. – T. 50 (5). – C. 614.

УДК 615.033

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА, СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ, ИССЛЕДОВАНИЯ IN VITRO

Карлина М.В. - к.б.н., Пожарицкая О.Н. - к.ф.н., Шиков А.Н. - д.ф.н.
Санкт-Петербургский институт фармации, Санкт-Петербург, Россия



РЕФЕРАТ

В статье изложены основные требования к необходимому объему фармакокинетических исследований новых и воспроизведенных лекарственных препаратов на животных, рассмотрены альтернативные модели изучения отдельных элементов фармакокинетики in vitro.

Ключевые слова: фармакокинетика, биодоступность, животные, тест кинетики растворения, in vitro.

ВВЕДЕНИЕ

Фармакокинетика (от древнегреческого φάρμακον — лекарство и κίνησις — движение) — раздел медицины, который изучает кинетические закономерности химических и биологических процессов, происходящих с лекарственным веществом в организме человека или животного. Фармакокинетика не анализирует механизм взаимодействия между химическим веществом и чувствительным к нему субстратом, но позволяет изучать условия для наилучшего обеспечения подобного взаимодействия или, напротив, для его предотвращения [2].

В жизненном цикле препарата фармакокинетика должна быть изучена как на этапе доклинических исследований, так и в ходе клинических исследований. На