ISSN 2072-2419

№ 1

Международный вестник ветеринарии

INTERNATIONAL BULLETIN OF VETERINARY MEDICINE

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ- 2015

www.gavm.spb.ru

Международный вестник ветеринарии 1.2015

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 13.01.2016
Подписано к печати 13.01.2016
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 03/14/2014
Signed for printing 14/03/2014
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: Варшавский университет естественных наук - занимает первое место в рейтинге вузов естественных наук и входит в десятку лучших государственных университетов Польши. Истоки университета восходят к 1816 году, с созданием Института Агрономии в Marymont, первого сельскохозяйственного вуза в Польше и только четвертого в Европе. Британский журнал «Таймс» включил университет в число 200 лучших университетов мира.

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

Опыт, проблемы, перспективы

- Применение препарата «Эльвита» при воспалительных и опухолевых процессах у животных. ***Кондаков С.Э., Кузьмин В.А., Фогель Л.С., Нуднов Д.А., Волкова Е.А., Полазюк С.В.*** **7**

Терапия

- Этиология, распространение и экономический ущерб при заболеваниях печени у коров. ***Кириллов А.А.., Юшманов П.Н., Батраков А.Я.*** **12**

Хирургия

- Диагностика и лечение эндогенных увеитов передней камеры глаза у собак. ***Усольцева И.Б., Стекольников А.А.*** **18**

Акушерство, гинекология

- Современный способ профилактики гипокальциемии высокопродуктивных коров в послеотельный период. ***Корочкина Е.А., Племяшов К.В., Виденин В.Н.*** **21**

Фармакология, токсикология, фармация

- Влияние препарата «Мастинол» на иммунологический статус лактирующих коров. ***Барышев В.А., Соколов В.Д., Племяшов К.В.*** **25**
- Определение остаточных количеств мирамистина в молоке и тканях коров с маститом и эндометритом. ***Крутяков Ю.А., Кузьмин В.А., Лунегов А.М., Савенков К.С., Полякова О.Р. Нуднов Д.А.*** **29**
- Токсикологическая оценка комплексного антибактериального препарата Ципровентор. ***Енгашев С.В., Филимонов Д.Н., Павленко Г.И.*** **34**
- Эффективность антиоксидантного препарата Эмидонол при болезнях кошек и собак. ***Енгашев С.В., Новак М.Д., Мазитова О. Ю.*** **40**

Зоогигиена, Санитария, Кормление

- Влияние цеолитсодержащей добавки на яичную продуктивность и инкубационные свойства яиц. *Жилочкина Т.И.* **44**
- Формирование состава воды, используемой для поения животных в северо-восточной биогеохимической зоне Украины. ***Соколюк В.М.*** **50**

Биохимия, анатомия, физиология

- Клеточный состав периферической крови каспийского тюленя (Phocacaspica, Gmelin, 1788). ***Володина В.В., Грушко М.П , Федорова Н.Н.*** **57**
- Влияние сухого солевого аэрозоля на функциональную активность нейтрофилов лошадей при хронических обструктивных болезнях легких. ***Романова О.В., Кряч-ко О.В., Червинская А.В.*** **61**
- Изучение сорбционных свойств полисахаридов растительного происхождения. ***Красочко П.А., Капуцкий Ф.Н., Красочко П.П., Зубец О.В., Аладьева Т.А.*** **65**

Экспериментальная фармакология

- Приобретение лабораторных животных: как выбрать питомник, исходя из российских реалий. Сообщение 2. Требования к поставщикам. ***Фатеева Е.И.*** **70**
- Выбор оптимального метода индукции острой патологии печени у крыс. ***Селезнева А.И., Столащук Н.В., Макарова М.Н.*** **75**
- Габапентин устраняет проявления депрессивноподобного поведения, индуцированные снижением уровня половых гормонов на фоне овариэктомии у крыс. ***Шекунова Е.В., Белозерцева И.В.*** **84**
- Комплексная оценка степени развития патологии при моделировании адъювант-индуцированного артрита у крыс. ***Кашкин В.А., Шекунова Е.В., Мужикян А.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г.*** **92**
- Гармонизация исследований по проведению острой токсичности в соответствии с российскими и зарубежными требованиями. ***Авдеева О.И., Макаренко И.Е., Макарова М.Н., Шекунова Е.В., Кашкин В.А., Макаров В.Г.*** **103**

CONTENTS

Experience, problems, perspectives

- *Use of the drug "ELVITA" in inflammatory and the tumor process animals. S. Kondakov, V. Kuzmin, L. Fogel, D. Nudnov, E. Volkova, S. Palazyuk.* **7**

Therapy

- *Etiology, prevalence and economic damage at liver disease in cows. A. Kirillov, P. Jushmanov, A. Batrakov.* **12**

Surgery

- *Diagnosis and treatment of endogenous uveitis anterior chamber dogs. I. Usoltseva, A. Stekolnikov.* **18**
- *New method of hypocalcemia' prevention of high-productive cows in postpartum period. E. Korochkina, K. Plemyashov, V. Videnin.* **21**

Pharmacology, toxicology, pharmacy

- *Effect of preparation "MASTINOL" the immunological status of lactating cows. V. Baryshev, V. Sokolov, K. Plemyshov.* **25**
- *Determination of residues of miramistina in milk and tissues of cows with mastitis and endometritis. V. Kuzmin, A. Lunegov, A. Kudryavtseva, K. Savenkov, D. Nudnov, Yu. Krutyakov.* **29**
- *Toxicological assessment of a complex antibacterial preparation Tsiproventor. S. Engashev, D. Filimonov, G. Pavlenko.* **34**
- *Clinical study of efficiency of a preparation Emidonol. S. Engashev, E. Daugalieva, M. Novak.* **40**

Zoohygiene, Sanitation, Feeding

- *The influence of zeolite supplements on egg production and hatching properties of eggs. T. Zhilochkina.* **44**
- *Formation of water used for watering the animals in the northeastern biogeochemical zone of Ukraine. V. Sokolyuk.* **50**

Biochemistry, anatomy, physiology

- *Cell composition of peripheral blood of the Caspian seal (Phocacaspica, Gmelin, 1788). V. Volodina., M. Grushko, N. Fedorova.* **57**
- *The influence of dry salt aerosol on the functional activity of horses neutrophils in chronic obstructive pulmonary diseases. O. Romanova, O. Kriachko, A. Chervinskaya.* **61**
- *Studying of sorption properties of polysaccharides of the phytogenesis. P. Krasochko, F.Kaputsky, P. Krasochko, O. Zubets, T. Aladyeva.* **65**

Experimental pharmacology

- *Purchase of laboratory animals. How can you choose a breeding center in Russia. Information 2. The requirements to suppliers. E. Fateeva* **70**
- *Selecting optimal method by induction of acute experimental liver pathology in rats. A. Selezneva, N. Stolashuk, M. Makarova.* **75**
- *Gabapentine restores social deficit induced by ovariectomy in female rats. E. Shekunova, I. Belozertseva.* **84**
- *Estimation of desease severity in the model of adjuvfnt-induced arthritis. V. Kashkin, E. Shekunova, A. Muzikjan, M. Makarova, V. Makarov.* **92**
- *Harmonization studies of the acute toxicity in accordance with Russian and international requirements. O. Avdeeva, I. Makarenko, M. Makarova, E. Shekunova, V. Kashkin, V. Makarov.* **103**

activated protein kinase, in rat adjuvant-induced arthritis // Arthritis Rheum. -2000. – Vol.43. -P.175-183.
13. Hegen M., Sun L., Uozumi N., et al. Cytosolic phospholipase A2alpha-deficient mice are resistant to collagen-induced arthritis // J. Exp. Med. -2003.-Vol.197. –P.1297-1302.
14. Chang T.K., Huang C.H., Huang C.H., et al. The influence of long-term treadmill exercise on bone mass and articular cartilage in ovariectomized rats // BMC Musculoskelet Disord. -2010. –Vol.11. –P. 185.
15. Mankin H.J., Dorfman H., Lippiello L., Zarins A.: Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data // J. Bone. Joint. Surg. Am. -1971. – Vol.53. –P.523-537.
16. Ainooson G.K., Owusu G., Woode E., et al. Trichilia monadelpha bark extracts inhibit carrageenan-induced foot-oedema in the 7-day old chick and the oedema associated with adjuvant-induced arthritis in rats // Afr. J. Tradit. Complement Altern. Med. -2012. – Vol9. –P.8-16.

УДК: 615.032

ГАРМОНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ В СООТВЕТСТВИИ С РОССИЙСКИМИ И ЗАРУБЕЖНЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ

Авдеева О.И. – ведущий научный сотрудник, к.фарм.н., Макаренко И.Е. – младший научный сотрудник, Макарова М.Н. – д.м.н., Шекунова Е.В. – старший научный сотрудник, к.б.н., Кашкин В.А. – старший научный сотрудник, к.б.н., Макаров В.Г.– д.м.н., профессор, Институт экспериментальной фармакологии

РЕФЕРАТ

Исследование токсикологических аспектов лекарственных средств (ЛС) является одной из основных целей проведения доклинических исследований. Главным результатом данных исследований является доказательство безопасности применения ЛС для проведения клинических исследований. В последнее время происходит активная интеграция требований министерства здравоохранения РФ с нормами, предложенными Организацией экономического сотрудничества и развития (OECD). В связи с этим, важным представляется проведения исследований в соответствии с международными нормами, но тем не менее не противоречащим Российскому законодательству. В данной статье рассмотрены основные проблемы, возникающие при проведении острой токсичности, приведены некоторые алгоритмы их решения.

Ключевые слова: классификация токсичности веществ; летальная доза; безопасность; доклинические исследования; классификация по К.К.Сидорову.

ВВЕДЕНИЕ

Доклинические токсикологические исследования направлены на выявление и оценку выраженности токсических эффектов, возникающих при взаимодействии фармакологического вещества с организмом лабораторных животных. Согласно Федеральному закону от 12 апреля

2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» они являются неотъемлемой частью доклинических исследований, направленных на получение доказательств безопасности лекарственных средств (ЛС). Конечной целью доклинических токсикологических исследований является получение данных, достаточных для определения возможности и риска проведения клинических исследований (КИ) ЛС.

Острая токсичность — токсикометрическая характеристика фармакологического вещества или лекарственного средства, выражающая его способность вызывать гибель животных при однократном введении или при введении через короткие (не более 6 ч) интервалы времени в течение суток [1]. Дозы для введения не должны превышать предельно максимальные для данного вида животных [2].

Целью изучения острой токсичности является определение переносимых, токсических и летальных доз фармакологического вещества и причин наступления гибели животных с анализом клинической картины интоксикации.

Объем исследования острой токсичности:

- Летальность
- Клиническая картина интоксикации
- Динамика массы тела
- Оценка поведенческих реакций
- Макроскопическое исследование внутренних органов с оценкой их массовых коэффициентов
- Микроскопическое исследование (при недостаточности макроскопических исследований для однозначного выявления органа-мишени)

Основные классификации

По результатам изучения острой токсичности лекарственное средство или фармакологическая субстанция должны быть отнесены к определенному классу (категории) токсичности.

На сегодняшний день широко используются несколько классификаций.

1.Классификация Globally Harmonised hazard classification and compatible labelling System (GHS) [3]:

- $ЛД_{50}$ в/ж до 5 мг/кг – категория 1,
- $ЛД_{50}$ в/ж до 50 мг/кг – категория 2,
- $ЛД_{50}$ в/ж до 300 мг/кг – категория 3,
- $ЛД_{50}$ в/ж до 2000 мг/кг – категория 4,
- $ЛД_{50}$ в/ж до 5000 мг/кг – категория 5.

2. Hodge и Sterner [4].
3. Классификация по К.К.Сидорову [5].
4. ГОСТ 12.1.007-76 [6].

В целом различия между классификациями, при пероральном введении ЛС не столь велики, и во многом перекликаются (рис. 1).

Существует ряд вариантов изучения

Таблица 1

Классы токсичности по Hodge и Sterner (1943)

Класс токсичности	Используемый термин	Путь введения			Вероятная летальная доза для человека
		В/ж LD_{50} (крыса) мг/кг	Ингаляция LC_{50} (экспозиция крыс 4 часа) ppm	Накожное нанесение LD_{50} (кролик) мг/кг	
1	Чрезвычайно токсично	<1	<10	<5	Следы, 1 гран (0,07 г)
2	Высокотоксично	1-50	10-100	5-43	4 мл
3	Умеренно токсично	50-500	100-1000	44-340	30 мл
4	Малотоксично	500-5000	1000-10000	350-2810	600 мл
5	Практически нетоксично	5000-15000	10000-100000	2820-22590	1 л
6	Относительно безвредно	>15000	>100000	>22600	>1 литра

Таблица 2

Классы токсичности по Сидорову К.К. (1977)

Класс токсичности	Степень токсичности	Средняя смертельная доза (мг/кг) при введении:	
		под кожу	в брюшную полость
1	Чрезвычайно токсично	<= 0,3	<= 0,2
2	Высокотоксично	0,4 - 15	0,3 - 10,0
3	Умеренно токсично	16 - 150	11 - 100
4	Малотоксично	151 - 1500	101 - 1000
5	Практически нетоксично	1501 - 4500	1001 - 3000
6	Относительно безвредно	> 4500	> 3000

Таблица 3

Классы опасности по ГОСТ 12.1.007-76

Показатели	Класс опасности			
	Чрезвычайно опасные	Высоко опасные	Умеренно опасные	Малоопасные
$ЛД_{50}$ внутрижелудочно, мг/кг	<15	15-150	151-5000	>5000
$ЛД_{50}$ в подкожно, мг/кг	8	>8-80	>80-2000	>2000
$ЛД_{50}$ внутрибрюшинно, мг/кг	4	>4-40	>40-1250	>2500
$ЛД_{50}$ внутривенно, мг/кг	2	>2-20	>20-700	>700

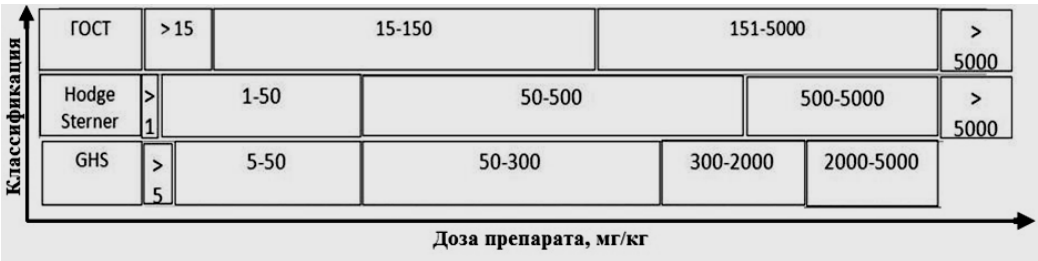

Рис. 1. Обобщенная схема классификации токсичности ЛС

острой токсичности, согласно отечественным и зарубежным нормативным документам. Но независимо от того, какой дизайн исследования будет выбран, основанием для выбора экспериментальных доз являются:

- литературные данные о летальных дозах ЛС,
- литературные данные о летальных дозах структурных аналогов ЛС,
- прогноз о токсичности на основании химической структуры вещества.

Схема изучения предполагает оценку токсичности ЛС по наблюдению за животными на протяжении 14 суток после введения. Оценку массы тела в динамике, оценку массовых коэффициентов органов.

При регистрации сроков развития интоксикации оценивают первые 30 мин после введения препарата (или последней дозы дробного введения), затем ежечасно в течение 4 часов, затем через 24 часа.

Критериями являются: поведение, реакция на раздражители, состояние кожных покровов, слизистых оболочек, выделения: из глаз/из носа/из анального отверстия/из уретры, тонус мускулатуры, нарушение координации движений, одышка; смерть.

Клинический осмотр животных проводят на 1, 2, 7 и 14 дни, кроме случаев,

когда они должны быть удалены из группы и гуманно эвтаназированы или найдены мертвыми.

Выполняют подробный осмотр животного в клетке содержания, в руках и на открытой площадке. Отмечают проявление и выраженность, где приемлемо, признаков интоксикации.

Критериями являются: поведение, реакция на раздражители, упитанность, тонус мускулатуры, состояние шерсти, кожных покровов, их тургор, цвет, целостность, пальпируемые образования, состояние слизистых оболочек, глаз, носовой и ротовой полости. Также оценивают положение тела в пространстве, нарушение координации движения, тип дыхания, дефекация, и мочеиспускание.

Примеры

Изучение острой токсичности для токсичных веществ согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012).

Данное исследование направленно на изучение токсичности соединений, которые заведомо, на основании имеющихся данных, не могут быть отнесены к группе нетоксичных или малотоксичных веществ ($ЛД_{50}$ (внутрижелудочно (в/ж)) < 2000 мг/кг).

Полученные результаты должны адекватно обеспечить возможность вычисления $ЛД_{50}$, что предполагает наличие среди изучаемых групп одной группы со 100% леталь-ностью и одной, в которой гибель животных отсутствует.

К достоинствам данного метода можно отнести пригодность для любого пути введения, количество животных в группах достаточно для статистической обработки данных.

К недостаткам метода следует отнести большой расход животных, как следствие, высокая стоимость исследования.

Результат ($ЛД_{50}$) рассчитывается методом пробит-анализа.

Изучение острой токсичности для токсичных веществ методом up/down (вверх/вниз) на основании OECD 425

Исследование основано на 425 Руководстве по изучению острой токсичности при внутрижелудочном введении – на основании процедуры вверх/вниз [7]. Использование данного подхода позволяет классифицировать химические субстанции на основании международной гармонизированной системы классификации опасности OECD.

Вариант 1. ЛД50 известна (рис.1.).

Коэффициент 3,2 - является половинным логарифмом от предыдущей дозы и также необходим для построения дозозависимых кривых и вычисления $ЛД_{50}$.

Как правило, при такой схеме эксперимента количество животных в эксперименте составит 6 самцов и 6 самок (т.е. если $ЛД_{50}$ по литературным данным совпадет с экспериментальным значением). Результат рассчитывается методом максимальной вероятности.

Вариант 2. $ЛД_{50}$ неизвестна, вещество считается высокотоксичным (рис.2).

Используя фактор прогрессии по умолчанию, дозы отбирают из последовательности 1.75, 5.5, 17.5, 55, 175, 550, 2000 (или 1.75, 5.5, 17.5, 55, 175, 550, 1750, 5000 для конкретных нормативных потребностей). Результат рассчитывается методом максимальной вероятности.

Изучение острой токсичности для нетоксичных веществ (на основании OECD 420)

Данное исследование направленно на изучение токсичности соединений, которые заведомо, на основании имеющихся данных, могут быть отнесены к группе нетоксичных или малотоксичных веществ. Исследование основано на 420 Руководстве по изучению острой токсичности при внутрижелудочном введении – на основании процедуры фиксированной дозы [8,9].

Вариант 1. Экспериментатор располагает достоверной информацией о том, что

Рис.1. Схема при известном $ЛД_{50}$

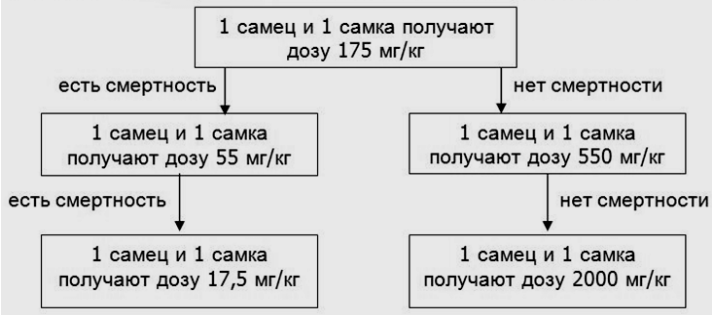

Рис. 2. Схема при неизвестном $ЛД_{50}$ и токсичном веществе

Рис. 3. Схема если экспериментатор располагает достоверной информацией о том, что исследуемое вещество нетоксично

исследуемое вещество нетоксично (рис. 3.)

Вариант 2. На основании имеющихся данных вещества могут быть отнесены к группе малотоксичных веществ: 2000 мг/кг < $ЛД_{50}$ < 5000 мг/кг

В исключительных случаях, когда это действительно необходимо, может быть протестирована доза 5000 мг/кг. Следуя гуманным принципам обращения с животными, тестирование дозы 5000 мг/кг следует избегать и тестирование проводить только тогда, когда полученные данные действительно внесут существенный вклад в изучение безопасности данного вещества (для людей, животных, окружающей среды).

1. Предварительное исследование – выбор стартовой дозы.

Вариант 3. Максимальная доза ограничена предельными объемами для введения

Исследование направленно на изучение сравнительной токсичности лекарственных форм, применение которых заведомо не позволит достичь максимальных доз, приемлемых для изучения острой токсичности.

1. Предварительное исследование – выбор оптимальной стартовой дозы. Критерий выбора – умеренная картина интоксикации (рис. 4.).

Таким образом, основным отличием изучения острой токсичности ЛС по OECD планам исследования является бережное отношение к лабораторным животным, использование их только в минимальных количествах, необходимых для оценки действия препарата.

Еще одним важным отличием является использование интервала между введениями *различных* доз, обусловленное характером течения интоксикации. Введение следующей дозы следует начинать только в том случае, если есть уверенность в том, что все животные на текущей дозе выживут. Рекомендуется интервал в 3-4 дня между тестированиями, что также обеспечивает экономное расходование лабораторных животных.

ЗАКЛЮЧЕИИЕ

Таким образом, руководствуясь биоэтическими принципами обращения с

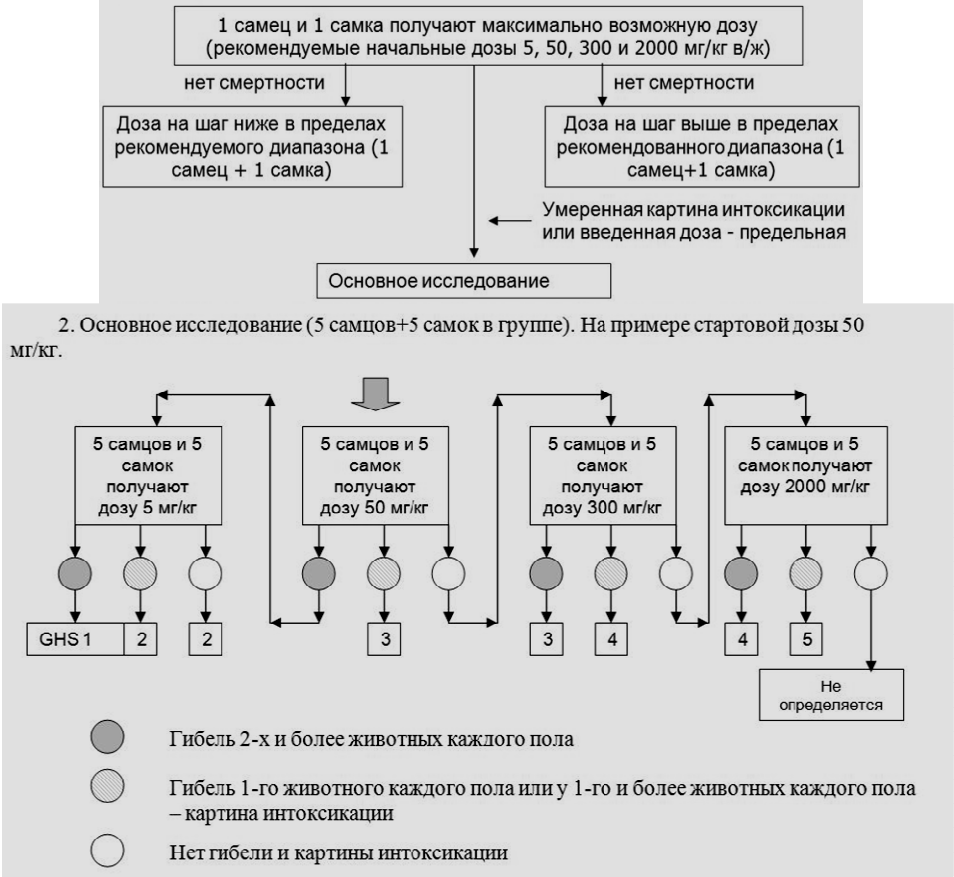

Рис. 4. Схема предварительного исследования – выбор оптимальной стартовой дозы. Критерий выбора – умеренная картина интоксикации

лабораторными животными, целесообразно использовать различные методы изучения острой токсичности, не уступающие друг другу по информативности. Выбор метода зависит от имеющихся данных о лекарственном веществе.

Harmonization studies of the acute toxicity in accordance with Russian and international requirements

O. Avdeeva, I. Makarenko, M. Makarova, E. Shekunova, V. Kashkin, V. Makarov.

ABSTRACT

The toxicological aspects study of a medicines is one of the main objectives of the preclinical trial. The main result of this research is to prove the safety of drugs for clinical trials. There is an active integration requirements Ministry of Health of the Russian Federation with the standards proposed by the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). In this regard, important to conduct research in accordance with international standards, but nevertheless do not contradict the Russian law. This article describes the main issues arising in the course of acute toxicity, are some algorithms for their solution.

Key words: classification of toxic substances, lethal dose, security, preclinical studies, GHS, Hodge and Sterner.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – М.: Гриф и К. -2012. – 944с.
2. Макаренко И.Е., Авдеева О.И., Ванатиев Г.В., Рыбакова А.В. Ходьдко С.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Возможные пути и объемы введения лекарственных средств лабораторным животным // Международный вестник ветеринарии. -2013. -№3. –С. 78-84.
3. Globally Harmonised System of classification and labelling of chemicals (GHS) Fifth revised edition. United Nations. New York and Geneva. -2013. -P.530.
4. Hodge H.C., Gosselin R.E., Smith R.P., Gleason M.N. Clinical Toxicology of Commercial Products // Acute Poisoning. 4th ed., Williams & Wilkins, Baltimore. -1975. -P.427.
5. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии: справочник.- М. -1977.- 240 с.
6. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.
7. OECD (2008) Guideline for testing of chemicals. Acute Oral Toxicity – Up-and-Down-Procedure (UDP) No 425.
8. OECD (2001) Guideline for testing of chemicals. Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure No 420.
9. Guidance Document on Acute Oral Toxicity No 24: Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment / OECD. Paris, № 24. 2001. 24 p.