



ISSN 2072-2419

№ 2

Международный Вестник Ветеринарии

INTERNATIONAL BULLETIN
OF VETERINARY MEDICINE



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ - 2014

www.gavm.spb.ru

Международный ВЕСТНИК ВЕТЕРИНАРИИ

2.2014

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. Зеленецкий, 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 18.01.2016

Подписано к печати 18.01.2016

Формат 70×100 1/16.

Бумага глянецовая № 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. Yatusевич - 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. Plemyshev - 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: Цюрихский университет (UZH) — крупнейший университет Швейцарии, в котором в настоящее время обучается более 26 000 студентов. История UZH берет свое начало с 1525 года, что позволяет ему входить в группу "старейших университетов" Швейцарии. UZH представляет собой классический исследовательский университет. Сейчас в UZH действуют 7 факультетов один из которых ветеринарный. UZH занимает высокие места в уважаемых международных рейтингах.

ПОЗДРАВЛЯЕМ УЧАСТНИКОВ III-ГО МЕЖДУНАРОДНОГО КОНГРЕССА ВЕТЕРИНАРНЫХ ФАРМАКОЛОГОВ И ТОКСИКОЛОГОВ!

НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЖУРНАЛ

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

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

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

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

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Мнение авторов и редакции по отдельным вопросам может не совпадать.

Плата с аспирантов за публикацию рукописи не взимается.

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

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

RESEARCH AND PRODUCTION JOURNAL

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Инфекционные болезни	• Роль бактерий рода <i>Klebsiella</i> при ассоциативных инфекциях коров и телят в условиях промышленного комплекса. <i>Смирнова Л.И., Забровская А.В., Приходько Е.И., Ярикова В.Э., Гегирова Д.М.</i> 7
	• Биологические свойства микроорганизмов вида <i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> , изолированных из молока коров при мастите. <i>Смирнова Л.И., Забровская А.В., Егорова С.А., Приходько Е.И., Ярикова В.Э., Гегирова Д.М.</i> 12
	• Биологические свойства изолятов возбудителей бактериальных болезней КРС. <i>Кострова Е.С., Прунтова О. В., Горюшева Н.В., Шадрова Н. Б.</i> 17
Фармакология, токсикология, фармация	• Фармакокоррекция боли при повреждениях. <i>Соколов В.Д., Фисенков Н.Н.</i> 21
	• Влияние премикса на иммунологическую реактивность поросят. <i>Скалкина О.А., Андреева Н.Л.</i> 26
Зоогигиена, Санитария, Кормление	• Низкопентозановое зерно ржи – ценный концентрированный корм для животных. <i>Лунегова И.В., Кобылянский В.Д., Солодухина О.В.</i> 30
	• Определение бактерицидной активности препарата «Биомицин». <i>Шкромда О.И.</i> 37
	• Показатели биологической безопасности питьевой воды на заболеваемость животных. <i>Соколюк В.М.</i> 41
Биохимия, анатомия, физиология	• Состояние белкового обмена и естественной резистентности поросят первого месяца жизни. <i>Паникар И.И.</i> 45
	• Гистотопография и плотность расположения эндокриноцитов в эпителии кишечника взрослых гусей. <i>Куц Н. Н.</i> 52
	• Патоморфология пневмонии у поросят при сальмонеллёзе, вызванном <i>Salmonella typhi suis</i> и <i>Salmonella typhimurium</i> . <i>Лаковников Е.А., Жданова Ю.А.</i> 56
	• Антиагрегационный контроль сосудистой стенки над тромбоцитами у новорожденных телят. <i>Медведев И.Н., Нагорная О.В., Завалишина С.Ю.</i> 59
	• Позвоночная артерия как один из путей кровоснабжения головного и спинного мозга у таксы. <i>Прусаков А.В., Верунен С.В.</i> 63
	• Влияние биологически активных веществ на показатели неспецифической резистентности у коров. <i>Зоткин Г.В., Косорлукова З.Я, Яшин И.В., Блохин П.И.</i> 67
	• Обзор систем индивидуально вентилируемых клеток, производства компании AllenTown, США. <i>Таращенко Д., Ковалева М.</i> 72
Экспериментальная фармакология	• Влияние типа клеток для содержания на поведение крыс с хронической нейропатической болью. <i>Белозерцева И.В., Шекунова Е.В.</i> 77
	• Методы рандомизации животных в эксперименте. <i>Селезнева А.И., Макарова М.Н., Рыбакова А.В.</i> 84
	• Токсикологические исследования: оборудование для оценки повреждения нервной системы. <i>Воронцова О.Н., Воронцов Д.Д., Бондаренко Н.А.</i> 90
	• Общие принципы анестезии и анальгезии лабораторных животных. <i>Фатеева Е.И., Чернов А.С, Телегин Г.Б.</i> 97
	• Особенности гистологической обработки органов и тканей лабораторных животных. <i>Мужикян А.А., Макарова М.Н., Гуцун Я.А.</i> 103
	• Применение бактериальных тест-систем для оценки потенциального мутагенного эффекта новых фармацевтических соединений. <i>Ацапкина А.А, Крышень К.Л.-, Макарова М.Н., Макаров В.Г.</i> 109

CONTENTS

Infectious diseases	<ul style="list-style-type: none"> • <i>The role of bacteria Klebsiella when associated infections cows and calves in the conditions of an industrial complex.</i> L. Smirnova, A. Zabrovskaya, E. Prikhodko, V. Yarikova, D. Gegirova. 7 • <i>Biological properties of microorganisms species of Klebsiella pneumoniae subsp.pneumoniae isolated from milk cows mastitis.</i> L. Smirnova, A. Zabrovskaya, S. Egorova, E. Prikhodko, V. Yarikova, D. Gegirova. 12 • <i>Species diversity of bovine bacterial disease agents.</i> Y. Kostrova, O. Pruntova, N. Goryusheva, N. Shadrova. 17
Pharmacology, toxicology, pharmacy Zoohygiene, Sanitation, Feeding	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pain stress and wound healing.</i> V. Sokolov, N. Fisenkov. 21 • <i>Primex influence on the immune status of piglets.</i> O. Skalkina, N. Andreeva. 26 • <i>Rye with low pentose - valuable concentrated feed for animal.</i> I. Lunegova, V. Kobylanskii, O. Soloduhina. 30 • <i>Definition bactericidal activity preparation "Biotsydin".</i> O. Shkromada. 37 • <i>The indexes of drinking water biological safety and morbidity in animals.</i> V. Sokoluk. 41
Biochemistry, anatomy, physiology	<ul style="list-style-type: none"> • <i>State of proteometabolism and natural rezistentnosti of piglings of the first month of life.</i> I. Panikar. 45 • <i>Histotopography and density of distribution of the endocrine cells in gut epithelium of adult geese.</i> N. Kushch. 52 • <i>Pathomorphology pneumonia of piglets in salmonellosis caused by Salmonella typhi suis and Salmonella typhimurium.</i> E. Lakovnikov, Y. Zhdanova. 56 • <i>Antiaggregation controls vascular wall on platelet in neonatal calves.</i> I. Medvedev, O. Nagornaya, S. Zavalishina. 59 • <i>Vertebral artery, an alternative way of blood supply of the brain and spinal cord dachshund.</i> A. Prusakov., S. Verunen. 63 • <i>The effect of biologically active substances on indices of nonspecific resistance of cows.</i> G. Zotkin, Z. Kosorlukova, I. Yashin, P. Blokhin. 67
Experimental pharmacology	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Review of individual ventilated cell production company Allentown, US.D.</i> Trashchenko, M. Kovaleva. 72 • <i>Effect of laboratory cage type on behavior of rats with neuropathic pain.</i> I. Belozertseva, E. Shekunova. 77 • <i>Randomization of experimental animals.</i> A. Selezneva, M. Makarova, A. Rybakova. 84 • <i>Acute toxicity: equipment to study effects on the nervous system.</i> O. Vorontsova, D. Vorontsov, N. Bondarenko. 90 • <i>Guidelines for laboratory animals anesthesia and analgesia.</i> E. Fateeva, A. Chernov, G. Telegin. 97 • <i>Features histological processing of organs and tissues of laboratory animals.</i> A. Muzhikyan, M. Makarova, Y. Gushin. 103 • <i>Bacterial test systems to evaluate the potential mutagenic effect of new drugs.</i> A. Atsapkina, K. Kryshen, M. Makarova, V. Makarov. 109

6. Latendresse J.R., Warbritton A.R and all. Fixation of testes and eyes using a modified Davidson's fluid: comparison with Bouin's fluid and conventional Davidson's fluid. // Toxicol. Pathol. -2002. -Vol.30. -P. 524-

533.

7. René J. Buesa Maxim Peshkov V. Histology without xylene. // Annals of Diagnostic Pathology. - 2009. -Vol.13. -P. 246-256.

УДК: 615.038

ПРИМЕНЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ТЕСТ-СИСТЕМ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО МУТАГЕННОГО ЭФФЕКТА НОВЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Ацапкина А.А. - младший научный сотрудник, Крышень К.Л. - младший научный сотрудник, Макарова М.Н. - д.м.н., профессор, Макаров В.Г. - д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский институт фармации



РЕФЕРАТ

Анализ генетической токсичности позволяет выявить вещества, обладающие способностью повреждать ДНК и/или хромосомы клеток. Подобные повреждения могут приводить к мутациям и увеличению риска появления рака и врожденных дефектов. Исследования генетической токсичности и мутагенности являются необходимыми при оценке опасности фармакологических средств. Важную роль в выявлении и оценке веществ повреждающих ДНК играют исследования с использованием бактериальных тест-систем, в виду их простой реализации, быстроты, широкого применения, высокой чувствительностью и хорошей воспроизводимости. Открытие Б. Эймсом и коллегами в 1970 году микросомального мутагенного теста положило начало развитию генотоксических исследований на бактериальных тест-системах, которые по-прежнему являются актуальным предметом исследования. Основным принципом теста является реверсия микроорганизмов под действием потенциальных мутагенов и переход из ауксотрофного состояния (отсутствие роста на безгистидиновой среде) к прототрофности. Крайне важным аспектом генотоксических исследований является биоактивация тестируемых соединений. Наиболее широко применяется внеклеточная метаболическая активация путем добавления в систему гомогената печени крыс. Таким образом, рациональный подход к применению бактериальных тест-штаммов привел к созданию специфичного и чувствительного инструмента для быстрого, надежного и экономически выгодного анализа в генотоксикологии, что играет большое значение при оценке рисков фармакологических веществ.

Ключевые слова: лекарственный мутагенез, бактериальные тест-системы, генотоксичность, мутагенность.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственный мутагенез является одним из аспектов проблемы генетических последствий химического мутагене-

за [Рапопорт И.А., 1970; Бочков Н.П., 1997; Дубинин Н.П., 1999]. В условиях интенсивного развития фармацевтической промышленности каждый человек

становится объектом воздействия лекарственных препаратов [4]. Здоровье будущего поколения людей в значительной степени зависит от того, какой генетический груз они накопили в виде мутаций. Мутагенность основной прогностический признак канцерогенной активности ксенобиотиков. Поражение генома человека ведет к появлению различных патологий: злокачественным новообразованиям, спонтанным абортam, множественным порокам развития у детей, преждевременному старению и многим другим [Бочков Н.П., 1992].

Химические агенты способны индуцировать любую из трех общих мутаций: генные, хромосомные и геномные. Универсального метода обнаружения всех типов мутаций в настоящее время не существует. Оценка риска возникновения мутаций не может быть проведена непосредственно на человеке, поэтому были разработаны методы регистрации генотоксических эффектов ксенобиотиков [Абилев С.К., 2012].

Методы генетической токсикологии позволяют выявить мутации генетического материала всех типов. Анализы измерения генетических мутаций позволят определить дополнение, замену или потерю нуклеотидов в гене. Анализы хромосомных мутаций определяют нарушения или хромосомную перестановку одной или нескольких хромосом. Анализы геномных мутаций определяют изменение числа хромосом (анэуплодия).

Методы оценки изменений генетического материала постоянно совершенствуются в сторону быстроты выполнения, снижения стоимости исследования с сохранением их чувствительности и специфичности.

Главным принципом тестирования химических соединений на мутагенность является ступенчатая система исследований, включающая этап выявления мутагенов с помощью краткосрочных тестов и

этап количественной оценки мутагенности веществ в опытах на млекопитающих.

Основные подходы генетической токсикологии

В настоящее время наибольшее распространение получили методы анализа генных хромосомные мутаций. Анализ генных мутаций включает применение бактериальных тест-систем: тест Эймса на индикаторных штаммах *S. typhimurium*, репарационный тест *E.coli* (индукция SOS-ответа). Анализ хромосомных мутаций включает индукцию хромосомных аберраций или микроядер в клетках костного мозга млекопитающих.

Для создания тест-систем основополагающим фактором является краткосрочность их выполнения, ускоренные методы предсказания мутагенного риска для человека по отношению к стандартным методам определения мутагенности на животных. Мутагены, обнаруженные при скрининге, в дальнейшем подвергаются исследованию на тест-системах, позволяющих учитывать индукцию генетических нарушений в клетках млекопитающих *in vitro* и *in vivo*.

Поскольку краткосрочные тесты способны моделировать лишь отдельные стадии мутагенеза, наиболее информативным является формирование набора тестов, так называемых батарей тестов [Тарасов В.А., 2003]. Тесты, включаемые в одну батарею, должны быть взаимодополняющими, отличаться по конечному эффекту (повреждение ДНК, генные мутации, хромосомные аберрации, неопластическая трансформация, нарушение метаболической кооперации) или по уровню биологической организации объекта исследования (прокариоты, эукариоты, системы *in vitro*, *in vivo*). Последовательность исследований заключается в движении от простых к сложным и от кратких к более длительным экспериментам, которые должны пройти надлежащую валидацию на соединениях с извест-

ной мутагенной активностью.

Наиболее полно требованиям, предъявляемым к скрининговым методам тестирования на генотоксичность, отвечают микробные тест-системы, основанные на использовании специально сконструированных штаммов бактерий.

Тесты, при приемлемой стоимости и достаточной разработанности, должны быть высокочувствительными, специфичными и обладать большой пропускной способностью. По этим требованиям лидирует тест, разработанный в 1973 году американским исследователем Б.Эймсом [Ames B.N. et al., 1973]. Метод основан на способности мутагенов вызывать обратные мутации (реверсии) к прототрофности у ауксотрофных по гистидину штаммов *S.typhimurium*. Ревертировавшие под действием мутагена клетки при высеве на селективную питательную среду образуют колонии. Если тестируемый агент является мутагеном, в его присутствии число таких колоний будет больше, чем в контроле (спонтанный уровень мутаций).

Все штаммы являются производными лабораторного штамма *Salmonella typhimurium* LT-2, от которого под действием различных мутагенных агентов были получены ауксотрофные по гистидину мутанты G-46, C-207, C-3076 и D-3052. Первый мутант имеет мутацию замены оснований в С-гене гистидинового оперона и ревертирует к прототрофности под действием мутагенов, вызывающих соответственно мутации замены пар оснований. Остальные мутанты несут мутации типа сдвига считывания в С (C-207 и C-3076) и D (D-3952) генах и ревертируют только под действием мутагенов, вызывающих этот тип мутаций [Ames B.N., 1971]. Для повышения чувствительности этих мутантов к действию мутагенов в геном индикаторных бактерий внесены дополнительные мутации, которые позволили получить широко используемые в настоящее время штаммы. Делеция *uvrB* захватывает

биотиновый оперон, часть галактозного оперона и ген *uvrB*. Последний дефект вызывает нарушение системы эксцизионной репарации, что еще более повышает чувствительность тестерных штаммов к действию ряда мутагенов. Мутация *gfa* увеличивает проницаемость клеточной стенки вследствие дефектов в полисахаридном слое.

Широкое применение нашли штаммы, несущие плазмиду pKM 101. Новые штаммы TA 100 и TA 98, полученные путем передачи этой плазмиды соответственно в штаммы TA 1535 и TA 1538, оказались более чувствительны к действию ряда веществ, чем исходные бесплазмидные штаммы.

Характеристика индикаторных штаммов *Salmonella typhimurium* представлена в таблице 1.

Активной формой многих мутагенов являются их высокоактивные метаболиты, поэтому необходимым дополнением ряда краткосрочных тестов является воспроизведение метаболизма *in vitro*. С этой целью в исследованиях Malling H.V. [2004] было показано, что печень грызунов содержит большое количество ферментов, необходимых для осуществления метаболического превращения или активации. Таким образом, многие методы генетической оценки *in vitro* проводятся с добавлением аналогичных ферментных препаратов. Простые препараты называются смесью S9, а очищенные – микросомами.

В классическом исполнении тест Эймса проводится в чашках Петри с использованием плотной питательной среды, не содержащей гистидин. В данном варианте количество чашек соответствует тестируемому штамму бактерии и количеству тестируемых концентраций. В связи с этим метод является громоздким и трудоемким.

В литературе описаны различные модификации теста Эймса [Maron D.M.,

Таблица 1

Характеристика тест-штаммов *Salmonella typhimurium*

Штаммы	Мутации			Плазмида рКМ 101	Тип регистрируемых мутаций
	ауксотрофность по гистидину	rfa	uvrB		
G-45	G-46	-	-	-	Замена оснований
ТА 1950	G-46	-	+	-	Замена оснований
ТА 1534	D-3052	-	+	-	Сдвиг считывания
ТА 1535	G-46	+	+	-	Замена оснований
ТА 1536	C-207	+	+	-	Сдвиг считывания
ТА 1537	C-3076	+	+	-	Сдвиг считывания
ТА 1538	D-3052	+	+	-	Сдвиг считывания
ТА 100	G-46	+	+	+	Замена оснований
ТА 98	D-3552	+	+	+	Сдвиг считывания

Ames B.N., 1983], такие как «градиент» - тест Эймса и автоматизированный «спиральный» тест Эймса [Diehl M., Fort F., 1996], тест Эймса, основанный на биолюминесцентном методе [Guadano A. Et al., 1999]. Основная идея усовершенствований – автоматизация процедуры тестирования и повышение чувствительности к отдельным типам мутагенов.

Наиболее оптимальным является тест Эймса в микропланшетном формате с использованием 384-луночных планшет. В данной модификации применяется жидкая культуральная основа с добавлением индикаторной среды. Таким образом, при наличии мутагенных свойств тестируемого агента рост *S.typhimurium* сопровождается изменением цвета среды в лунках планшеты. С использованием 384-луночных планшет можно одновременно оценить мутагенные свойства сразу нескольких концентраций ксенобиотика. Сравнение с негативным контролем позволяет провести оценку цитотоксического эффекта тестируемого агента на бактериальные клетки, что важно при выборе диапазона доз для исследования потенциальной мутагенной активности. К недостаткам данной модификации можно отнести время селекции мутантных колоний, которой по-прежнему составляет 48 часов. Кроме того, метод не позволяет оце-

нить мутагенную активность образцов, содержащих токсические компоненты.

К достоинствам применения бактериальных тестов относятся экономичность, высокая чувствительность, возможность автоматизации [Савицкая И.С., 2007]. Возможно, будущие исследования позволят создать совершенные методы, которые позволят проводить более точный прогноз.

Bacterial test systems to evaluate the potential mutagenic effect of new drugs

A. Atsapkina, K. Kryshen, M. Makarova, V. Makarov.

ABSTRACT

Genetic toxicity refers to the ability of substances or physical agents to damage the DNA and/or chromosomes of cells. Such damage can lead to mutations that increase the likelihood of certain diseases, such as cancer and birth defects. Genotoxicity and mutagenicity testing are an important part of the hazard assessment of pharmaceutical compound for regulatory purposes.

Genotoxicity test systems that are based on bacteria display an important role in the detection and assessment of DNA damaging chemicals. They belong to the basic line of test systems due to their easy realization, rapidness, broad applicability, high sensitivity and good reproducibility. Since the development of the *Salmonella* microsomal

mutagenicity assay by Ames and coworkers in the early 1970, significant development in bacterial genotoxicity assays was achieved and is still a subject matter of research. The basic principle of the mutagenicity assay is a reversion of a growth inhibited bacterial strain, due to auxotrophy, back to a fast growing phenotype (regain of prototrophy). A very important aspect of genotoxicity testing is the bioactivation of drugs to DNA-damaging compounds. Most widely used is the extracellular metabolic activation by making use of rodent liver homogenates. In summary, beginning with «natural» tester strains the rational design of bacteria led to highly specific and sensitive tools for a rapid, reliable and cost effective genotoxicity testing that is of outstanding importance in the risk assessment of compounds and in genotoxicology.

Key words: drug mutagenesis, bacterial test systems, genotoxicity, mutagens.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абилов С.К. Химические мутагены и генетическая токсикология // Генетика. - 2012. -№10. -С. 39-46
2. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: Медицина. -1997. -С. 180.
3. Бочков Н.П., Катосова Л.Д. Генетический мониторинг популяции человека при реальных химических и радиационных нагрузках. Вестник РАМН. -1992. -№4. -С. 10-14.
4. Дубинин Н.П. Некоторые проблемы современной генетики. М.: Наука. -1999. -С. 222.
5. Рапопорт И.А. Химические мутагены, опасные для человека. Проблемы медицинской генетики. М.: Медицина. -1970. -С. 249-287.
6. Савицкая И.С., Махмудова Г.С., Кистаубаева А.С., Ахметова Ж.А. Перспективы использования автоматизированных бактериальных тест-систем для массового скрининга генотоксичных агентов в почве // Сборник материалов II Международной конференции «Современные проблемы геоэкологии и сохранение биоразнобразия». Бишкек. -2007. -С. 278-280.
7. Тарасов В.А., Абилов С.К., Велибеков Р.М., Асланян М.М. Эффективность батарей тестов при оценке потенциальной мутагенной опасности химических соединений // Генетика. -2003. -Т. 39. -№10. -С. 1406-1417.
8. Ames B.N., Lee F.D., Durston W.E. An improved bacterial system for the detection and classification of mutagens and carcinogens // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. -1973. -Vol.70. -P. 782-786.
9. Chankong V., Yacov Y. Haimes, Herbert S. Rosenkranz, Pet-Edwards J. Carcinogenicity prediction and battery selection (CPBS) method: a Bayesian approach // Mutation Research. -1985. -Vol.153. -P. 135-166.
10. Diehl M., Fort F. Spiral Salmonella assay: validation against the standard pour-plate assay // Environ. Mol. Mutagen. -1996. -Vol.27. -P. 227-236.
11. Guadano A., Pena E., Azucena G.C., Jose F.A. Development of new bioluminescent mutagenicity assay based on the Ames test // Mutagenesis. -1999. -Vol.14. -№ 4. -P. 411-415.
12. Maron D.M., Ames B.N. Revised methods for the Salmonella mutagenicity test // Mutation Research. -1983. -Vol.113. -P. 173-215.