

DOI: 10.48612/sbornik-2023-1-58
УДК 619:616-091:615.9:599.32

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРЕПАРАТА ДОН-1 ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХРОНИЧЕСКОМ ТОКСИКОЗЕ

Басанкин Алексей Вадимович, канд. вет. наук
Семененко Марина Петровна, д-р вет. наук, доцент
ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»,
г. Краснодар, Российская Федерация

По результатам гистологического исследования внутренних органов и патоморфологической картины крыс при длительном воздействии на их организм препарата ДОН-1 в субтоксических дозах морфологических изменений в органах не установлено, что свидетельствует об отсутствии на них дополнительной нагрузки и хорошей переносимости препарата лабораторными животными.

Ключевые слова: препарат; хроническая токсичность; лабораторные крысы; гистологическое исследование

MORPHOFUNCTIONAL EVALUATION OF THE DRUG DON-1 IN EXPERIMENTAL CHRONIC TOXICOSIS

Basankin Alexey Vadimovich, PhD Vet. Sci.
Semenenko Marina Petrovna, Dr. Vet. Sci., Associate Professor
Krasnodar Research Centre for Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Krasnodar, Russian Federation

According to the results of the histological study of the internal organs and the pathomorphological picture of rats with prolonged exposure of the DON-1 drug in subtoxic doses, morphological changes in the organs were not determined, which indicates the absence of additional stress on them and the good tolerance of the drug by laboratory animals.

Key words: drug; chronic toxicity; laboratory rats; histological examination

Доклиническое изучение безопасности – сложная многоплановая процедура, включающая в себя комплекс исследований систем и органов на различных уровнях организации. Итоговые результаты таких экспериментов подвергаются перекрестному сопоставлению и признаются значимыми только при совпадении частных заключений по каждому фрагменту с обязательным учетом возможного влияния фармакологических эффектов, присущих изучаемому веществу [1].

Данные, получаемые в ходе клинико-лабораторных исследований, в частности гематологических, биохимических и патоморфологических, представляют особую ценность при составлении полной картины токсического действия препарата при его многократном введении, поскольку позволяют идентифицировать органы-мишени воздействия препарата, оценить степень и обратимость эффектов и, соответственно, спрогно-

зировать возможные нежелательные явления при клинических наблюдениях у людей. Поскольку совокупность полученных в вышеупомянутых исследованиях данных при корректной их интерпретации вносит существенный вклад в формирование соотношения «риск–польза» при обсуждении программы развития препарата, необходимо обеспечивать качество получаемых данных на всех этапах проведения испытаний [2, 4].

Патоморфологические исследования органов и тканей позволяют на клеточном уровне представить характер повреждений. В ходе системного анализа полученных данных возможно однозначно выявить системы организма, наиболее подверженные токсическому действию препарата, а также оценить степень воздействия и обратимость эффектов [3].

Методика исследований. Препарат ДОН-1 разработан в проблемной лаборатории Краснодарского политехнического института

и представляет собой жидкую композиционную смесь, состоящую из 2-бутонолида (критонолактоны) – 35 %, малеиновой и фумаровой кислот – 35 % и воды – 30 %.

Хроническая токсичность препарата проведена на трех группах лабораторных крыс (n=10) со средней массой тела $110 \pm 5,7$ г, отобранных рандомизированно с учетом возраста, пола и зоосоциальных аспектов (животные, проявляющие агрессию, демонстрирующие доминантное поведение или не обладающие коммуникационными признаками в эксперимент не включались).

Выбор доз препарата ДОН-1 для инициации токсикологических исследований в опытных группах основывался от числового показателя среднесмертельной дозы, полученной в остром эксперименте и составил $1/5$ и $1/10$ от LD₅₀, или 0,5 и 0,25 мл/кг массы тела. Образцы препарата применялись в нативном виде с последующим приготовлением лекарственной формы – болюсов, задаваемых грызунам индивидуально в утренние часы до основного кормления. Основу болюсов составляла овсяная мука (*farina avenica*). Для животных контрольной группы болюсы готовились без добавления в состав препарата ДОН-1. При этом осуществлялся обязательный контроль индивидуального потребления болюсов подопытными крысами, после чего через 1,5 часа всем животным скармливались корма основного рациона.

Макроскопическое и гистологическое исследование внутренних органов проводилось посмертно в конце эксперимента у пяти животных из каждой группы.

Результаты исследований и их обсуждение. Установлено, что 90-дневное пероральное применение лабораторным крысам образцов препарата ДОН-1 в изучаемых дозах не вызывает гибели, интоксикации организма и нарушений поведенческих реакций (общая слабость, адинамия, быстрая утомляемость, болевой синдром, жидкий стул, повышение температуры, судороги, изменение рефлексов не установлены) при 100 %-ной сохранности.

На 90 день исследования из эксперимента с соблюдением правил биоэтики (этаназия изофлураном (*Isoflurane*)) было выведено по пять крыс из каждой группы для патоморфологического и гистологического исследования. Посмертный патоморфологический анализ включал вскрытие, макроскопическое исследование, взвешивание внутренних органов с последующим отбором образцов для гистологического исследования.

Результаты морфометрического анализа органов крыс свидетельствуют об отсутствии статистически значимых отличий в относительных массах и массовых коэффициентов (МК) органов в сравнении с аналогичными показателями контрольных животных (таблица 1).

Таблица 1 – Масса внутренних органов белых крыс ($M \pm m$; n=5)

Орган	Группы					
	1 опытная		2 опытная		Контроль	
	относительная масса, г	МК, %	относительная масса, г	МК, %	относительная масса, г	МК, %
Сердце	$0,89 \pm 0,03$	0,50	$0,93 \pm 0,04$	0,53	$0,95 \pm 0,05$	0,51
Легкие с трахеей	$2,39 \pm 0,17$	1,35	$2,48 \pm 0,21$	1,40	$2,46 \pm 0,11$	1,33
Печень	$7,86 \pm 0,59$	4,43	$8,12 \pm 0,67$	4,59	$8,24 \pm 0,64$	4,47
Селезенка	$0,86 \pm 0,09$	0,49	$0,98 \pm 0,10$	0,55	$0,99 \pm 0,08$	0,54
Почки	$2,19 \pm 0,13$	1,24	$2,28 \pm 0,26$	1,29	$2,32 \pm 0,08$	1,26
Желудок	$2,31 \pm 0,37$	1,30	$2,47 \pm 0,51$	1,39	$2,45 \pm 0,21$	1,33

Макроскопическая оценка органов и тканей грызунов, обобщенная для всех групп исследованных животных, выявила следующее:

Телосложение крыс развито согласно возрасту и половой принадлежности, упитанность средняя, без отложения избыточной подкожной жировой клетчатки. Кожные по-

кровы не нарушены, поверхностные опухоли не визуализируются.

Ушные раковины целостные, конъюнктивы глаз светло-розового цвета, целостность не нарушена. Полость носа, слизистая оболочка ротовой полости и язык без патологических изменений, зубы сохранены, переломы и сколы отсутствуют, опухолевых перерожде-

ний и абсцессов не наблюдается. Осмотр шеи, груди, живота, подмышечных и паховых областей, наружных половых органов и естественных отверстий (анус, вульва у самок и мочеиспускательный канал у самцов) патологических изменений и новообразований не выявил.

При ревизии внутренних органов грудной и брюшной полостей анатомических нарушений не установлено, париетальный и висцеральный листки плевры и брюшины тонкие, блестящие, гладкие.

Легкие светло-розового цвета, без повреждений, абсцессов и спаечных процессов не выявлено. Перикард без патологических изменений, скопления жидкости не выявлено. Диафрагма не нарушена.

Сердце не увеличено, кровоизлияния отсутствуют, крупные магистральные сосуды без патологии, умеренно кровенаполнены.

Слизистая ротовой полости, пищевода, желудка и кишечника без патологии, светло-розового цвета. Тонкий отдел кишечника умеренно наполнен кормовыми массами, наличие аутолитических изменений не выявлено. Печень – красно-коричневого цвета, на разрезе без кровоизлияний и некротических очагов, капсула блестящего цвета, без нарушений и утолщения. Поджелудочная железа бело-розового цвета, без патологий. Селезенка в размере не увеличена, темно-бордового цвета, умеренно-плотной консистенции.

Почки – плотные, на разрезе выражен корковый и мозговой слои, капсула целостная, без повреждений и кровоизлияний. Мочеточники без нарушений, желтовато-

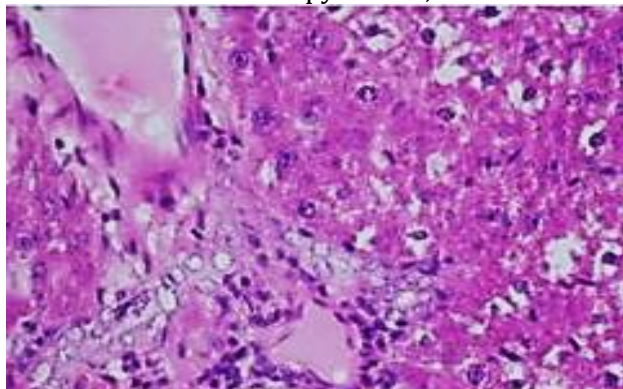


Рисунок 1 – Околоядерный перинуклеарный ореол в гепатоцитах печени, участки гидропической дистрофии

розового цвета, мочевого пузыря без патологий, слизистая розового цвета, кровоизлияний не выявлено. Просвет заполнен мочой светло-желтого цвета. Надпочечники без патологий.

При осмотре головного мозга кровоизлияний, признаков воспаления, гиперплазии, скопления жидкости в полостях черепа не выявлено.

Далее, образцы внутренних органов крыс были подвергнуты гистологическому исследованию. Установлено, что микроскопическая структура органов животных во всех группах существенных различий не имела. Однако в печени грызунов, получавших наиболее высокую тестируемую дозу препарата ДОН-1 (0,5 мл/кг) в гепатоцитах очагово обнаруживались перинуклеарные ореолы, цитоплазма которых в участках, прилегающих к ядерной оболочке, вследствие утраты тинкториальных свойств, выглядела пустой. Кроме этого в печени фиксировались участки гидропической дистрофии, а также имела место макрофагальная реакция, обнаруживаемая в виде отдельных узелков в цитоплазме клеток (рис. 1).

В корковом слое почек выявлялась незначительная пролиферация, а также определялись единичные макрофаги, отражающие спад макрофагальной активности (рис. 2), указывающей на то, что препарат ДОН-1, введенный в высокой дозе, поглощается макрофагами, которые еще какой-то период времени после окончания эксперимента, остаются его пассивными носителями.

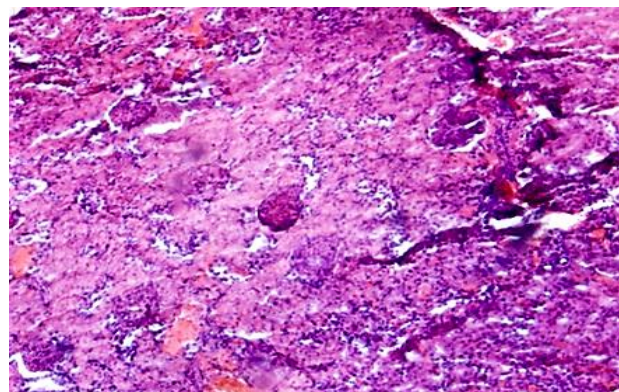


Рисунок 2 – Незначительные пролифераты в корковом слое почек

Окраска гематоксилин-эозином, увеличение 400х

Выводы. Сопоставление результатов гистологического исследования внутренних

органов и патоморфологической картины при вскрытии крыс опытных и контрольной групп указывает на то, что длительное воздействие препарата ДОН-1 в вышеуказанных дозах и экспозиции не вызывает морфологических изменений в изученных органах, существенно отличающихся от обнаруженных в контроле, что свидетельствует об отсутствии на них дополнительной нагрузки и хорошей переносимости препарата лабораторными животными.

Список литературы

1. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. М.: «Русский врач», 2003. – 154 с.
2. Колобов А. А. Доклинические исследования безопасности (острой и хронической ток-

сичности) потенциального лекарственного средства на основе пептидэргического нейро- и стресс-протектора / А. А. Колобов, М. П. Смирнова, Е. А. Кампе-Немм, В. М. Шпень, А. А. Вирцев и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 5. – С. 3.

3. Меньшикова Л. А. Особенности доклинических исследований инновационных лекарственных препаратов / Л. А. Меньшикова, И. Г. Печенкина, Н. С. Береза // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 1 (2). – С. 62–65.

4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А. Н. Миронова. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. – С. 13–51.

DOI: 10.48612/sbornik-2023-1-59
УДК 619:615.099; 619:615.9

К ВОПРОСУ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА КАРТИСИЛАН В РАМКАХ ОСТРОГО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Винокурова Диана Петровна¹, канд. вет. наук
Семененко Марина Петровна², д-р вет. наук, доцент
Сампиев Абдулмуталип Магаметович², д-р фарм. наук, профессор
¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет»,
г. Краснодар, Российская Федерация
ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»,
г. Краснодар, Российская Федерация

В статье представлены результаты оценки потенциальной опасности и величины токсических параметров нового препарата картисилан на организм белых крыс в остром токсикологическом эксперименте. Полученные результаты показывают, что препарат по ГОСТ 32644-2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность – метод определения класса острой токсичности» отнесен к 5 классу опасности; по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» – к 4 классу опасности.

Ключевые слова: препарат; доклинические исследования; острая токсичность; лабораторные крысы

TO THE QUESTION OF SAFETY OF THE DRUG CARTISILAN IN THE FRAMEWORK OF ACUTE TOXICOLOGICAL EXPERIMENT

Vinokurova Diana Petrovna¹, PhD Vet. Sci.
Semenenko Marina Petrovna², Dr. Vet. Sci., Associate Professor
Sampiev Abdulmutalip Magametovich², Dr. Pharm. Sci., Professor
¹Kuban State Agrarian University, Krasnodar, Russian Federation
²Krasnodar Research Centre for Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Krasnodar, Russian Federation