



ВЕТЕРИНАРНЫЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Теоретический и научно-практический журнал

№ 1 (1) • 2017





Уважаемые коллеги!

Приветствуем Вас на страницах первого номера журнала «Ветеринарный фармакологический вестник» издания Всероссийского научно-исследовательского ветеринарного института патологии, фармакологии и терапии.

Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии фармакологии и терапии Россельхозакадемии (ранее известный как Всесоюзный научно-исследовательский институт незаразных болезней животных) был организован 29 сентября 1970 г.

В настоящее время институт является ведущей научно-исследовательской организацией по разработке теоретических основ и практических методов борьбы с незаразными болезнями сельскохозяйственных животных, осуществляет координацию научных исследований по этим направлениям, проводимых в других научно-исследовательских учреждениях и вузах.

Научная деятельность института в основном направлена на изучение молекулярно-биологических, биохимических, физиологических и системных основ этиологии и патогенеза болезней животных, вызываемых неинфекционными агентами и условно-патогенными микроорганизмами; развитие и совершенствование методического уровня фундаментальных и прикладных исследований по патологии обмена веществ, состоянию резистентности организма, адаптации и стресса, болезням молодняка, органов воспроизводства и молочной железы, фармакологии, токсикологии, биотехнологии, экологии и охраны окружающей среды; разработку методов прогнозирования возникновения, течения и исхода заболеваний, а также научно-технических основ создания комплексных систем обеспечения ветеринарного благополучия животноводства и получения продукции надлежащего качества.

Многолетние научные исследования послужили основой для разработки и широкого внедрения высокоэффективных фармакологических препаратов и биологически активных веществ для профилактики, лечения заболеваний, сохранения и улучшения продуктивности животных.

Все вышеперечисленные и другие актуальные темы будут освещены на страницах нашего издания.

Особый интерес для учёных нашего института представляет патологические процессы, происходящие в организме животных в условиях интенсивного и высокотехнологичного производства. Предлагаем данное направление в качестве дополнительной темы следующего номера журнала.

Целевая аудитория журнала — научные работники, студенты и преподаватели вузов, соискатели учёных степеней, руководители и практикующие ветеринарные специалисты животноводческих предприятий.

Приглашаем коллег к сотрудничеству и ждём Вас на страницах нашего журнала.

Главный редактор журнала «Ветеринарный фармакологический вестник»,
доктор ветеринарных наук, профессор, академик РАН
Сергей Викторович Шабунин

УДК 619:615

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ И ИННОВАЦИИ В ВЕТЕРИНАРНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

© 2017 С. В. Шабунин

*ГНУ Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии,
фармакологии и терапии Россельхозакадемии, Воронеж, Россия
E-mail: vnivipat@mail.ru*

Материал поступил в редакцию 13.10.2016 г.

Аннотация. Ветеринарная медицина имеет стратегическое значение для государства. Ветеринарная фармакология является динамично развивающейся отраслью ветеринарной медицины, которая вносит весомый вклад в защиту здоровья и улучшение продуктивности животных. В современных условиях назрела необходимость в применении качественно новых подходов и изменении стратегии развития фармацевтической отрасли.

Цели и задачи, заложенные в стратегии «ФАРМА 2020» и соответствующей госпрограмме Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013—2020 годы, необходимо реализовать, несмотря на экономический спад и внешние ограничения. Для создания новых препаратов необходим, как поиск новых действующих веществ, так и создание систем носителей лекарственных средств. С одной стороны, повышение эффективности лечебно-профилактических мероприятий обуславливает внедрение качественно новых разработок, с другой — способность создавать и эффективно реализовывать инновационный потенциал становится решающим звеном в обеспечении конкурентоспособности фармацевтических предприятий. Однако многочисленные трудности, с которыми сталкиваются производственный и научно-технологический сектор, несмотря на имеющиеся позитивные предпосылки, могут стать непреодолимыми. Способствовать решению данной задачи может хорошо зарекомендовавшая себя за рубежом кластерная политика развития фармацевтической отрасли, предусматривающая локализацию в одном регионе производственных, научно-образовательных и инфраструктурных центров.

Ключевые слова: ветеринарная фармакология, перспективы развития, инновационные разработки.

Прошедший в апреле 2016 года в Сочи VI Международный ветеринарный конгресс «Единый мир — единое здоровье» продемонстрировал стратегическое значение ветеринарии для социально-экономического развития России, вследствие уникального воздействия на систему формирования пищевой и продовольственной безопасности страны и влияния на качество жизни населения. Ветеринарное сообщество определило приоритетные направления усилий по развитию животноводства и ветеринарии, как в мире, так и в нашей стране, в том числе, и обеспечению ветеринарного благополучия. Эта стратегия выражается в интенсивном и целенаправленном развитии следующих направлений:

- актуализация, развитие и совершенствование нормативной и законодательной базы;
- социализация и повышение авторитетности профессии ветеринарного врача;
- повышение качества ветеринарного обслуживания;

— развитие фундаментальных исследований в области ветеринарной микробиологии, фармацевтики, биотехнологии и других общебиологических направлений науки;

— стимулирование государственной поддержки инвестиций в научные исследования, достижение нового качества взаимодействия государства, бизнеса и науки;

— развитие прикладных исследований по созданию новых объектов ветеринарного назначения, включая использование генотерапии, нанотехнологий, генно-инженерных и компьютерных технологий конструирования вакцин и лекарственных препаратов нового поколения;

— решение задач по воспроизводству генофонда племенных продуктивных животных и птиц непосредственно в нашей стране без участия импорта;

— создание высокотехнологичного производства собственной кормовой базы для нужд животноводства и птицеводства;

— актуализация вопросов импортозамещения в биологической и фарминдустрии;

— интенсификация животноводческого (птицеводческого) производства за счет внедрения современных методов биотехнологии в селекционных процессах по защите от болезней и повышению продуктивности;

— гармонизация двуединой задачи — повышения продуктивности животных и птицы при одновременном получении высокоэкологических продуктов питания;

— обеспечение потребностей населения страны аквакультурой собственного производства с использованием современных методов воспроизводства, технологий культивирования и ветеринарного сопровождения.

Успешное ведение высокопродуктивного животноводства предусматривает безусловное соблюдение ряда условий: обеспечение полноценным питанием животных, защиту от болезней, создание возможностей для наиболее полной реализации генетического потенциала продуктивности и воспроизводства. Практика последних десятилетий ведения животноводства показывает, что выполнение этих условий часто сталкивается с большими трудностями. При этом повышение эффективности лечебно-профилактических мероприятий обуславливает проведение качественно новых разработок в области ветеринарной клинической фармакологии.

Ветеринарная фармакология России начала XXI века является динамично развивающейся отраслью ветеринарной медицины, которая вносит весомый вклад в защиту здоровья и улучшения продуктивности животных. Но современные реалии диктуют необходимость не только интенсивного развития фармакологии, и, в частности, ветеринарной, но и качественно новых подходов изменения стратегии развития фармацевтической отрасли в целом.

В настоящее время общепризнанно, что России необходима полноценная фармацевтическая промышленность. Этот сектор отечественной экономики перспективен и его необходимо расширять и совершенствовать. Цели и задачи, которые заложены в стратегии «ФАРМА 2020» и соответствующей госпрограмме Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013—2020 годы, остаются неизменными, даже несмотря на проходящие в экономике перемены и внешние ограничения. Основной путь развития отечественной фармпромышленности — ее

переход на инновационный путь развития, при котором в портфелях отечественных производителей будет достаточное количество современных, находящихся под патентной защитой препаратов, что в свою очередь позволит финансировать новые разработки и обеспечит непрерывность инновационного цикла фарминдустрии. Это очень амбициозная задача, но ее решение жизненно необходимо.

По-прежнему актуальным остается направление трансфера передовых технологий и поддержки научных исследований. В настоящее время приняты решения по финансовой поддержке производства субстанций и клинических исследований в России. При этом разработаны как краткосрочные, так и долгосрочные инициативы.

Однако пренебрежение развитием российской фармацевтической науки (ее финансирование за последние 10 лет уменьшилось на 46 % в сопоставимых ценах) привело к тому, что отечественная фармацевтическая отрасль фактически полностью перешла на производство «дженериков» — повторение устаревших и потому неконкурентных лекарственных средств. В России, в отличие от развитых стран, сохраняются экстенсивные методы развития экономики, что неминуемо приводит к нерациональному природопользованию и неэффективной финансовой политике. Для предприятий страны характерны значительные диспропорции общегосударственных и региональных социально-экономических интересов, несоответствие между размещением природноресурсного и социально-экономического потенциалов, научно-техническая и технологическая отсталость. При таких условиях становится очевидной необходимость решения сложной системы стратегических задач, связанных с формированием и использованием инновационного потенциала. Способность создавать и эффективно реализовывать инновационный потенциал становится решающим фактором обеспечения конкурентоспособности фармацевтических предприятий. Внедрение в России инновационной модели развития привлекает к себе все большее внимание ученых, бизнесменов, политиков. Не вызывает сомнений, что только на этом пути национальная экономика может занять соответствующее место в мировой рыночной среде. Однако исследования развития отечественной и зарубежной фармацевтической промышленности позволили определить ряд проблем, которые препятствуют сегодня успешному инновационному развитию фармацевтических предприятий в России, среди которых:

— дисбаланс регуляторных требований к отечественным и зарубежным предприятиям-производителям;

— изношенность производственных ресурсов и трудности перехода отечественных производителей на стандарты надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice — GMP);

— снижение финансового состояния отечественных производителей, вызванное замедленным переходом на стандарты GMP;

— высокая зависимость отечественных производителей от импортных субстанций;

— недостаток инвестиций в научно-исследовательские программы и малое количество разработок новых инновационных лекарственных средств;

— продолжительный процесс регистрации лекарственных средств, в связи с Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств», согласно которому отсутствует обратная связь между экспертной организацией и фармацевтической компанией;

— дефицит высококвалифицированных кадров для фармацевтической отрасли;

— недостаточный уровень российского патентного законодательства и законоприменительной практики относительно международных стандартов;

— отсутствие обязательных для исполнения правил производства и контроля качества лекарственных средств, идентичных международным правилам GMP;

— высокая доля фальсифицированных лекарственных средств на российском фармацевтическом рынке, подрывающая доверие к отечественным производителям.

— несовершенство налогового стимулирования отрасли и необходимость унификации законодательства в рамках норм ВТО.

Указанные проблемы ведут к тому, что при современном инерционном сценарии развития, несмотря на имеющиеся позитивные предпосылки, включая повышение конкурентоспособности отечественных производителей за счет ослабления рубля, в России в обозримом будущем отечественная фармпромышленность может перестать существовать как базовый производственный сектор, производящий лекарственные субстанции, так и научно-технологический сектор.

Фармацевтическая промышленность считается одной из самых высокотехнологичных. Сила любой высокотехнологичной отрасли в том, что ее конкурентное развитие существенным образом стиму-

лирует научные исследования. Новации, которые обеспечивает фармацевтическая промышленность, являются результатом достижений биологических и медицинских наук. Развитие фармацевтики способствует развитию фармакологии, химии, физики, математики и т. д., что, в свою очередь, обеспечивает образовательным учреждениям дополнительный спрос на выпуск высококвалифицированных специалистов. Хорошо развитая фармацевтическая промышленность обеспечивает спрос на результаты научных исследований и разработок академических и отраслевых научных организаций, а также способствует росту экономической занятости. С одной стороны, фармпредприятия получают заказ на производство тех или иных лекарств, получают информацию о ведущихся разработках, с другой стороны, компании сами внедряют эти разработки и формулируют заказ ученым, предлагают новые идеи. Тем самым они влияют и на фундаментальные исследования, и на прикладные разработки. На всех этапах инновационной цепочки — от научных исследований до разработок технологий и непосредственно производства — необходима хорошо образованная, владеющая современными технологиями рабочая сила.

Инновационная модель предполагает создание и последующее устойчивое расширенное развитие всех элементов инновационной цепочки — от базовых поисковых исследований до завершающей стадии — вывода готового лекарственного средства на рынок. Основные элементы этой цепочки можно представить следующим образом: проведение фундаментальных и поисковых исследований в профильных областях знаний; проведение прикладных исследований и разработок; проведение предварительных доклинических исследований; проведение клинических испытаний; регистрация готовых лекарственных средств; разработка технологий, выход на серийное производство; вывод готовых лекарственных средств на рынок.

Однако зачастую термин «инновационный» трактуется по-разному. Мы под инновационным лекарственным средством понимаем такое, у которого под патентной защитой находится субстанция, т. е. действующее вещество лекарственной формы, либо, в случае биотехнологических препаратов, может быть запатентована технология производства готовых лекарственных форм, либо запатентованы новые технологии доставки действующих веществ в очаг патологии.

Следовательно, для создания инновационных препаратов необходимы как поиск новых действу-

ющих веществ, так и создание систем носителей лекарственных средств.

Если первый подход не требует обсуждения, то второй нуждается в некотором пояснении. На сегодняшний день перспективным направлением является использование наносистем и наноматериалов для целевой и адресной доставки лекарственных средств (фуллерены, дендримеры, липосомы, нанотрубки). Направленный транспорт лекарств в очаг развития патологического процесса позволяет добиться повышения эффективности уже существующей лекарственной терапии. Для нее служат нанокапсулы (стелс-липосомы) или векторы для генной терапии. В настоящее время в экспериментальной и клинической фармакологии используют липосомы, которые повышают биодоступность и транспортируют лекарственные средства, обладают антиоксидантным и антиагрегатным действием; нанокластеры, усиливающие восприимчивость к лекарственным препаратам, ускоряющие биохимические реакции и метаболизм лекарств в организме человека и животных, обладающие антиоксидантным действием; дендримеры, способные выступать в роли транспортеров лекарств и обладающие антибластомным действием.

Нанотехнологии представляют совокупность приемов и методов, применяемых при изучении, производстве и использовании наноструктур, устройств и систем, включающих целенаправленный контроль и модификацию формы, размера, взаимодействия и интеграции составляющих их наномасштабных элементов (1—100 нм), для получения объектов с новыми химическими, физическими и биологическими свойствами.

Нами уже разрабатываются инновационные лекарственные системы пролонгированного действия на основе микрочастиц из полиоксиалканатов. Эти полимеры обладают рядом важных преимуществ, а именно:

- биосовместимы с тканями и органами животных;
- разлагаются в организме без образования токсичных продуктов;
- доступны для переработки различными методами, что позволяет получать широкий спектр препаратов;
- являются депо биологически активных веществ и обеспечивают их длительное высвобождение;
- способны создавать композиты с неорганическими материалами.

Соответственно лекарственные формы на основе таких микросом обеспечивают длительное поддержание постоянной концентрации лекарственного вещества, его адресную доставку к очагу развития патологического процесса, снижение токсичности и побочных эффектов от их применения.

Технологическая схема получения лекарственной формы пролонгированного действия включает четыре стадии.

1. Биосинтез, выделение и очистка полимера с использованием штамма *Azotobacter chroococcum* — активного продуцента полиоксибутирата.
2. Разработка технологии получения и самополучение биополимерных микрочастиц с инкапсулированными лекарственными препаратами.
3. Получение лекарственной формы и контроль ее качества.
4. Готовая лекарственная форма.

При этом мы предложили основные принципы, которые необходимо учитывать при разработке препаратов и схем лечения (на примере болезней органов воспроизводства и молочной железы). Это:

- оптимизация длительности терапевтического курса;
- эффективность схемы лечения при устойчивой резистентности микроорганизмов к антимикробным средствам;
- синергический эффект препаратов;
- комплексная направленность лечения на все патологические звенья процесса (противовоспалительное, регенерирующее и т. д.);
- быстрое выведение из организма остаточных количеств действующего вещества;
- максимальное сокращение времени обработки одного животного.

Перспективные исследования для создания инновационных лекарственных препаратов, на наш взгляд, должны быть сосредоточены на поиске терапевтических мишеней и лидерных соединений, оптимизации лидерных соединений, доклинических и клинических исследований. Для этого необходимо после диагностики болезни привлечение широкого круга методов: геномики, протеомики, биоинформатики, комбинаторной химии, молекулярного моделирования и т. д. При этом особое значение приобретает использование современных информационных технологий для виртуального скрининга библиотек химических соединений по схеме: модель терапевтической мишени — формирование пакета задач с привлечением существующих баз химических соединений — обсчет задач

молекулярного докинга — отбор лучших соединений — лекарственные кандидаты.

Таким образом, создание инновационных лекарственных препаратов требует значительных трудозатрат, междисциплинарной кооперации и значительного финансирования. Способствовать

решению данной задачи может хорошо зарекомендовавшая себя за рубежом кластерная политика развития фармацевтической отрасли, предусматривающая локализацию в одном регионе производственных, научно-образовательных, финансовых, управленческих и инфраструктурных центров.

PROSPECTS OF DEVELOPMENT AND INNOVATIONS IN VETERINARY PHARMACOLOGY

© 2017 S. V. Shabunin

*State Scientific Institution All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy
of the Russian Academy of Agricultural Science, Voronezh, Russia
E-mail: vnivipat@mail.ru*

Received 13.10.2016

Abstract. Veterinary medicine is strategically important for the country. Veterinary pharmacology is a dynamically developing branch of veterinary medicine which makes significant contribution into health protection and animal productivity improvement. Modern conditions dictate the necessity to use qualitatively new approaches and changes of pharmaceutical branch development.

Aims and objectives of «PHARMA 2020» strategy and corresponding government program of the Russian Federation «Development of pharmaceutical and medical industry» for 2013—2020 are to be realized in spite of economic recession and external constraints. To create new preparations both the search for new reactants and creation of a system of medicinal agent carrier are necessary. On the one hand, effectiveness increase of treatment and preventive measures determines an introduction of qualitatively new developments. On the other hand, capacity to create and effectively realize innovation potential becomes a crucial link in provision of competitiveness of pharmaceutical enterprises. However, numerous difficulties in business, science and technology sectors can become insurmountable regardless of positive premises. Well-established foreign cluster politics of pharmaceutical branch development presupposing location of industrial, scientific-educational and infrastructure centers in one region can promote this problem solving.

Keywords: veterinary pharmacology, prospects of development, innovative elaborations.

Шабунин Сергей Викторович — директор ГНУ ВНИВИПФТ, доктор ветеринарных наук, профессор, академик РАН

Shabunin Sergey Viktorovich — Director of SSI ARVRIPP&T, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Academician of the RAS

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВОГО ТКАНЕВОГО ПРЕПАРАТА НА РАБОТОСПОСОБНОСТЬ БЕЛЫХ КРЫС

© 2017 Г. А. Востроилова, Н. А. Хохлова, Ю. А. Канторович,
А. Ю. Калугина, Т. Е. Лободина

ГНУ Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии
и терапии Россельхозакадемии, Воронеж, Россия
E-mail: nina_xoxlova@mail.ru

Материал поступил в редакцию 13.10.2016 г.

Аннотация. Аминоселетон — биогенный стимулятор, полученный с использованием технологии криофракционирования из селезёнки крупного рогатого скота. Целью исследования было выявление влияния препарата на работоспособность белых нелинейных крыс. В эксперименте участвовали 4 группы животных: первая — интактная, вторая — контрольная (физиологический раствор), третьей и четвертой внутримышечно вводили аминселетон четырехкратно с интервалом 48 часов в дозах 1200 мг/кг и 2400 мг/кг массы тела соответственно. По окончании эксперимента для исследования были взяты сердечная и икроножная мышцы, а также кровь для оценки гематологических и биохимических показателей. В результате опыта было отмечено анаболизующее действие изучаемого препарата: у животных опытных групп отмечалось увеличение массы сердца на 6,8—14,1 % и икроножной мышцы 6,8—20,7 %. Исследования показали, что применение аминселетона способствует повышению уровня гемоглобина и количества лейкоцитов в крови крыс, а также влияет на углеводный обмен, что свидетельствует об усилении метаболизма в организме. Таким образом, аминселетон увеличивает резистентность животных к интенсивным физическим нагрузкам, обладает анаболическими и актопротекторными свойствами.

Ключевые слова: аминселетон, физическая нагрузка, актопротекторное действие, биохимия крови, белые крысы.

Повышение устойчивости, ускорение и облегчение адаптации организма животных к действию разнообразных факторов внешней среды является важной задачей ветеринарной практики. Поэтому для фармакологической науки актуальным является разработка и изучение новых препаратов для животных, обладающих адаптогенными и актопротекторными свойствами, способных вызывать и поддерживать нужную адаптивную реакцию. При этом разрабатываемое фармакологическое средство должно отвечать требованиям безопасности и быть эффективным. Показатели состояния физической работоспособности экспериментальных биообъектов служат одними из основных критериев оценки эффективности и безопасности лекарственных препаратов на этапах доклинических испытаний. Для оценки выносливости и работоспособности животных в доклинических исследованиях обычно используют беговую дорожку (тредбан) [3, 4, 7, 8].

В современных условиях особого внимания заслуживают препараты, изготавливаемые на основе

растительного или животного сырья, так как они содержат широкий набор биологически активных веществ естественного происхождения, которые находятся в определённых сочетаниях, что обеспечивает выраженные регулирующие свойства [6]. Одним из таких препаратов является аминселетон — тканевый препарат, полученный с использованием технологии криофракционирования из селезенки крупного рогатого скота [1, 2].

Поэтому целью нашего исследования явилось изучение адаптогенных и актопротекторных свойств аминселетона, влияющих на повышение физической работоспособности крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыт был проведен на белых нелинейных крысах-самцах 70-дневного возраста массой тела 190—210 г. Животные содержались в условиях вивария ГНУ ВНИВИПФит. Температура воздуха поддерживалась в пределах 18—23 °С при относитель-

ной влажности 45—60 %. Доступ к воде и корму был свободным. Группы формировали по принципу аналогов, используя в качестве критерия массу тела (различие по средней массе не превышало 10 %). Содержание, кормление и манипуляции проводили в соответствии с положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в эксперименте (Страсбург, 1986) и правилами лабораторной практики в РФ (ГОСТ Р53434—2009). Физическую выносливость биообъектов оценивали с помощью тестовых установок для бега на тредбане (Modular Enclosed Metabolic Treadmill, Columbus Instruments, США). Тредбан позволяет регулировать угол наклона ленты, скорость ее движения, силу и частоту тока, подаваемого на электростимуляционную площадку. Исследования крови проводили на гематологическом анализаторе «ABXMicros 60» и биохимическом анализаторе «Hitachi-902» согласно утверждённым методическим рекомендациям по диагностике, терапии и профилактике нарушений обмена веществ у продуктивных животных [5].

Были сформированы 4 группы животных: интактная, контрольная и две опытные группы (по 10 голов). Первой и второй опытным группам аминселетон вводили внутримышечно в объёме 0,5 мл

(по 0,25 мл в каждую заднюю лапу), четырёхкратно с интервалом введения 48 часов, в дозах 1200 и 2400 мг/кг массы тела соответственно. Контрольным животным аналогично инъецировали 0,9 % раствор натрия хлорида.

Предварительно у животных вырабатывался рефлекс выполнения моделируемой мышечной нагрузки: в среднем было 8 предварительных тренировок по 15 минут, с постоянным увеличением интенсивности на 3 минуты. По окончании эксперимента животные были умерщвлены. Для исследования взяты сердечная, икроножная мышцы и кровь для оценки гематологических и биохимических показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённый сравнительный анализ работоспособности крыс по продолжительности бега на тредбане в контрольной и опытных группах представлен на рисунках 1 и 2. Из графика, представленного на рис. 1, следует, что у животных контрольной группы на 3—4 день наблюдалось снижение двигательной активности. Затем уровень работоспособности повышался в результате привыкания к постоянным нагрузкам.

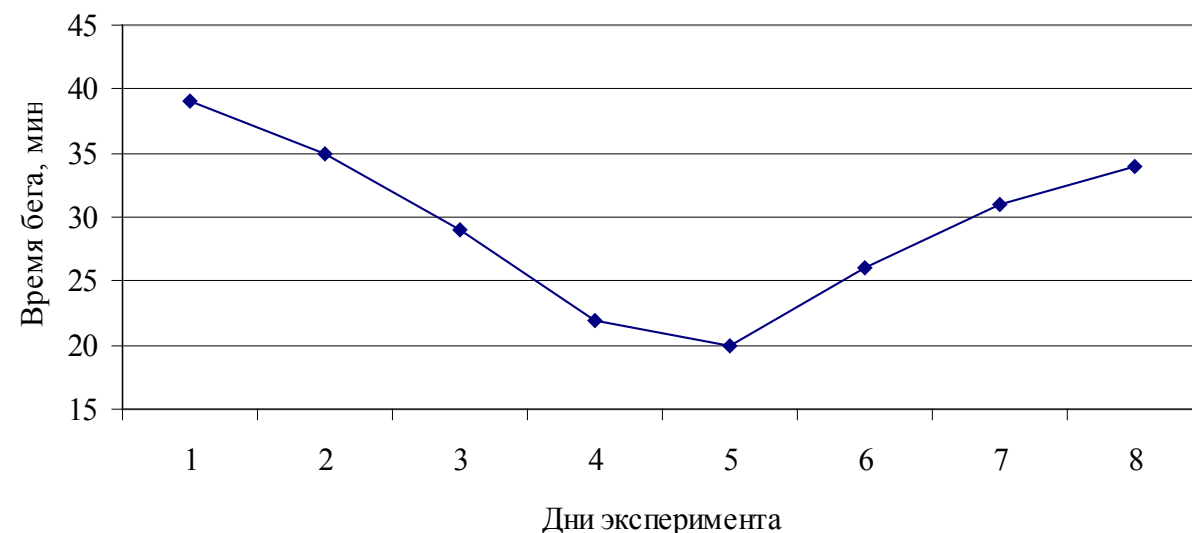


Рис. 1. Время бега крыс контрольной группы

На рис. 2 показано, что после введения препарата время бега на тредбане с каждым днем увеличивалось. Это свидетельствует о том, что действие препарата оказывает стимулирующий эффект на организм животных, повышает резистентность к физическим нагрузкам и способствует увеличению их выносливости.

При регистрации массы сердца и массы икроножной мышцы была отмечена тенденция анаболизующего действия изучаемого препарата. Так, у контрольных животных по отношению к интактным увеличение массы сердечной и икроножной мышц составило 2,6 % (683,4 мг против 701,4±10,6 мг) и 7,3 % (861,1 мг против

924,0±8,40 мг; P<0,001) соответственно. Применение аминоселетона в дозе 1200 мг/кг обеспечило увеличение массы сердца по отношению к интакту и контролю на 14,1 % (P<0,001) и 11,2 % (P<0,002), а в дозе 2400 мг/кг — на 9,6 % (P<0,05) и 6,8 % соответственно. При этом масса икроножных мышц

у животных опытных групп также увеличилась. Введение аминоселетона в дозе 1200 мг/кг привело к повышению массы по отношению к интактной и контрольной группам на 20,7 % (P<0,00001) и 12,5 % (P<0,0001), а в дозе 2400 мг/кг — на 14,6 % (P<0,0001) и 6,8 % (P<0,0001) соответственно.

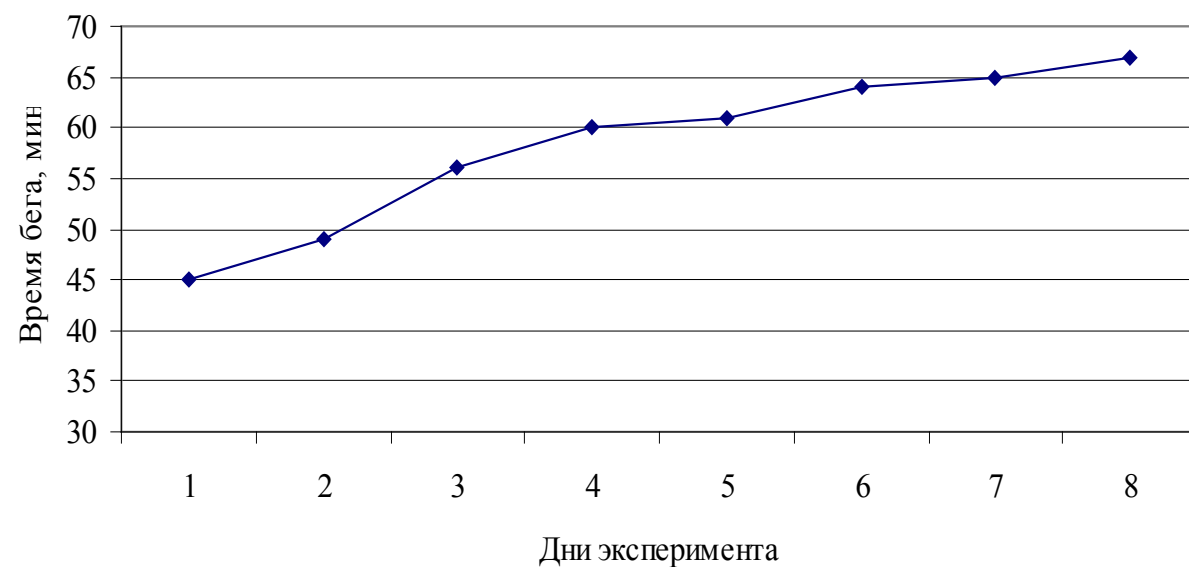


Рис. 2. Среднее время бега крыс опытных групп

Известно, что основным источником энергии для работающих систем при мышечной деятельности являются углеводы, а гипогликемия значительно снижает интенсивность сокращения мышц. В связи с этим, в крови был определён уровень глюкозы, молочной и пировиноградной кислот.

Было установлено, что в период интенсивных мышечных нагрузок уровень глюкозы у контрольных крыс по сравнению с интактными животными снизился на 18,6 % (с 5,85±0,04 мМ/л до 4,76±0,13 мМ/л; P<0,0001). У животных опытных групп отмечалась такая же тенденция снижения концентрации глюкозы, но она была менее выражена: на 13,5 % (5,06±0,17 мМ/л; P<0,002) и 6,5 % (5,58±0,27 мМ/л) соответственно. При этом уровень глюкозы в сравнении с контрольными животными была выше на 6,3 % и 17,2 % (P<0,02) соответственно.

В тоже время концентрация молочной и пировиноградной кислот в крови во всех группах практически не отличалась и составляла 2,32±0,3 мМ/л и 153,15±5,58 мкМ/л соответственно.

Интенсивные мышечные нагрузки на фоне применения тканевого препарата сопровождались увеличением количества эритроцитов по отношению к контролю в дозе 1200 мг/кг на 9,9 %

(до 6,90±0,06·10¹²/л; P<0,05) и 2400 мг/кг массы тела на 13,7 % (до 7,14±0,30·10¹²/л; P<0,05).

Увеличение количества лейкоцитов во всех группах соответствовало физиологическому повышению их после физической нагрузки.

В крови животных, которым инъектировали препараты, по сравнению с интактной группой было установлено повышение количества лейкоцитов: в контроле — на 39,7 % (7,63±0,39·10⁹/л; P<0,05), при применении аминоселетона в дозе 1200 мг/кг — на 43,6 % (7,84±1,12·10⁹/л; P<0,05) и 2400 мг/кг массы тела — на 40,8 % (7,69±2,06·10⁹/л). При этом достоверных различий в опытных группах по сравнению с контролем не отмечалось.

Также не было выявлено изменений концентрации гемоглобина и гематокрита у подопытных животных по сравнению с контрольной и интактной группами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение аминоселетона внутримышечно в дозах 1200 мг/кг и 2400 мг/кг способствует оптимизации обменных процессов в организме животных, что обуславливает повышение физической выносливости лабораторных крыс и обеспечивает анаболизирующий эффект препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Востроилова Г. А. Экспериментальная и клиническая фармакология препаратов плаценты, получаемых методом криофракционирования: Дис. ... д-ра биол. наук / Г. А. Востроилова. — Воронеж, 2007. — 319 с.
2. Даричева Н. Н. Тканевая терапия в ветеринарной медицине / Н. Н. Даричева, В. А. Ермолаев // Монография. — Ульяновск: УГСХА, 2011.
3. Даценко А. В. Регистрация показателей физической выносливости биообъектов при беге на тредбане и плавании с отягощением с помощью компьютерного безмаркерного видеотрекинга / А. В. Даценко // Саратовский научно-медицинский журнал, 2014. — № 10 (4). — С. 766—771.
4. Каркищенко В. Н. Методики изучения физиологических функций лабораторных животных для доклинических исследований в спортивной медицине / В. Н. Каркищенко, Ю. В. Фокин, Л. Х. Казакова,

О. В. Алимкина, Н. В. Касинская // Биомедицина, 2012. — № 4. — С. 15—21.

5. Новые методы исследований по проблемам ветеринарной медицины / А. М. Смирнов, С. В. Шабунин, М. И. Рецкий, И. М. Донник, В. Н. Скира, А. В. Суворов, Л. В. Бабышова // Часть III. Методы исследований по проблемам незаразной патологии у продуктивных животных. Научное издание. — М.: РАСХН, 2007. — 418 с.

6. Резенькова О. В. Изучение влияния экстракта солodки голый на процессы адаптации организма: дис. канд. биол. наук. Ставрополь, 2003. 154 с. — С. 6—11.

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А. Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.

8. Шустов Е. Б., Болотова В. Ц. Биологическое моделирование утомления при физических нагрузках / Е. Б. Шустов, В. Ц. Болотова // Биомедицина, 2013. — № 3. — С. 95—104.

STUDY OF THE EFFECT OF A NEW TISSUE PREPARATION ON PERFORMANCE OF ALBINO RATS

© 2017 G. A. Vostroilova, N. A. Hoxhlova, Yu. A. Kantorovich, A. Yu. Kalugina, T. E. Lobodina

State Scientific Institution All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy of the Russian Academy of Agricultural Science, Voronezh, Russia
E-mail: nina_xoxlova@mail.ru

Received 13.10.2016

Abstract. Aminoseleton is a biogenic stimulator obtained with the use of cryofractionation technology from cattle's spleen. The aim of this study was to determine the effect of the preparation on performance of nonlinear albino rats. The experiment included 4 groups of animals: the 1st one — intact, the 2nd one — control (physiological saline), animals from the 3rd and 4th groups were introduced aminoseleton fourfold with a 48 h interval in doses of 1200 mg/kg and 2400 mg/kg of body weight, respectively. Heart, sural muscles and blood were taken at the end of the experiment for the evaluation of haematological and biochemical indices. Anabolic effect of the studied preparation was registered as a result of the experiment. Animals from trial groups demonstrated an increase of heart mass by 6,8—14,1 % and sural muscle mass by 6,8—20,7 %. Blood analysis showed that the use of aminoseleton promoted an increase of haemoglobin and leukocyte concentration in rats' organisms and also influenced carbohydrate metabolism that proved the intensification of the metabolism in the organism. Thus, aminoseleton intensifies animals' resistance to intensive physical activity, possesses anabolic and actoprotective properties.

Keywords: aminoseleton, physical activity, actoprotective effect, blood biochemistry, albino rats.

REFERENCES

1. Vostroilova G. A. Experimental and clinical pharmacology of placenta preparations obtained by the method of cryofractionation: Thesis, Doctor of Biological Sciences / G. A. Vostroilova. — Voronezh, 2007. — 319 p.
2. Daricheva N. N. Tissue therapy in veterinary medicine / N. N. Daricheva, V. A. Ermolaev // Monograph. — Ulyanovsk: UGSKhA, 2011.

3. Datsenko A. V. Registration of physiological tolerance indices of bio-objects when running on a treadmill and swimming with a weight using computer video tracking without marker / A. V. Datsenko // Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal [Saratov scientific and medical journal], 2014. — № 10 (4). — P. 766—771.

4. Karkishchenko V. N. Methods of studying physiological functions of laboratory animals for pre-clinical researches in sports medicine / V. N. Karkishchenko, Yu. V. Fokin,

L. Kh. Kazakova, O. V. Alimkina, N. V. Kasinskaya // Biomeditsina [Biomedicine], 2012. — № 4. — P. 15—21.

5. New research methods on the problems of veterinary medicine / A. M. Smirnov, S. V. Shabunin, M. I. Retskiy, I. M. Donnik, V. N. Skira, A. V. Suvorov, *Babyshova L. V.* // Part III. Research methods on the problems of non-contagious pathology in productive animals. Nauchnoe izdanie [Scientific edition]. — M.: RASKhN, 2007. — 418 p.

6. *Rezenkova O. V.* The study of Glycyrrhiza glabra extract effect on the organism adaptation: Thesis, Candidate of Biological Sciences. Stavropol, 2003. 154 p. — P. 6—11.

7. Guidance on conducting pre-clinical studies of medicinal agents. Part one / Edited by A. N. Mironov. — M.: Grif i K, 2012. — 944 p.

8. *Shustov E. B., Bolotova V. Ts.* Biological modeling of fatigue under physical activity / E. B. Shustov, V. Ts. Bolotova // Biomeditsina [Biomedicine], 2013. — № 3. — P. 95—104.

Востроилова Галина Анатольевна — доктор биологических наук, заведующая отделом

Хохлова Нина Алексеевна — младший научный сотрудник

Канторович Юлия Алексеевна — младший научный сотрудник

Калугина Анна Юрьевна — младший научный сотрудник

Лободина Татьяна Евгеньевна — кандидат ветеринарных наук, научный сотрудник

Vostroilova Galina Anatolyevna — Doctor of Biological Sciences, Head of Department

Hokhlova Nina Alekseevna — Junior Scientific Associate

Kantorovich Julia Alexeevna — Junior Scientific Associate

Kalugina Anna Yuryevna — Junior Scientific Associate

Lobodina Tatyana Evgenevna — Candidate of Veterinary Sciences, Scientific Associate

УДК 619:615.273.4

ПАРАМЕТРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ЖЕЛЕЗО-ГИДРОКСИД ПОЛИМАЛЬТОЗНОГО КОМПЛЕКСА

© 2017 А. А. Дельцов, Д. Н. Уразаев

ФГБОУ ВО Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К. И. Скрябина
E-mail: Deltsov-81@mail.ru

Материал поступил в редакцию 3.10.2016 г.

Аннотация. В статье представлены результаты изучения хронической токсичности комплексного орального препарата био-железо с микроэлементами. В результате проведенных исследований установлено, что ежедневная дача препарата в течение 30 дней в терапевтической и пятикратной дозировке не оказывает негативного воздействия на клиническое состояние лабораторных животных. При гематологическом и биохимическом исследовании крови, установлено достоверное повышение показателей, характеризующих гемопоэз (количество эритроцитов, количество железа, уровень гемоглобина, величина гематокрита). Другие показатели крови находились в пределах физиологической нормы, что говорит об отсутствии негативного влияния препарата на обмен веществ лабораторных животных. Копрологические исследования подтверждают отсутствие влияния препарата на переваримость корма. Патологоанатомические и патогистологические исследования также подтверждают отсутствие негативного воздействия препарата на организм.

Ключевые слова: новый комплексный препарат, железо, токсичность, лабораторные животные.

Хроническая токсичность — совокупность функциональных и/или морфологических нарушений органов и систем подопытного животного после повторного введения препарата.

Постановка хронических токсикологических экспериментов необходима для характеристики степени повреждающего действия фармакологического вещества при его длительном введении, выявление наиболее чувствительных органов и систем организма, а также исследование степени обратимости вызываемых им повреждений.

Целью нашей работы было изучение хронической токсичности комплексного энтерального препарата на основе железо-гидроксид полимальтозного комплекса — био-железа с микроэлементами.

Препарат био-железо с микроэлементами представляет собой лекарственное средство в форме раствора для орального применения. В состав 1,0 см³ препарата входят: 50,0 мг железа (Fe III) в форме железо-гидроксид полимальтозного комплекса, меди (Cu) — 4,0 мг, кобальта (Co) — 0,25 мг, селена (Se) — 0,25 мг, йода (I) — 0,15 мг (производитель научно-производственная фирма ООО «А-БИО», г. Москва).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хроническую токсичность комплексного препарата био-железо с микроэлементами изучали на белых крысах обоего пола массой тела 140—160 г. Для этого были сформированы 3 группы животных по 30 особей в каждой. Первые две являлись опытными, последняя — служила контролем (вводили изотонический раствор натрия хлорида). Препарат вводили внутрь в двух различных дозировках (терапевтической и пятикратной) в течение 30 дней, после чего дачу препарата прекращали и наблюдали еще 20 дней.

На протяжении всего опыта (50 дней) животные находились под постоянным ежедневным наблюдением: отмечали потребление корма и воды, состояние волосяного покрова и слизистых оболочек, поведение. Животных регулярно взвешивали.

До начала дачи препарата и на 10, 20, 30 и 50 сутки проводили взятие материала для гематологического и биохимического исследования. Взятие крови проводили в центрифужные пробирки для биохимии — с активатором сгустка, для гематологии — с антикоагулянтом.

Кровь в биохимической пробирке помещали в центрифугу PowerSpin на 10 минут для получения сыворотки, которую затем отправляли в биохимический анализатор «А 25 Bio System» и измеряли следующие показатели: АСТ, АЛТ, креатинин, общий белок, железо.

Кровь для клинического исследования в пробирке с антикоагулянтом пропускали через анализатор «Abacus junior». Получали гематологические показатели. Также делали мазок крови, окрашивали в гемографиксе, выдерживали в буфере и под микроскопом в иммерсионной системе вели подсчет лейкоформулы.

До начала дачи препарата и на 10, 20, 30 и 50 сутки введения препаратов был взят материал для копрологического исследования. Общий клинический анализ кала состоял из 2-х частей:

А) сухая химия, в которую входит оценка рН при помощи специальных тест-полосок, скрытая кровь, определяемая качественной реакцией кала с раствором бензидина, 3,0 % перекисью водорода, а также определение билирубина при помощи раствора Фуше.

Б) микроскопия мазков кала с различными красителями. На предметных стеклах готовились 4 мазка:

1) нативный мазок без красителя — для выявления непереваренной белковой пищи (мышечные волокна, переваримая и непереваримая клетчатки, остатки нерасщепленного и расщепленного жира);

2) мазок под раствором Люголя — для выявления нерасщепленного или частично расщепленного внеклеточного или внутриклеточного крахмала;

3) мазок под раствором Судана — препарат предназначен для диагностики игл и глыбок солей жирных кислот;

4) мазок под раствором метиленового синего — препарат предназначен для дифференцировки капель нейтрального жира от капель жирных кислот.

После приготовления мазков производилась микроскопия и оценка в нескольких полях зрения (не менее 3).

Всех павших и на 10, 20, 30 и 50 сутки подвергали патологоанатомическим и гистологическим исследованиям. От животных производили отбор материала для проведения гистологического исследования: брали образцы паренхиматозных органов, а именно печени, селезенки и почек, а также образцы желудка и тонкого кишечника. Органы, которые были извлечены при патологоанатомическом вскрытии трупов, отправляли в 10 % раствор нейтрального формалина для фиксации. При со-

вершении данных манипуляций были полностью соблюдены методики фиксации и дальнейших обработок патологического материала (Л. А. Меркулов, Р. Лилли, 1969). Согласно общепринятым методикам были приготовлены гистологические срезы, ширина которых составляла 5—7 мкм. Для изготовления использовали микротом МПС-2. Под действием ксилола очищали парафиновые срезы от парафина перед окрашиванием. Для полного обзора окраска гистологических срезов производилась гематоксилином и эозином, кроме того, на железо проводили окрашивание согласно Перлсу. Для микроскопических исследований гистологических срезов использовали биологический микроскоп ScienOpBP-52. При этом брали увеличение окуляров х7, х10 и объективов х4, х10 и х40. Производили фотосъемку с помощью цифровой камеры-окуляра для микроскопа DCM800 (8000 pixels, USB2.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследований установлено, что ежедневное введение исследуемого препарата био-железо с микроэлементами крысам в течение 30 дней не вызывало изменений в поведении и общем состоянии животных. При сравнении общего и среднесуточного приростов массы тела крыс опытных групп с крысами контрольной группы, значительных достоверных различий не отмечалось. Так же не установлено значительных различий в общем и среднесуточном приросте массы тела крыс в зависимости от получаемой дозы препарата (таблица 1).

Изменения в крови характеризуются повышением величины гематокрита, уровня эритроцитов, гемоглобина, цветового показателя, средней концентрации гемоглобина в эритроците и среднего содержания гемоглобина в эритроците, что характеризует увеличение интенсивности эритропоза. Так, к концу эксперимента уровень железа увеличился с 12,0±0,2 до 24,4±2,5 мкмоль/л в группе животных, получавших препарат в терапевтической дозе, и до 23,8±2,9 мкмоль/л — в группе животных, получавших препарат в пятикратной дозе. Величина гематокрита к концу эксперимента повысилась с 47,6±2,7 до 49,8±1,6 % в группе животных, получавших препарат в терапевтической дозе, и до 50,7±2,3 % — в группе животных, получавших препарат в пятикратной дозе. Гемоглобин увеличился с 156,2±7,8 до 163,5±5,6 г/л в группе животных, получавших препарат в терапевтической дозе, и до 163,1±4,6 г/л — в группе животных, получавших препарат в пятикратной дозе.

Таблица 1

Общий и среднесуточный прирост массы тела крыс при исследовании хронической токсичности препарата Био-железо с микроэлементами

Группа	Вводимый препарат	Доза	Общий прирост массы тела, г	Среднесуточный прирост массы тела, г
1	Био-железо с микроэлементами	Терап.	71,1±1,1	1,65±0,5
2	Био-железо с микроэлементами	5-кратн.	71,8±1,3	1,66±0,7
3	Контроль	-	71,9±1,3	1,68±0,6

Остальные показатели крови находились в пределах физиологической нормы, что говорит об отсутствии существенного влияния изучаемого препарата на белковый, липидный и углеводный гомеостаз организма лабораторных животных (таблица 2).

Таблица 2

Показатели крови лабораторных животных при изучении хронической токсичности препарата био-железо с микроэлементами

Показатели	Контроль	Опыт	
		Терапевтическая доза	5-кратная терапевт. доза
1	2	3	4
Билирубин общий, мкмоль/л	6,7±0,4	6,3±3,4	6,8±3,2
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,5±0,3	2,5±0,8	2,1±0,5
АСТ, ЕД/л	86,3±4,1	85,2±8,2	89,9±13,4
АЛТ, ЕД/л	46,1±2,4	43,4±3,2	44,6±4,0
Мочевина, ммоль/л	7,1±0,3	7,8±0,9	7,6±0,4
Креатинин, мкмоль/л	49,9±2,4	49,7±2,4	49,3±3,2
Общий белок, г/л	76,9±3,7	75,4±4,2	75,2±4,0
Железо, мкмоль/л	12,0±0,2	24,4±2,5**	23,8±2,9*
Гематокрит (Ht, PVC), %	47,6±2,7	49,8±1,6	50,7±2,3
Гемоглобин (Hb), г/л	156,2±7,8	163,5±5,6	163,1±4,6
Эритроциты (RBC), x10 ¹² /л	7,2±0,4	8,8±0,6	8,5±0,5
Цветовой показатель	0,47±0,03	0,49±0,05	0,49±0,08
Среднее содержание Hb в эритроците (MCH), Пг	20,7±1,3	22,4±1,6	22,5±2,6
Средняя концентрация Hb в эритроците (MCHC), %	33,9±1,8	34,8±2,3	34,2±2,4
Средний объем эритроцита (MCV), мкм ³	58,4±2,8	58,5±2,5	59,9±2,8

Окончание табл. 2

1	2	3	4
Показатель анизоцитоза эритроцитов (RDW), %	21,1±1,2	20,8±1,4	21,3±1,8
Лейкоциты (WBC), x10 ⁹ /л	8,3±0,7	8,5±0,4	8,4±0,9

* — P < 0,002 — по отношению к контролю
** — P < 0,0005 — по отношению к контролю

При исследовании каловых масс во время применения препарата био-железо с микроэлементами не выявлены изменения показателей переваримости корма в опытных группах в сравнении с контрольной группой. Так, величина рН кала составила

6,5, также, как и в контрольной группе животных. Кровь и слизь нигде не была выявлена, микрофлора характеризовалась как активная, посторонних включений, непереваренных частиц корма, эритроцитов, слизи не выявлено (таблица 3).

Таблица 3

Копрологические исследования при изучении хронической токсичности био-железа с микроэлементами

Показатели	Конт-роль	Био-железо с микроэлементами							
		Терап. доза	5-крат. доза	Терап. доза	5-крат. доза	Терап. доза	5-крат. доза	Терап. доза	5-крат. доза
		10-е сутки		20-е сутки		30-е сутки		40-е сутки	
1	2	3		4		5		6	
Цвет	Корич.	Корич.	Корич.	Корич.	Корич	Корич.	Корич	Корич.	Корич.
рН	6,5	6,5	6,5	6,5	7,0	6,5	7,0	6,5	6,5
Билирубин	-	-	-	-	+	-	+	-	+
Стеркобелин	++	++	++	++	+++	++	+++	++	+++
Кровь	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Слизь	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Переваримость корма	Уд.	Уд.	Уд.	Уд.	Уд.	Уд.	Неуд.	Уд.	Уд.
Полупереваренные мышечные волокна	-	-	-	-	+	-	+	-	-
Показатели	Конт-роль	Био-железо с микроэлементами							
		Терап. доза	5-крат. доза	Терап. доза	5-крат. доза	Терап. доза	5-крат. доза	Терап. доза	5-крат. доза
		10-е сутки		20-е сутки		30-е сутки		40-е сутки	
Клетчатка,	п\к ++	п\к ++	п\к ++	п\к ++	п\к ++	п\к ++	п\к ++	п\к ++	п\к ++
Крахмал	н\л ++	н\л ++	н\л ++	н\л ++	н\л ++	н\л ++	н\л ++	н\л ++	н\л ++

Окончание табл. 3

1	2	3		4		5		6	
Нейтральный жир	-	-	-	-	+	+	+	-	+
Клеточные элементы	-	-	-	-	-	-	Эритроц. един.	-	-
Активность микрофлоры	актив-ная	актив-ная	актив-ная	актив-ная	средн. актив.	актив-ная	средн. актив.	актив-ная	актив-ная

Как видно из представленных данных, переваримость корма при применении орального препарата био-железо с микроэлементами характеризуется как удовлетворительная и достоверно не отличается от показателей переваримости корма в контрольной группе животных.

При патологоанатомическом исследовании опытных групп животных не установлено достоверных изменений весовых коэффициентов внутренних органов (таблица 4).

При проведении патогистологического исследования препарата био-железо с микроэлементами в желудочно-кишечном тракте не зафиксировано изменений слизистой оболочки или симптомов эрозий, воспаления, язв или кровотечений. Небольшие изменения были зафиксированы только в селезенке, в форме отложения железосодержащего пигмента. Эти данные соотносятся с данными, полученными при проведении исследования хронической токсичности препарата Мальтофер®, заявленными организацией-производителем.

Таблица 4

Весовые коэффициенты внутренних органов крыс при исследовании хронической токсичности препарата био-железо с микроэлементами

Группа	Вводимый препарат	Доза	Коэффициенты внутренних органов			
			Сердце	Селезенка	Печень	Почки
1	Био-железо с микроэлементами	Терап.	3,77±0,14	3,12±0,21	53,32±1,27	9,34±0,18
2	Био-железо с микроэлементами	5-кратн.	3,69±0,13	3,18±0,22	53,22±1,32	9,33±0,22
3	Контроль	-	3,71±0,16	3,07±0,19	53,41±1,21	9,37±0,21

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом полученных результатов при изучении хронической токсичности установлено, что комплексный оральный препарат био-железо с микроэлементами не обладает токсическими свойствами. Препарат био-железо с микроэлементами при длительном оральном применении в терапевтической и пятикратной дозе является безопасным и не влияет негативно на функции организма, что подтверждено гематологическими, копрологическими, патологоанатомическими и патогистологическими исследованиями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дельцов А. А. Морфологические изменения органов крыс при изучении хронической токсичности железодекстрановых препаратов / А. А. Дельцов, А. А. Антипов // Ветеринарная медицина. — 2012. — № 3—4.
2. Дельцов А. А. Морфологические изменения печени и почек поросят при железодефицитной анемии / А. А. Дельцов, А. А. Антипов // Ветеринария. — 2013. — № 4. — С. 46—48.
3. Трошин А. Н., Когденко Н. В., Нечаева А. В. Препараты железа в медицине и ветеринарии вчера, сегодня и завтра / А. Н. Трошин, Н. В. Когденко, А. В. Нечаева // Ветеринарный фармакологический вестник. — 2017. — № 1 (1).

ева // Научный журнал КубГАУ, 2007. — № 28(4). — С. 24—34.

4. Уразаев Д. Н. Основные аспекты и пути совершенствования фармацевтического синтеза железодекс-

трановых препаратов / Д. Н. Уразаев, А. А. Дельцов, А. Ю. Парасюк // Аграрная наука. — 2013. — № 8. — С. 24—25.

CHRONIC TOXICITY PARAMETERS OF A COMPLEX PREPARATION ON THE BASIS OF IRON-HYDROXIDE POLYMALTOSE COMPLEX

© 2017 А. А. Deltsov, D. N. Urazaev

Moscow State academy of veterinary medicine and biotechnology — MVA named after K. I. Skryabin

Received 3.10.2016

Abstract. The article represents the results of studying chronic toxicity of a complex oral preparation «Bio-iron with microelements». The research stated that daily administration of the preparation during 30 days in therapeutic and fivefold dose didn't have a negative effect on a clinical state of laboratory animals. Hematologic and biochemical blood analyses stated significant increase of indices characterizing hemopoiesis (number of erythrocytes, amount of iron, hemoglobin level, hematocrit value). Other blood indices were within physiological norm that proved the absence of a negative effect of the preparation on metabolism in laboratory animals. Coprological studies proved the absence of a negative effect of the preparation on forage digestibility. Postmortem and pathohistological examinations also proved the absence of a negative effect of the preparation on the organism.

Keywords: new complex preparation, iron, toxicity, laboratory animals.

REFERENCES

1. Deltsov A. A. Morphological changes in rats' organs when studying chronic toxicity of iron dextran preparations // A. A. Deltsov, A. A. Antipov / Veterinarnaya meditsina [Veterinary medicine]. — 2012. — № 3. — 4.
2. Deltsov A. A. Morphological changes in piglets' liver and kidneys under asiderotic anemia // A. A. Deltsov, A. A. Antipov / Veterinariya [Veterinary medicine]. — 2013. — № 4. — P. 46—48.

3. Troshin A. N., Kogdenko N. V., Nechaeva A. B. Iron preparations in human and veterinary medicine yesterday, today and tomorrow / A. N. Troshin, N. V. Kogdenko, A. B. Nechaeva // Nauchnyy zhurnal KubGAU [Scholarly journal of KubGAU], 2007. — № 28 (4). — P. 24—34.
4. Urazaev D. N. The main aspects and ways of pharmaceutical synthesis improvement of iron dextran preparations // D. N. Urazaev, A. A. Deltsov, A. Yu. Parasyuk / Agrarnaya nauka [Agricultural science]. — 2013. — № 8. — P. 24—25.

Дельцов Александр Александрович — кандидат биологических наук, доцент

Уразаев Дмитрий Николаевич — доктор ветеринарных наук, профессор

Deltsov Alexander Alexandrovich — Candidate of Biological Sciences, Associate Professor

Urazaev Dmitry Nikolaevich — Doctor of Veterinary Sciences, Professor

УДК 619:615.281.012

РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ДИОКСИДИНОМ

© 2017 Л. В. Ческидова, Г. А. Востроилова, Т. А. Панина

ГНУ Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Россельхозакадемии, Воронеж, Россия

E-mail: LVCheskidova@yandex.ru

Материал поступил в редакцию 22.10.2016 г.

Аннотация. Диоксидин обладает широким антимикробным спектром и активен в отношении полирезистентных штаммов бактерий. Однако побочные эффекты ограничивают его применение в ветеринарной практике. С целью снижения токсичности и повышения терапевтической эффективности разрабатываемых препаратов, была изучена антимикробная активность композиций диоксида с гентамицином и норфлоксацином. Антимикробную активность субстанций в различных комбинациях определяли путём сравнения с антимикробной активностью диоксида, норфлоксацина и гентамицина. Чувствительность микроорганизмов к композициям определяли стандартным методом серийных разведений. Совместное применение гентамицина и норфлоксацина с диоксидином в различных соотношениях позволило снизить минимальную бактериостатическую и бактерицидную концентрации разрабатываемых препаратов в отношении *Staphylococcus aureus* 209P и *Escherichia coli* 866. Так, антимикробная активность гентамицина в композиции № 10 в отношении стафилококков и эшерихий возросла в 2,1 раза, а диоксида — в 37,6 и 4,5 раза соответственно. Антимикробная активность норфлоксацина в композиции № 2 в отношении стафилококков и эшерихий возросла в 2,0 раза, а диоксида — в 13,0 и 14,4 раза соответственно. При этом минимальная бактерицидная концентрация всех изученных композиций всегда превышала бактериостатическую в среднем в 2 раза. На основании полученных результатов установлено, что комбинирование диоксида с гентамицином в соотношении 1, 5:2,5 и диоксида с норфлоксацином в соотношении 1, 5:3,0 (в мас. %) снижает минимальную бактериостатическую концентрацию в отношении *E. coli* и *Staph. aureus*, что свидетельствует о синергизме составляющих компонентов и является наиболее перспективным для дальнейших исследований.

Ключевые слова: диоксидин, норфлоксацин, гентамицин, антимикробная активность, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*.

Комплексная схема лечения воспалительных заболеваний половых органов сельскохозяйственных животных включает внутриматочное применение этиотропных лекарственных средств, которые должны быть безвредны для макроорганизма, высокоэффективны и не вызывать появление устойчивости у бактерий.

Одним из способов снижения токсичности антимикробных препаратов, увеличения и пролонгирования терапевтической эффективности, является их комбинированное применение. Благодаря взаимоусиливающему действию компонентов терапевтический эффект достигается меньшими дозами, что позволяет снизить токсичность субстанций и предотвратить появление лекарственной резистентности у микроорганизмов [3, 4, 5, 6].

Основные требования, предъявляемые при разработке комплексных препаратов: максимально вы-

раженное антибактериальное действие, равное синергическому эффекту субстанций; совместимость компонентов; низкая токсичность для животных; высокая эффективность и максимальное сокращение длительности курса терапии и сроков выведения из организма; стабильность лекарственной формы [7].

Так как, несмотря на длительное применение, микроорганизмы и в настоящее время проявляют чувствительность к хинолонам, для дальнейших исследований был взят диоксидин, который обладает широким антимикробным спектром и активен в отношении полирезистентных штаммов бактерий, в том числе, анаэробных. Механизм его бактерицидного действия обусловлен нарушением биосинтеза ДНК микробной клетки и развитием структурных изменений в нуклеотиде и цитоплазме даже при действии субингибирующих концен-