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**

sia. Information 2. The requirements to suppliers.

E. Fateeva.

ABSTRACT

In Russia there is narrow option of laboratory animals breeding facilities, and this problem often forces researchers to breed laboratory animals on their own facility. However, research to date, require high quality animals. In order to evaluate the reliability of the vendor, you can use simple questionnaires. One part of the questionnairy concerns genetics of animals in the breeding facility (phenotyping, the ratio weight/age), the other – laboratory animal's health (eg, is there in the breeding facility animals health surveillance program, and is there the attending veterinarian). In Russian conditions, you should not always trust documents, so it is important to discuss with vendors opportunity to carry out an inspection by clients and found ways to answer the questions of interest to the buyer of laboratory animals.

Key words: laboratory animals breeding facility, laboratory animals, vendor surveillance, clinical examination, housing, health monitoring program.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малашенко А.М. Линии лабораторных животных для медико-биологических исследований. -Москва «Наука». -1983.
2. Руководство по содержанию и использованию животных. -NRC. -2010
3. Background strain Characterization http://www.criver.com/
4. Reuter J.D., Suckow M.A. Laboratory Animal Medicine and Management // Quality Assurance/Surveillance Monitoring Programs for Rodent Colonies. International Veterinary Information Service. -Ithaca NY. -2003.
5. http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AnimalCloning.

УДК 615.244

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДА ИНДУКЦИИ ОСТРОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ У КРЫС

Селезнева А.И.– к.м.н., научный сотрудник, Столащук Н.В. - младший научный сотрудник, Макарова М.Н. - д.м.н., профессор, зам. ген. директора по науке
Санкт-Петербургский институт фармации

РЕФЕРАТ

Создание адекватной экспериментальной модели острой патологии печени крайне важно как с биоэтической точки зрения, так и с позиций доказательной медицины. Использование аллиловго спирта для индукции острой экспериментальной патологии печени у крыс широко известно, однако характеристика поражений печени и смертность животных напрямую зависят от дозы аллилового спирта. С целью установления оптимальной методологии моделирования экспериментальной острой печеночной недостаточности было проведено данное пилотное исследование. В результате исследования была получена эффективная модель острой печеночной недостаточности, характеризующаяся печеночно-клеточным и холестатическим типом поражения, не сопровождающаяся гибелью животных. Данный способ моделирования – последовательное внутрижелудочное введение аллилового спирта в дозе 0,05 мл/кг аутбредным крысам-самцам массой тела 250-300 г в течение двух дней. Использование предложенной модели целесообразно с биоэтической точки зрения, а также позволяет получить достоверные результаты доклинических ис-

следований потенциальных гепатопротекторных свойств, которые с успехом могут быть экстраполированы в клинику.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, острая патология печени, гепатотоксины, интоксикация, крысы, гепатопротекторы, биоэтика.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования фармакологической эффективности потенциальных гепетопротекторных средств проводятся с помощью широкого спектра моделей повреждения печени. От того, насколько хорошо воспроизводится модель патологии печени, зависит не только достоверность результатов, но и количество животных, используемое в эксперименте. Вопрос биоэтических норм уже обсуждался нами в предыдущих статьях, где и был сделан вывод о неудовлетворительной регламентации этических норм обращения с лабораторными животными в России [1]. Следует отметить, что тщательная разработка дизайна исследования играет ключевую роль в обеспечении качества исследования, и, соответственно, позволяет использовать минимально возможное количество животных.

Одним из агентов для моделирования острой патологии печени является аллиловый спирт [2]. Аллиловый спирт окисляется цитозольной и митохондриальной алкогольдегидрогеназой в электрофильный метаболит акролеин, повреждающий перипортальные гепатоциты вследствие дефицита в них восстановленного глутатиона. Метод моделирования острой патологии печени с помощью внутрижелудочного введения аллилового спирта широко известен [3,4,5]. Согласно Руководству по доклиническим исследованиям аллиловый спирт вводят крысам в желудок в дозах 0,05-0,1 мл/кг или внутрибрюшинно в дозе 0,05 мл/кг 1-2 дня. Однако для получения адекватной патологии, характеризующейся изменением биометрических, биохимических и патоморфологических маркеров, эквивалентным таковому в клинике, необходима отработка дозы индуктора, количества и кратности его введения. При проведении моделирования острой патологии печени с помощью внутрибрюшинного и внутрижелудочного введения аллилового спирта в дозе 0,1 мл/кг наблюдали массовую гибель (70–90%) экспериментальных животных в день введения и на следующий день.

В связи с этим было проведено пилотное исследование моделирования острой патологии печени у крыс с использованием четырех доз аллилового спирта ниже 0,1 мл/кг.

Целью исследования был выбор оптимальной дозы гепатотоксина (аллилового спирта) для моделирования острой патологии печени, максимально соответствующей острой печеночной недостаточности в клинике по биометрическим, биохимическим и гистологическим параметрам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для моделирования острой патологии печени в качестве тест-системы были использованы аутбредные крысы-самцы массой тела 250-300г (возраст 9-13 недель), так как этот вид животных является предпочтительным с точки зрения удобства проведения диагностических манипуляций, этических принципов и достоверности результатов исследования. Для исследования рекомендован отбор половозрелых крыс в возрасте 9-13 недель массой тела 250-300 г, так как в этом возрасте наименее вероятно возрастное колебание биохимических параметров [6]. При достижении половозрелости чувствительность к токсическим агентам у крыс выражена одинаково и моделирование патологии с большей вероятностью происходит равномерно.

Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г по охране животных, используемых в научных целях.

Методы исследования

Для индукции острой патологии печени был использован аллиловый спирт в четырех дозах: 0,075 мл/кг, 0,05 мл/кг, 0,025 мл/кг и 0,01 мл/кг. Введение индуктора осуществляли внутрижелудочно с помощью атравматичного зонда в 1-й и 2-й день исследования.

На 3-й и 10-й день исследования проводили контроль развития патологии. Основными параметрами, позволяющими оценить выраженность повреждения, явились смертность, массовые коэффициенты печени, биохимические маркеры и гистологическое строение печени.

В качестве биохимических маркеров острой патологии печени на 3-й и 10-й день эксперимента были исследованы в крови: активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), концентрация мочевины, билирубина, общего белка (альбуминов и глобулинов), холестерина. Определение этих маркеров позволило установить тяжесть повреждения печени и наличие одного или нескольких лабораторных синдромов, каждый из которых в известной степени соответствует определенным морфологическим и функциональным изменениям в органе.

Ткань печени для гистологического исследования фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24 часов, после чего по общепринятой методике заливали в парафин. Затем изготавливали срезы толщиной 5-7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование гистологических препаратов проводилось при помощи светооптического микроскопа Carl Zeiss (Германия) при увеличении 50, 100, 200 и 400.

Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Statistica 6.0. (StatSoft, Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В результате исследования было установлено, что наиболее эффективное и стойкое повреждение печени, не сопровождающееся высокой смертностью, у животных развивалось при внутрижелудочном введении аллилового спирта в дозе 0,05 мл/кг. Об этом свидетельствовало выраженное влияние введения индуктора в этой дозе на биохимические маркеры острой патологии печени как через 24 часа после 2-го введения аллилового спирта, так и через 7 дней после 2-го введения (табл. 1,2), а также данные о смертности, массовых коэффициентах печени и гистологических изменениях.

Как видно из таблицы 1, через 24 часа после последней индукции патологии изменения значений биохимических маркеров наблюдались преимущественно в группах, получавших аллиловый спирт в наиболее высоких дозах – 0,05 и 0,075 мл/кг. Так, в этих группах отмечалось увеличение активности АСТ в 2,2 и 1,5 раза и АЛТ - в 3,5 и 2,3 раза по сравнению с активностью этих ферментов в интактной группе. Следует отметить, что в группе, получавшей аллиловый спирт в дозе 0,05 мл/кг, наблюдали более выраженное увеличение активности трансаминаз, чем в группе, получившей индуктор в дозе 0,075 мл/кг. Также в обеих группах наблюдали увеличение активности ЩФ, ЛДГ и повышение концентрации билирубина в крови экспериментальных животных.

Уровни активности АСТ, АЛТ, ЛДГ и ЩФ являются основными маркерами острой печеночной недостаточности в клинике. Выраженное повышение активности этих ферментов свидетельствует о развитии печеночно-клеточной недоста-

Таблица 1

Исследование биохимических маркеров через 24 часа после 2-го введения индуктора

Биохимический маркер	Интактная группа	Моделирование острой патологии печени введением аллилового спирта в дозе			
		0,01 мг/кг	0,025 мг/кг	0,05 мг/кг	0,075 мг/кг
Мочевина, ммоль/л	41±2	37±3	38±2	39±2	48±8
АСТ, Ед/л	99±1	88±3	86±8	221±30*	146±43
АЛТ, Ед/л	55±2	39±2	37±3	191±41*	127±29*
ЩФ, Ед/л	187±6	173±15	253±28	289±42	377±74*
Билирубин, ммоль/л	3,0±0,2	3,6±0,4	3±0,2	3,9±0,2	5±1*
ХС, ммоль/л	2,0±0,2	1,9±0,1	2±0,2	2,5±0,4	2,3±0,2
Общий белок, г/л	63±2	65±1	65±2	66±1	62±5
Альбумины, г/л	31±1	32,1±0,4	31±1	29±1	25±2
Глобулины, г/л	33±2	33±1	34±1	37±1	37±3
ЛДГ, Ед/л	193±3	208±13	180±29	506±155	720±293*

Примечание: *- $p<0,05$ – достоверное отличие от интактной группы (тест Тьюки)

Таблица 2

Исследование биохимических маркеров через 7 дней после 2-го введения индуктора

Биохимический маркер	Интактная группа	Моделирование острой патологии печени введением аллилового спирта в дозе			
		0,01 мг/кг	0,025 мг/кг	0,05 мг/кг	0,075 мг/кг
Мочевина, ммоль/л	38±1	45±2	43±2	42±2	43±3
АСТ, Ед/л	83±3	108±6	103±11	106±8	102±6
АЛТ, Ед/л	57±2	54±5	48±3	44±3	43±4
ЩФ, Ед/л	160±12	232±11*	219±25*	192±18*	232±28
Билирубин, ммоль/л	2,9±0,4	4,9±0,4*	5±1*	5±1*	3,8±0,2
ХС, ммоль/л	2,1±0,1	2,0±0,1	2,0±0,1	2,1±0,2	2,1±0,2
Общий белок, г/л	68±1	72±2	68±2	73±1	70±1
Альбумины, г/л	32±1	34±1	34±1	34±1	30±1
Глобулины, г/л	36±2	38±1	33±1	39±1	40±1
ЛДГ, Ед/л	198±8	245±12	314±27*	524±19*	836±47*

Примечание: *- $p<0,05$ – достоверное отличие от интактной группы (тест Тьюки)

точности и синдрома цитолиза. Синдром цитолиза развивается при клеточном повреждении различной этиологии в результате некроза гепатоцитов, их дистрофии, повышения проницаемости мембран.

Как видно из таблиц 1 и 2, выраженное увеличение активности АСТ и АЛТ отмечалось у животных с моделируемой патологией преимущественно через 24 часа. Через 7 дней после острой интоксикации активность этих ферментов уменьшалась. Напротив, активность ЛДГ и ЩФ были повышены у животных, получивших аллиловый спирт в дозах 0,05 и 0,075 мл/кг, и через 24 часа, и через 7 дней после индукции, что свидетельствует о развитии устойчивого повреждения структуры и функций печени, аналогичного таковому при острой патологии печени у человека. Кроме того, к 7 дню исследования у животных, получивших аллиловый спирт во всех дозах, кроме 0,075 мл/кг,

Таблица 3

Динамика массы тела экспериментальных животных

День исследования	Интактная группа	Моделирование острой патологии печени введением аллилового спирта в дозе			
		0,01 мг/кг	0,025 мг/кг	0,05 мг/кг	0,075 мг/кг
0-й	260±7	260±9	257±8	261±7	248±9
3-й	260±8	262±9	257±8	261±7	257±10
11-й	259±5	267±8	252±9	264±9	266±5

наблюдали выраженное статистически значимое повышение концентрации билирубина в крови. Этот симптом в сочетании с увеличением активности ЩФ свидетельствует о развитии холестатичекого поражения, характеризующегося прогрессирующими деструктивными изменениями внутрипеченочных желчных протоков, которые также приводят к застою желчи и развитию печеночной недостаточности.

Клинически острая патология печени в большинстве случаев сопровождается печеночной недостаточностью. Печеночная недостаточность - симптомокомплекс, характеризующийся нарушениями функций печени разной степени выраженности (от легкого до тяжелого - печеночной комы) вследствие острого или хронического повреждения ее паренхимы (гепатоцитов). Как и в случае моделирования аллилового поражения печени крыс, в клинике в результате кратковременного воздействия высоких доз гепатотоксина как правило наблюдается острая обратимая печеночная недостаточность.

В результате моделирования острой патологии печени отсутствовали изменения концентрации мочевины, общего белка, альбуминов и глобулинов, а также холестерина, что позволяет осуществить оптимальный подбор маркеров для исследования в рамках моделируемой патологии, исключив параметры, изменения которых отсутствовали при данном способе моделирования.

В качестве дополнительных критериев, позволяющих сделать правильный выбор дозы индуктора острой печеночной недостаточности, были оценены динамика массы тела, смертность и значения массовых коэффициентов печени.

Согласно анализу показателей массы тела животных (табл. 3), было установлено, что введение индуктора не повлияло на динамику этого показателя. Как правило, в клинике также отсутствуют существенные колебания этого параметра.

В результате моделирования патологии массивная гибель животных наблюдалась только в группе, получавшей аллиловый спирт в максимальной дозе. Смертность животных в этой группе составила 40 %. Смерть наступала в течение 24 – 48 часов после второго введения аллилового спирта. Картина интоксикации характеризовалась болью и стрессом одного из животных, которого в процессе интоксикации эвтаназировали по этическим соображениям. Полученные данные о смертности животных и картине интоксикации свидетельствуют о целесообразности применения аллилового спирта в дозе ниже 0,075 мл/кг, как с позиций гуманности, так и с точки зрения достоверности полученных результатов. В группах, получивших аллиловый спирт в дозах 0,01 – 0,05 мл/кг, гибель животных отсутствовала.

При анализе массовых коэффициентов печени (рис. 1) не выявлено статистически значимых изменений у животных, получавших аллиловый спирт в исследуемых дозах (табл. 4).

Для окончательной верификации дозы индуктора, необходимой для получения адекватной модели острой печеночной недостаточности был проведен гистоло-

Таблица 3

Данные массовых коэффициентов печени на 11-й день исследования

Группа	Массовые коэффициенты печени
Интактная	4,1 ± 0,20
Аллиловый спирт в дозе 0,01 мл/кг	4,1 ± 0,15
Аллиловый спирт в дозе 0,025 мл/кг	4,1 ± 0,30
Аллиловый спирт в дозе 0,05 мл/кг	4,3 ± 0,24
Аллиловый спирт в дозе 0,075 мл/кг	4,3 ± 0,09

гический анализ печени всех групп животных, кроме интактной.

Гистологическому исследованию была подвергнута печень самцов крыс 4-х групп с различной степенью патологии. При анализе гистологических препаратов, полученных от выживших животных, наблюдали развитие периваскулярной и перидуктальной воспалительной инфильтрации с признаками разрастания фиброзной ткани, очаговый некроз гепатоцитов с формированием микрогранулем, неравномерное накопление гликогена в гепатоцитах и отложение продуктов распада гемоглобина в ткани печени.

Печень животных имела преимущественно упорядоченное балочное строение, была умеренно полнокровна. Синусоиды печени были умеренно расширены. Портальные тракты имели типичное гистологическое строение, в отдельных случаях были расширены, в строме трактов обнаруживались печеночные триады, представленные междольковой артерией, веной и желчным протоком. Отмечалась смешанноклеточная преимущественно лимфоплазмоцитарная инфильтрация перипортальных пространств, с признаками разрастания фиброзной ткани разной степени выраженности. При этом повреждения центролобулярных областей встречались значительно реже. В печени выявлялись очаги некроза гепатоцитов с образованием эозинофильных телец Каунсильмена. Некроз гепатоцитов также сопровождался мононуклеарной и лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, с формированием структур по типу микрогрануллем.

Обнаруживались функциональные нарушения микроструктуры органа, проявляющиеся в неравномерном накопле-

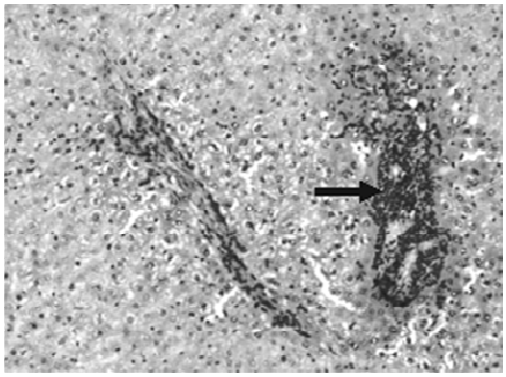

Рис.1. Срез печени крысы группы, получившей аллиловый спирт в дозе 0,01 мл/кг. Перипортальная лимфоцитарная инфильтрация (стрелка). Окр. гематоксилин-эозин. Ув. 100.

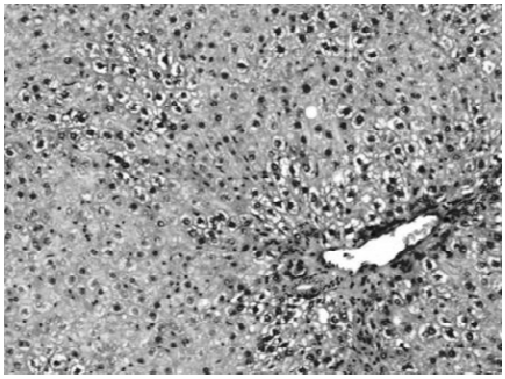

Рис.2. Срез печени крысы группы, получившей аллиловый спирт в дозе 0,01 мл/кг. Неравномерное накопление гликогена в гепатоцитах. Цитоплазма клеток, содержащих гликоген, выглядит более светлой, содержит оптические пустоты, возникающие из-за вымывания гликогена при гистологической проводке. Окр. гематоксилин-эозин. Ув. 100.

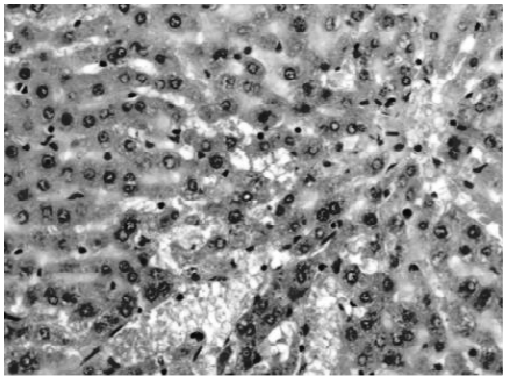

Рис.3. Срез печени крысы группы, получившей аллиловый спирт в дозе 0,025 мл/кг. Расширение синусоидных капилляров и перисинусоидальных пространств. Умеренная атрофия гепатоцитов. Окр. гематоксилин-эозин. Ув. 200.

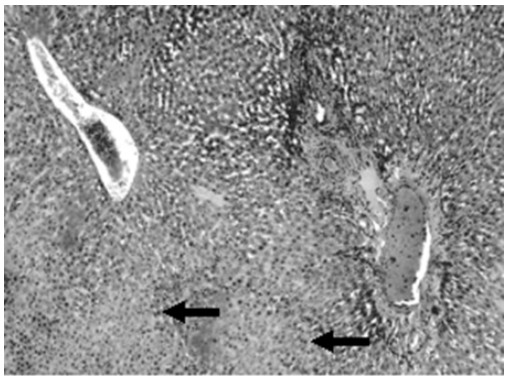

Рис.5. Срез печени крысы группы, получившей аллиловый спирт в дозе 0,075 мл/кг. Расширение синусоид и формирование центролобулярных некрозов (стрелка). Окр. гематоксилин-эозин. Ув. 50.

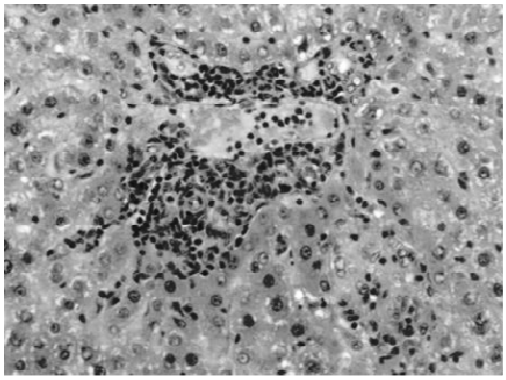

Рис.4. Срез печени крысы группы, получившей аллиловый спирт в дозе 0,05 мл/кг. Перипортальная лимфоцитарная инфильтрация. Окр. гематоксилин-эозин. Ув. 200.

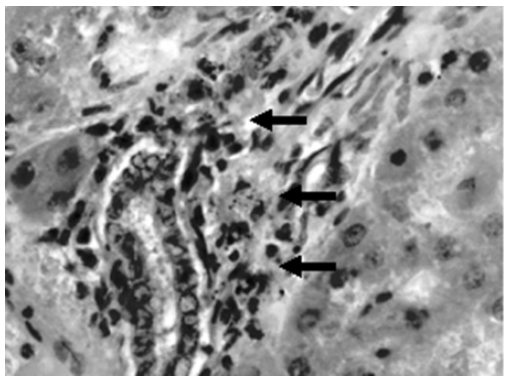

Рис.6. Срез печени крысы группы, получившей аллиловый спирт в дозе 0,075 мл/кг. Скопление сидерофагов в перидуктальных и периваскулярных пространствах. Окр. гематоксилин-эозин. Ув. 400.

нии гликогена в гепатоцитах, умеренной атрофии гепатоцитов и расширении перисинусоидальных пространств Диссе. В некоторых случаях, преимущественно в группе, получавшей аллиловый спирт в дозе 0,075 мл/кг, отмечалось накопление гемосидерина в ретикулоэндотелиоцитах синусоидных капилляров, указывающее на повышенный гемолиз эритроцитов в печени или наличие экстраваскулярных кровоизлияний определенной давности. В пользу последнего может говорить также скопление сидерофагов в перипортальных пространствах.

Виды поражений печени в исследуемых группах представлены на рис. 2 – 7.

Как видно из рисунков 6 и 7, у животных, получивших аллиловый спирт в дозе 0,075 мл/кг, наблюдали выраженные некротические изменения, а развитие фиброзной ткани на месте поражения и накопление сидерофагов в перидуктальных и периваскулярных пространствах. Подобные изменения характеризуют более тяжелое повреждение печени, нежели острая обратимая печеночная недостаточ-

Таблица 4

Наличие патологии печени и степень выраженности у животных разных групп

№ п/п	Обнаруженные патологические изменения	Наличие (+) или отсутствие (-) признака в группе и степень выраженности патологии (минимальная, умеренная, значительная, максимальная)			
		2 гр.	3 гр.	4 гр.	5 гр.
1	Нарушение балочного строения	+	++	+	+
2	Неравномерное накопление гликогена в гепатоцитах	++	-	+	-
3	Атрофия гепатоцитов	-	+	++	++
4	Расширение пространств Диссе	-	++	+	++
5	Расширение портальных трактов	+	++	++	++
6	Периваскулярная и перидуктальная инфильтрация	++	++	+++	+++
7	Периваскулярный и перидуктальный фиброз	-	+	+	++
8	Центролобулярный некроз гепатоцитов	-	-	-	+
9	Очаговый некроз гепатоцитов с формированием микрогрануллем	+	++	++	++
10	Внутрисосудистый лейкоцитоз	-	-	++	+
Итого (сумма баллов):		7	12	15	16

ность.

Изменения были одинаково выражены у животных в пределах группы. При этом наблюдались выраженные межгрупповые отличия (табл.4).

Как видно из таблицы 4, степень выраженности гистологических изменений прямо пропорциональна дозе индуктора, применяемого для моделирования острого поражения печени.

Острую обратимую печеночную недостаточность гистологически характеризуют такие признаки как нарушение балочного строения, атрофия гепатоцитов, инфильтрация, неравномерное накопление гликогена. Такие изменения наблюдали в срезах ткани печени, полученных от животных, которым вводили аллиловый спирт в дозах 0,01 – 0,05 мл/кг.

Гистологическое обнаружение выраженного центролобулярного некроза, фибротических изменений и скопелние сидерофагов свидетельствует о более тяжелом, возможно необратимом поражении печени. Подобные изменения наблюдались при применении аллилового спирта в дозе 0,075 мл/кг.

Таким образом, в результате гистологических исследований ткани печени также было установлено, что моделирование острой обратимой печеночной недостаточности может быть достигнуто применением аллилового спирта в дозе 0,05 мл/кг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования установлено, что применение аллилового спирта в дозе 0,05 мл/кг является оптимальным для моделирования острой патологии печени, максимально соответствующей острой печеночной недостаточности в клинике по биометрическим, биохимическим и гистологическим параметрам.

Применение аллилового спирта в дозе 0,075 мл/кг вызывало высокую смертность экспериментальных животных, нестабильные изменения биохимических маркеров, а также наличие гистологических признаков тяжелого возможно необратимого повреждения печени. Таким образом, применение аллилового спирта в дозе 0,075 мл/кг исключено в качестве

метода моделирования острой патологии печени у крыс с биоэтической точки зрения, а также с позиций возможного получения недостоверных результатов исследования эффективности потенциальных гепатопротекторов при применении индуктора в этой дозе.

При применении для индукции аллилового спирта в дозах 0,01 и 0,025 мл/кг в ряде случаев отсутствовали выраженные изменения биохимических маркеров как через 24 часа, так и через 7 суток после последнего введения. Также при использовании индуктора в этих дозах гистологические изменения представляли собой слабой степени выраженности нарушение структуры и функции гепатоцитов. В связи с вышеописанным, применение аллилового спирта в дозах 0,01 и 0,025 мл/кг недостаточно для моделирования острого повреждения печени, эквивалентного острой печеночной недостаточности в клинике.

Наиболее целесообразным для индукции острой экспериментальной патологии печени у крыс является внутрижелудочное введение аллилового спирта в дозе 0,05 мл/кг в течение двух дней. Об эффективности данной модели свидетельствует выраженное стойкое увеличение активности биохимических маркеров острого поражения печени через 24 часа после последнего введения (увеличение активности АСТ, АЛТ, ЩФ, ЛДГ) и через 7 дней после последнего введения (увеличение активности ЩФ, ЛДГ и концентрации билирубина). Также подтверждением целесообразности данной модели является наличие гистологических повреждений (нарушение балочного строения, атрофия гепатоцитов, инфильтрация, неравномерное накопление гликогена), характерных для острой печеночной недостаточности. На фоне полученной экспериментальной патологии смертность животных отсутствовала.

Таким образом, в результате исследования была получена эффективная модель острой печеночной недостаточности, характеризующаяся печеночно-клеточным и холестатическим типом поражения, не сопровождающаяся гибелью животных. Данный способ моделирования – последовательное внутрижелудочное введение аллилового спирта в дозе 0,05 мл/кг аутбредным крысам-самцам массой тела 250-300 г в течение двух дней. Использование предложенной модели целесообразно с биоэтической точки зрения, а также позволяет получить достоверные результаты доклинических исследований потенциальных гепатопротекторных свойств, которые с успехом могут быть экстраполированы в клинику.

Selecting optimal method by induction of acute experimental liver pathology in rats.

A. Selezneva, N. Stolashuk, M. Makarova.

ABSTRACT

Creating an adequate experimental model of acute liver disease is extremely important as the bioethical standpoint and from the standpoint of evidence based medicine. Using of an allyl alcohol to induce acute liver disease experimental rats are widely known, but characteristics of liver damage and mortality is directly dependent on the dose of allyl alcohol. In order to establish the optimal methodology for modeling of experimental acute hepatic failure was conducted this pilot study. The study was obtained effective model of acute liver failure, characterized by hepatocellular and cholestatic type of lesion is not accompanied by the death of the animals. The method of modeling - consistent intragastric administration of allyl alcohol in a dose of 0.05 ml / kg to outbred male rats weighing 250-300 g for two days. Using the proposed model it is expedient to bioethical point of view, and allows to obtain reliable results of preclinical studies of potential hepatoprotective properties that can be successfully extrapolated to the clinic.

ЛИТЕРАТУРА

1. Селезнева А.И., Макарова М.Н. Этические принципы обращения с животными в России // Международный вестник ветеринарии. -2014. -№4. -С. 69-77.
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – М.: Гриф и К. -2012. – 944с.
3. Rauen H.M., Schriewer H. The antihepatotoxic effect of silymarin on liver damage in rats induced by carbon tetrachloride, d-galactosamine and allyl alcohol // Arzneimittelforschung. -1971. -Vol.21(8). -P. 1194-1201.
4. Sailaja R., Setty O.H. Protective effect of Phyllanthus fraternus against allyl alcohol-induced oxidative stress in liver mitochondria // J. Ethnopharmacol. -2006. -Vol.21; 105(1-2). -P. 201-2099.
5. Anand S.S., Mumtaz M.M., Mehendale H.M. Dose-dependent liver regeneration in chloroform, trichloroethylene and allyl alcohol ternary mixture hepatotoxicity in rats // Arch. Toxicol. -2005. -Vol.79(11). -P. 671-682.
6.СПРАВОЧНИК. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. Под ред. Макарова В.Г., Макаровой М.Н. Коллектив авторов: Абрашова Т.В., Гущин Я.А., Ковалева М.А., Рыбакова А.В., Селезнева А.И., Соколова А.П., Ходько С.В. – СПб.: Изд-во «ЛЕМА». – 2013. – С.17-33.

УДК 57.026:615.213:616.895.4

ГАБАПЕНТИН УСТРАНЯЕТ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕПРЕССИВНОПОДОБНОГО ПОВЕДЕНИЯ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ СНИЖЕНИЕМ УРОВНЯ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ НА ФОНЕ ОВАРИЭКТОМИИ У КРЫС

Шекунова Е.В.[1,2]-к.б.н., старший научный сотрудник, Белозерцева И.В.[1] – к.б.н., зав. лабораторией экспериментальных доклинических исследований с виварием отдела психофармакологии, [1] Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана, СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, [2]Санкт-Петербургский Институт Фармации

РЕФЕРАТ

Половые гормоны оказывают модулирующее влияние на развитие аффективных состояний у женщин. Снижение уровня половых гормонов во время менопаузы часто является причиной возникновения психических и физиологических нарушений. Одной из экспериментальных моделей, воспроизводящих гормональные отклонения периода менопаузы, является овариэктомия самок грызунов. Результаты исследований показывают, что овариэктомия ведет к увеличению проявлений депрессивноподобного и тревожного поведения, и как следствие, может вызывать нарушения социального поведения.

Габапентин – препарат, изначально разработанный для лечения эпилепсии, показал свою эффективность в клинике тревожных расстройств. Было высказано предположение, что габапентин может быть использован и в терапии аффективных расстройств, вызванных гормональным дефицитом. Целью данного исследования была оценка изме-