

Исследование хронической токсичности потенциального анксиолитика ГМЛ-1

Мирошкина И.А.¹, Сорокина А.В.¹, Волкова А.В.¹, Качалов К.С.^{1,2},
Алексеев И.В.^{1,2}, Захаров А.Д.¹, Алексеева С.В.¹, Дурнев А.Д.¹

¹ – ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

² – Московский медицинский университет «Реавиз», Москва

Резюме. *Актуальность.* Исследование хронической токсичности является необходимым этапом доклинической оценки вновь синтезированного фармакологического вещества ГМЛ-1, обладающего анксиолитической активностью. *Целью* настоящей работы стало изучение хронической токсичности таблетированной формы ГМЛ-1. *Методы.* ГМЛ-1 в виде таблеточной массы ежедневно вводили самцам и самкам крыс и кроликов перорально в дозах 1 и 10 мг/кг, в течении одного месяца. Наблюдали за внешним видом и общим состоянием животных, оценивали динамику массы тела, потребление корма и воды, поведенческие реакции, ректальную температуру, состояние сердечно-сосудистой системы (электрокардиография, измерение артериального давления), проводили гематологические, биохимические и патоморфологические исследования для определения возможных токсических эффектов и их обратимости, возможных органов-мишеней и местного раздражающего действия. *Результаты.* Параметры, регистрируемые в проведенных исследованиях, не выходили за пределы референтных значений для данных видов животных. ГМЛ-1 в условиях настоящего эксперимента не вызывал закономерных изменений во внутренних органах крыс и кроликов. *Заключение.* ГМЛ-1, вводимый крысам и кроликам в течение одного месяца перорально ежедневно в дозах 1 и 10 мг/кг, не продемонстрировал токсических эффектов и местного раздражающего действия.

Ключевые слова: ГМЛ-1; анксиолитик; хроническая токсичность; крысы; кролики

Для цитирования:

Мирошкина И.А., Сорокина А.В., Волкова А.В., Качалов К.С., Алексеев И.В., Захаров А.Д., Алексеева С.В., Дурнев А.Д. Исследование хронической токсичности потенциального анксиолитика ГМЛ-1 // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2019. – № 1. – С. 44–53. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10039.

Study of acute toxicity of potential anxiolytic GML-1

Miroshkina I.A.¹, Sorokina A.V.¹, Volkova A.V.¹, Kachalov K.S.^{1,2}, Alekseev I.V.^{1,2}, Zaharov A.D.¹, Alekseeva S.V.¹, Durnev A.D.¹

¹ – FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

² – Moscow Medical University «Reaviz», Moscow

Resume. *Relevance.* Assessment of chronic toxicity is a necessary stage of preclinical research of a newly synthesized pharmacological substance GML-1 having anxiolytic activity. *The aim* of present research is study of chronic toxicity of tablet form GML-1. *Methods.* Tablet mass of GML-1 was administered orally to males and females of rats and rabbits in doses of 1 and 10 mg / kg for one month. The appearance and the general state of animals were observed, the dynamics of body weight, feed and water consumption, behavioral reactions, rectal temperature, state of the cardiovascular system (electrocardiography, blood pressure measurement) were evaluated, hematological, biochemical and pathomorphological examinations were conducted to determine possible toxic effects and their reversibility, possible target organs and local irritant effect. *Results.* Parameters registered in the conducted studies did not get out the limits of the reference values for these species of animals. GML-1 did not cause any regular changes in the structure of the internal organs of rats and rabbits. *Conclusion.* GML-1, administered to rats and rabbits for one month orally daily in doses of 1 and 10 mg / kg, did not demonstrate toxic effects and local irritant effect.

Keywords: GML-1; anxiolytic; chronic toxicity; rats; rabbits

For citations:

Miroshkina IA, Sorokina AV, Volkova AV, Kachalov KS, Alekseev IV, Zaharov AD, Alekseeva SV, Durnev AD. Study of acute toxicity of potential anxiolytic GML-1. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2019;1:44–53. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10039.

Введение

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» синтезировано новое оригинальное фармакологически активное производное пирроло[1,2-а]пиразина (ГМЛ-1), по данным исследований специфической фармакологической активности определяемое как анксиолитик, лиганд 18 кДа транслокаторного белка (TSPO). Исследование хронической токсичности является необходимым этапом доклинической оценки безопасности лекарственных средств.

Цель исследования

Целью настоящей работы стало изучение хронической токсичности ГМЛ-1 в виде таблетированной лекарственной формы. Задачи исследования — определить возможные токсические эффекты ГМЛ-1 при его ежедневном пероральном введении в течение одного месяца, возможные органы-мишени токсических воздействий и местное раздражающее действие, а также обратимость возможных токсических эффектов.

Материалы и методы

Исследуемое вещество. В эксперименте использовали таблеточную массу ГМЛ-1. Каждые 100 г таблеточной массы содержали ГМЛ-1 — 1 г; микрокристаллическую целлюлозу (МСС-101) — 88 г; поливинилпирролидон (Kollidon 25) — 6 г, полипласдон XL — 4 г; магния стеарат — 1 г. ГМЛ-1 был произведён в опытно-технологическом отделе ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (серия 220916).

Животные. Исследование проводили на белых беспородных крысах обоего пола ($n = 48$), а также кроликах породы шиншилла обоего пола ($n = 36$). Все животные были получены из сертифицированных питомников и содержались в виварии в соответствии с ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Работы с крысами и кроликами выполняли в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными [1] на основе стандартных операционных процедур, принятых в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», соответствующих правилам Европейской Конвенции ETS 123. Крыс разделили на 4 группы: 1-я гр. — контроль; 2-я гр. — препарат в фармакологически эффективной дозе (1 мг/кг в пересчёте на активное вещество); 3-я гр. — препарат в дозе, превышающей фармакологически эффективную в 10 раз (10 мг/кг в пересчёте на активное вещество); 4-я гр. — препарат в дозе 10 мг/кг в пересчёте на активное вещество («отставленная группа», сформированная для оценки обратимости возможных токсических эффектов). Кроликов делили на 3 группы: 1-я гр. — контроль; 2-я гр. — препарат в дозе 1 мг/кг в пересчёте на активное вещество; 3-я гр. — препарат в дозе 10 мг/кг в пересчёте на активное вещество. Животные контрольных групп получали 1 % раствор крахмала в эквивалентном объёме. ГМЛ-1 в 1 % растворе крахмала в экспериментальных группах или 1 % раствор крахмала в контроле вводили перорально (в соответствии с планируемым в клинике способом введения), с помощью металлического атравматического зонда крысам и с помощью одноразовых шприцов кроликам [2–4] ежедневно, в течение одного месяца. Перед каждым введением препарата оценивали внешний вид и поведение экспериментальных животных [5].

Исследование динамики массы тела. Массу крыс и кроликов определяли с помощью электронных весов SPU 601 (OHAUS Corp., США). Измерения проводили до начала введения ГМЛ-1 или 1 % раствора крахмала, далее еженедельно, а также перед выведением животных из эксперимента. У крыс «отставленной» группы № 4 данные измерения проводили также через 2 недели после заключительного введения ГМЛ-1, для оценки обратимости возможных токсических эффектов.

Суточное потребление корма и воды у крыс всех групп определяли до начала введения ГМЛ-1 или 1 % раствора крахмала, далее еженедельно, а также через 24 ч после заключительного введения (крысы групп №№ 1-4),

через 2 недели после заключительного введения ГМЛ-1 (только крысы «отставленной» группы № 4).

Изучение поведенческих реакций у крыс проводили по тесту «Открытое поле», оценивали следующие характеристики: ориентировочно-исследовательские реакции (локомоторная или горизонтально-двигательная активность), количество пересеченных периферических секторов, вертикальная двигательная активность (количество вертикальных стоек), исследовательская активность «норковый рефлекс», а также эмоциональное состояние животных (количество фекальных болюсов, числа уринаций, груминговой активности, выходов в центр, время замирания) [6]. Исследования проводили до начала введения ГМЛ-1 или 1 % раствора крахмала, через 24 ч после заключительного введения (крысы групп №№ 1-3), через 2 недели после заключительного введения (только крысы «отставленной» группы № 4).

Электрокардиографические исследования (ЭКГ) у крыс проводили с помощью компьютерного электрокардиографа «Поли-Спектр-8/В» во втором стандартном отведении. Регистрацию данных проводили через 24 ч после заключительного введения (крысы групп №№ 1-3), через 2 недели после заключительного введения (только крысы «отставленной» группы № 4).

Неинвазивное измерение пульса и артериального давления (АД) у крыс проводили с использованием модулей аппаратного комплекса ADInstruments и программного обеспечения LabChart (Австралия). Определяли пульс, систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление. Исследования проводились до начала введения ГМЛ-1 или 1 % раствора крахмала, через 24 ч после заключительного введения (крысы групп №№ 1-3 и кролики всех групп), через 2 недели после заключительного введения (только крысы «отставленной» группы № 4).

Измерения ректальной температуры у крыс осуществляли с использованием ректального датчика на оборудовании производства компании ADInstruments Ltd (Австралия). Исследования проводились до начала введения ГМЛ-1 или 1 % раствора крахмала, через 24 ч после заключительного введения (крысы групп №№ 1-3), через 2 недели после заключительного введения (только крысы «отставленной» группы № 4).

Клиническое исследование крови у крыс и кроликов осуществляли с помощью автоматического гематологического анализатора «Abacus Unior vet», Австрия (крысы), автоматического гематологического анализатора «MINDRAY», Германия (кролики), компьютеризированной микроскопической системы «МЕКОС-Ц1». Определяли следующие гематологические показатели периферической крови: количество гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрит, тромбокрит, средний объём эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, средняя концентрация гемоглобина в эритроците [7, 8]. Взятие материала проводили до начала введения ГМЛ-1 или 1 % раствора крахмала, через 24 ч после заключитель-

ного введения (крысы групп №№1-3 и кролики всех групп), через 2 недели после заключительного введения (только крысы «отставленной» группы №4).

Исследование гемостаза у крыс и кроликов проводили с использованием коагулометра TS 4000 (США). Определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПВ), количество фибриногена. Взятие материала проводили через 24 ч после заключительного введения (крысы групп №№ 1-3 и кролики всех групп), через 2 недели после заключительного введения (только крысы «отставленной» группы № 4).

Биохимические исследования крови у крыс и кроликов осуществляли с помощью автоматического биохимического и иммуноферментного анализатора «Chem Well 2910 Combi» (США). Определяли содержание глюкозы, общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, активность аланин- и аспартатаминотрансферазы. Взятие материала проводили через 24 ч после заключительного введения (крысы групп №№ 1-3 и кролики всех групп), через 2 недели после заключительного введения (только крысы «отставленной» группы № 4).

Биохимические исследования мочи у крыс проводили с помощью анализатора мочи «HandUReader» (Венгрия) и автоматического биохимического и иммуноферментного анализатора «Chem Well 2910 Combi», США, используя наборы реагентов для диагностики *in vitro* производства компании «SPINREACT S.A.» (Испания). Определяли удельный вес, кислотность, содержание глюкозы, белка. Взятие материала проводили до начала введения ГМЛ-1 или 1 % раствора крахмала (все группы крыс), через 24 ч после заключительного введения (крысы групп №№ 1-3), через 2 недели после заключительного введения (только крысы «отставленной» группы № 4).

Патоморфологические исследования. Все животные опытных и контрольных групп были подвергнуты эвтаназии и патологоанатомическому вскрытию с последующей оценкой микроскопической картины внутренних органов [2, 9], через 24 ч после заключительного введения (крысы и кролики групп №№ 1-3), через 2 недели после заключительного введения (только крысы «отставленной» группы № 4). Внутренние органы фиксировали в 10 % забуференном растворе формалина (фрагменты сердца, лёгких, трахеи, пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника, печени, поджелудочной железы, почек, мочевого пузыря, надпочечников, щитовидной железы, парашитовидной железы, тимуса, селезёнки, семенников и придатков семенников самцов, яичников и маточных труб самок крыс и кроликов) или 96 % этаноле (фрагменты головного мозга крыс). После окончания фиксации и стандартной гистологической проводки (автоматизированный тканевой процессор Leica TP1020, Германия) образцы заливали в парафиновые блоки (система заливки тканей с графическим дисплеем Tissue-Tek®ТЕК™, США). Готовили гистологические срезы толщиной

5 мкм (микротом ротационный Accu-Cut®SPM™, США), которые помещали на стекло с полилизиновым покрытием (Menzel). Окрашивали галлоцианин-хромовыми квасцами с последующей докраской 1 % водным раствором эозина. Срезы микроскопировали (микроскоп Nikon eclipse 55i,) в проходящем свете [10–13].

Оценка местного раздражающего действия. Возможное местное раздражающее действие ГМЛ-1 при пероральном введении оценивали клинически, затем макроскопически при проведении патологоанатомического вскрытия, а также микроскопически при исследовании гистологических срезов пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки.

Статистическая обработка результатов. Нормальность распределения полученных данных проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка, гомогенность дисперсий – с помощью критерия Левена. Если данные имели нормальное распределение и дисперсии выборок были равны, для определения статистической значимости различий между независимыми выборками использовали однофакторный дисперсионный анализ с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Ньюмену-Кейлсу. Для сравнения зависимых выборок использовали дисперсионный анализ повторных измерений с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Даннету. Результаты выражали в виде средних арифметических и их стандартных ошибок.

Если нормальность распределения отсутствовала или дисперсии выборок статистически различались, использовали непараметрические методы статистики. В случае независимых выборок сравнение проводили с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа по Краскалу-Уоллису с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Данну. Сравнение зависимых выборок проводили с помощью критерия Фридмана, с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Даннету. Полученные результаты выражали в виде медиан и нижнего и верхнего квартилей. Во всех случаях различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате проведённых исследований было установлено, что ГМЛ-1 в дозах 1 и 10 мг/кг не вызывал изменений общего состояния и внешнего вида экспериментальных крыс и кроликов.

Исследование динамики массы тела. Препарат ГМЛ-1 в изученных дозах при ежедневном пероральном введении не влиял на динамику массы крыс и кроликов (табл. 1, 2).

Суточное потребление корма и воды у крыс. В результате наблюдения за потреблением корма было установлено, что в контрольной группе самки крыс в течение всего эксперимента потребляли меньше корма, чем до введения 1 % раствора крахмала. Самцы этой

Таблица 1

Влияние ГМЛ-1 на динамику массы крыс при пероральном введении в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг в течение месяца

Группа	Масса крыс до введения препарата, г	1-я неделя		2-я неделя		3-я неделя		4-я неделя		5-я неделя		6-я неделя	
		Масса, г	Прирост массы, %	Масса, г	Прирост массы, %	Масса, г	Прирост массы, %	Масса, г	Прирост массы, %	Масса, г	Прирост массы, %	Масса, г	Прирост массы, %
1-я гр. Контроль	♀	222,0	5,6	249,5*	12,3	254,5*	13,6	262,5*	18,0	—	—	—	—
	♂	219±229	4,8±6,9	246±253	9,1±12,9	247±259	12,1±15,6	253±268	15,5±19,6	—	—	—	—
ГМЛ-1	♀	253,5	12,4	310,0*	22,3	316,5*	24,9	341,5*	33,2	—	—	—	—
	♂	250±262	11,7±15,2	295±321	19,6±22,6	308±334	23,2±30,0	324±353	32,2±34,4	—	—	—	—
ГМЛ-1 2-я гр. 1 мг/кг	♀	222,5	7,0	249,0*	10,1	258,5*	15,4	261,5*	17,3	—	—	—	—
	♂	214±235	4,8±7,7	234±257	8,4±12,0	246±271	12,9±16,9	247±278	14,5±18,3	—	—	—	—
ГМЛ-1 3-я гр. и 4-я гр. 10 мг/кг	♀	273,5*	11,3	318,0*	15,8*	335,5*	22,9	345,5*	25,6	—	—	—	—
	♂	267±282	6,7±14,3	296±334	12,0±20,1	312±352	18,9±25,2	328±365	22,8±31,3	—	—	—	—
ГМЛ-1 3-я гр. и 4-я гр. 10 мг/кг	♀	240,5*	5,2	261,5*	8,6	269,5*	11,7	284,0*	16,8	285,5*	16,5	290,5	15,6
	♂	228±256	2,7±6,8	246±281	6,6±11,3	248±289	7,7±14,0	256±301	12,4±19,6	260±320	11,8±18,7	257±314	12,3±22,2
ГМЛ-1 3-я гр. и 4-я гр. 10 мг/кг	♀	299,0*	8,7*	343,0**	16,3*	360,0**	25,2	383,0**	32,1	391,5*	34,1	386,0	32,5
	♂	278±304	7,1±10,4	327±362	15,1±20,8	345±386	21,1±27,0	357±412	26,4±34,8	356±438	28,1±41,3	374±435	26,5±47,0

Примечания: Данные представлены в виде медиан групп и 25 и 75 % квартилей; * — различие с фоном достоверно с уровнем значимости $p < 0,05$; ** — различие с фоном достоверно с уровнем значимости $p < 0,05$; * — различие с контролем достоверно с уровнем значимости $p < 0,05$; — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 3-й и 4-й группой; межгрупповая множественная оценка равенства медиан проводилась с применением критерия Краскела-Уоллиса; для проверки различий между связными выборками применялся критерий Вилкоксона.

Таблица 2

Влияние ГМЛ-1 на динамику массы кроликов при пероральном введении в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг в течение месяца

Группа	Масса кроликов до введения препарата, кг	1-я неделя		2-я неделя		3-я неделя		4-я неделя		5-я неделя		6-я неделя	
		Масса, кг	Прирост массы, %	Масса, кг	Прирост массы, %	Масса, кг	Прирост массы, %	Масса, кг	Прирост массы, %	Масса, кг	Прирост массы, %	Масса, кг	Прирост массы, %
Контроль 1-я группа	♀	2,61	7,44	2,83	11,06	2,95	11,06	3,01	15,61	3,10	21,19	3,10	21,19
	♂	2,59±2,64	7,09±11,97	2,79±2,87	9,70±16,99	2,86±2,96	9,70±16,99	2,99±3,10	14,02±18,66	3,00±3,28	13,64±27,80	3,00±3,28	13,64±27,80
ГМЛ-1 2-я группа 1 мг/кг	♀	2,50	6,31	2,69	10,61	2,75	8,54±12,45	2,83	12,84	2,88	16,46	2,88	16,46
	♂	2,46±2,52	5,02±8,84	2,51±2,75	8,54±12,45	2,67±2,80	8,54±12,45	2,75±2,90	8,82±16,32	2,64±3,06	7,32±19,68	2,64±3,06	7,32±19,68
ГМЛ-1 2-я группа 1 мг/кг	♀	2,58	5,63	2,79*	13,38	3,02*	10,07±17,44	3,13*	17,44	3,29*	26,29	3,29*	26,29
	♂	2,56±2,78	4,68±6,25	2,69±2,91	10,07±17,44	2,98±3,06	6,45±8,06	3,06±3,16	12,86±22,48	3,25±3,38	17,63±32,03	3,25±3,38	17,63±32,03
ГМЛ-1 3-я группа 10 мг/кг	♀	2,57	5,36	2,71*	7,34	2,76*	6,45±8,06	2,73*	5,98	2,83*	11,35	2,83*	11,35
	♂	2,48±2,66	4,84±5,65	2,60±2,84	8,54±12,45	2,64±2,86	8,54±12,45	2,57±3,02	4,17±13,45	2,62±3,12	6,05±16,00	2,62±3,12	6,05±16,00
ГМЛ-1 3-я группа 10 мг/кг	♀	2,61	7,44	2,83*	11,06	2,95*	9,70±16,99	3,01*	15,61	3,10*	21,19	3,10*	21,19
	♂	2,59±2,64	7,09±11,97	2,79±2,87	9,70±16,99	2,86±2,96	9,70±16,99	2,99±3,10	14,02±18,66	3,00±3,28	13,64±27,80	3,00±3,28	13,64±27,80
ГМЛ-1 3-я группа 10 мг/кг	♀	2,50	6,31	2,69*	10,61	2,76*	8,54±12,45	2,83*	12,84	2,89*	16,46	2,89*	16,46
	♂	2,46±2,52	5,02±8,84	2,51±2,75	8,54±12,45	2,67±2,80	8,54±12,45	2,75±2,90	8,82±16,32	2,64±3,06	7,32±19,68	2,64±3,06	7,32±19,68

Примечания: Данные представлены в виде медиан групп и 25 и 75 % квартилей; * — различие с фоном достоверно с уровнем значимости $p < 0,05$; * — различие с контролем достоверно с уровнем значимости $p < 0,05$; — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 3-й и 4-й группой; межгрупповая множественная оценка равенства медиан проводилась с применением критерия Краскела-Уоллиса; для проверки различий между связными выборками применялся критерий Вилкоксона.

группы, наоборот, первые три недели потребляли больше гранулята комбикорма, чем в начале эксперимента. Однако на 4-й неделе регистрируемый показатель был, так же как у самок, ниже исходного значения на 13 %. У крыс 2-й группы, которым в течение одного месяца вводили ГМЛ-1 в дозе 1 мг/кг, не выявлено закономерных различий в потреблении корма с контролем и исходными данными. Следует отметить, что у самок к окончанию эксперимента показатели потребления гранулята комбикорма были ниже контрольных на 14 %, в отличие от самцов, у которых данный показатель на 4-й неделе введения препарата был значимо выше контрольного на 21 %. Отмечено, что колебание показателей потребления корма самцами 3-й и 4-й групп, получавших в течение месяца ГМЛ-1 в дозе 10 мг/кг, не имело закономерных различий между этими группами и контролем. Потребление гранулята комбикорма самками этих групп к окончанию эксперимента не имело значимых различий с контролем, у самцов потребление корма было на 18 % выше контрольного показателя. У крыс 4-й «отставленной» группы, исследованных через 2 недели после отмены препарата, показатели потребления корма были на уровне контроля (табл. 3).

Установлено, что у животных контрольной группы к окончанию эксперимента потребление воды было значимо меньше, чем до введения 1 % раствора крахмала.

Колебание показателей потребления жидкости крысами опытных групп в первые три недели введения ГМЛ-1 не имело закономерных различий с контролем и исходными данными. Следует отметить, что через месяц самки и самцы этих групп пили значимо больше воды, чем контрольные животные (табл. 4).

Изучение поведенческих реакций у крыс. У животных контрольной группы в тесте «Открытое поле» через один месяц введения 1 % раствора крахмала не отмечалось значимых различий с исходными данными, за исключением снижения двигательной активности и уменьшения в 4-9 раз числа выхода в центр (табл. 5). Такие изменения являются закономерными после длительного пребывания животных, не получающих психотропные соединения, в ограниченном пространстве. К окончанию эксперимента у животных экспериментальных групп отмечались те же различия в показателях с исходными данными, что и в контроле. Важно, что при введении препарата ГМЛ-1 в течение месяца в дозах 1 и 10 мг/кг в тесте «открытое поле» показатели ориентировочно-исследовательской активности крыс опытных групп не имели значимых различий с контролем.

Электрокардиографические исследования у крыс. ГМЛ-1 не вызывал патологических изменений, регистрируемых по показателям ЭКГ во втором отведении у экспериментальных животных.

Неинвазивное измерение пульса и АД у крыс. При исследовании пульса и АД у крыс контрольной и опытных групп было установлено, что в ходе эксперимента изученные показатели не выходили за пределы физиологической нормы для данного вида животных. Таким образом, ГМЛ-1 в дозах 1 и 10 мг/кг не вызывал изменений пульса и АД у экспериментальных животных.

Измерения ректальной температуры у крыс. ГМЛ-1 не вызывал значимых изменений ректальной температуры у экспериментальных животных, исследуемый показатель находился в пределах физиологической нормы у крыс.

Таблица 3

Влияние ГМЛ-1 на суточное потребление корма у крыс при пероральном введении в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг в течение месяца

Группа		Корм, гр.						
		фон	1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя	5-я неделя «отст.» гр.	6-я неделя «отст.» гр.
Контроль 1-я группа	♀	19,9 19,7÷20,6	13,9 [■] 13,5÷14,5	15,0 [■] 14,8÷15,3	17,0 [■] 16,5÷17,3	17,4 [■] 16,7÷17,7	—	—
	♂	22,5 22,2÷23,2	26,3 [■] 25,4÷26,9	25,1 [■] 23,9÷26,0	24,4 [■] 23,8÷25,8	19,6 [■] 18,6÷20,3	—	—
ГМЛ-1 2-я группа 1 мг/кг	♀	15,3 14,7÷16,2	13,9 [■] 13,0÷14,5	14,4 [■] 13,6÷14,9	17,1 [■] 16,3÷17,9	15,0 ^{■*} 14,1÷15,9	—	—
	♂	22,7 22,2÷23,4	21,2 ^{■*} 19,9÷22,2	27,5 [■] 25,6÷28,8	20,0 ^{■*} 18,6÷21,0	23,7 ^{■*} 22,5÷25,1	—	—
ГМЛ-1 3-я и 4-я «отст.» гр. 10 мг/кг	♀	15,0 14,0÷15,5	13,1 [■] 12,8÷14,2	15,2 14,2÷16,5	17,7 [■] 16,2÷19,9	15,9 [■] 15,3÷17,6	16,1 [■] 14,7÷18,1	15,9 [■] 14,0÷17,1
	♂	28,7 26,6÷29,1	24,2 [■] 22,0÷27,3	22,1 ^{■*} 21,1÷23,4	24,1 [■] 23,0÷25,8	23,2 ^{■*} 22,3÷25,1	22,0 [■] 20,0÷24,7	20,8 [■] 20,1÷23,4

Примечания: Данные представлены в виде медиан и нижнего и верхнего квартилей; [■] – различие с фоном достоверно с уровнем значимости $p < 0,05$; * – различие с контролем достоверно с уровнем значимости $p < 0,05$.

Таблица 4

Влияние ГМЛ-1 на суточное потребление воды у крыс при пероральном введении в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг в течение месяца

Группа		Вода, мл						
		Исходные данные	1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя	5-я неделя «отст.» гр.	6-я неделя «отст.» гр.
Контроль 1-я группа	♀	33,2 32,8÷34,3	29,9 [■] 29,0÷31,1	33,4 33,0÷33,9	26,9 [■] 26,1÷27,3	20,0 [■] 19,3÷20,5	—	—
	♂	24,6 24,3÷25,4	39,5 [■] 38,1÷40,3	41,0 [■] 39,0÷42,5	24,4 23,8÷25,8	20,3 [■] 19,3÷21,0	—	—
ГМЛ-1 2-я группа 1 мг/кг	♀	20,6* 19,8÷21,7	25,0 ^{■*} 23,5÷26,2	21,8 ^{■*} 20,5÷22,5	23,5 ^{■*} 22,3÷24,6	23,5 ^{■*} 22,2÷25,0	—	—
	♂	23,2* 22,7÷24,0	33,4 ^{■*} 31,4÷35,0	25,0 ^{■*} 23,2÷26,2	21,7 ^{■*} 20,1÷22,7	37,9 ^{■*} 36,0÷40,0	—	—
ГМЛ-1 3-я и 4-я «отст.» гр. 10 мг/кг	♀	15,1* 14,1÷15,6	20,5 ^{■*} 16,5÷23,3	24,9 ^{■*} 24,3÷27,2	23,6 ^{■*} 22,7÷25,8	25,1 ^{■*} 22,8÷26,8	23,1 [■] 21,0÷25,8	18,4 [■] 16,2÷19,9
	♂	34,1* 31,6÷34,6	30,2* 26,5÷35,3	34,5* 32,4÷37,2	33,4* 31,3÷35,5	34,0* 32,5÷36,8	33,6* 30,6÷37,6	33,0* 32,0÷37,2

Примечания: Данные представлены в виде медиан и нижнего и верхнего квартилей; [■] – различие с исходными данными достоверно с уровнем значимости $p < 0,05$; * – различие с контролем достоверно с уровнем значимости $p < 0,05$.

Таблица 5

Оценка влияния ГМЛ-1 при пероральном введении в течение месяца на поведение крыс в тесте «открытое поле»

Препарат, доза		Число пересечённых квадратов	Число вертикальных стоек	Число заглядываний в отверстия	Выход в центр	Груминг	Замирание	Число актов дефекаций	Число уринаций	
Контроль 1-я группа	до введения	♀	38,0 35,0÷50,0	19,5 17,0÷23,0	3,5 0,0÷6,0	9,5 7,0÷15,0	2,6 0,0÷8,1	0,0 0,0÷0,0	1,0 0,0÷2,0	0,0 0,0÷0,0
		♂	29,5 28,0÷30,0	14,5 11,0÷23,0	2,0 1,0÷2,0	4,5 2,0÷11,0	1,5 0,4÷6,3	0,0 0,0÷0,0	0,0 0,0÷1,0	0,0 0,0÷0,0
	через месяц	♀	21,5 [■] 16,0÷28,0	8,5 [■] 4,0÷10,0	2,5 0,0÷6,0	1,0 [■] 0,0÷3,0	7,0 4,2÷9,1	0,1 0,0÷1,3	2,0 0,0÷4,0	0,0 0,0÷1,0
		♂	15,5 [■] 7,0÷20,0	7,5 5,0÷11,0	0,0 0,0÷1,0	0,0 [■] 0,0÷1,0	4,7 0,0÷48,1	0,4 0,0÷0,9	2,0 0,0÷6,0	0,0 0,0÷0,0
ГМЛ-1 2-я группа 1 мг/кг	до введения	♀	27,0 18,0÷37,0	9,0 4,0÷13,0	3,0 0,0÷4,0	7,0 1,0÷9,0	6,0 4,5÷13,9	0,0 0,0÷0,0	0,0 0,0÷2,0	0,0 0,0÷0,0
		♂	31,0 28,0÷34,0	6,0* 5,0÷9,0	5,5 3,0÷9,0	2,5 0,0÷8,0	1,0 0,0÷1,6	0,0 0,0÷0,0	4,0 0,0÷4,0	0,0 0,0÷0,0
	через месяц	♀	19,5 [■] 12,0÷23,0	4,5 [■] 4,0÷5,0	2,5 2,0÷3,0	0,0 0,0÷5,0	5,4 2,2÷6,9	0,0 0,0÷0,0	0,0 0,0÷1,0	0,0 0,0÷0,0
		♂	14,0 [■] 9,0÷15,0	3,0 [■] 2,0÷4,0	1,5 1,0÷2,0	1,0 0,0÷3,0	6,0 1,7÷9,9	0,8 0,0÷1,3	1,5 0,0÷5,0	0,0 0,0÷1,0
ГМЛ-1 3-я и 4-я группы 10 мг/кг	до введения	♀	31,5* 29,0÷5,0	10,0* 7,0÷16,0	3,0 3,0÷5,0	7,5 5,0÷14,0	2,7 2,0÷4,8	0,0 0,0÷0,0	0,0 0,0÷0,0	0,0 0,0÷0,0
		♂	21,5 16,0÷25,0	5,5* 4,0÷10,0	1,5 1,0÷4,0	0,0 0,0÷3,0	0,9 0,0÷6,0	0,0 0,0÷1,8	3,0 0,0÷4,0	0,0 0,0÷0,0
	через месяц	♀	22,0 [■] 20,0÷25,0	6,0 [■] 4,0÷9,0	5,0 3,0÷6,0	1,5 [■] 0,0÷4,0	7,6 [■] 5,6÷20,2	0,0 0,0÷0,9	0,0 0,0÷0,0	0,0 0,0÷0,0
		♂	8,0 [■] 5,0÷12,0	4,0 1,0÷5,0	2,0 0,0÷3,0	0,0 0,0÷0,0	0,0 0,0÷11,2	1,0 0,0÷3,2	1,5 0,0÷5,0	0,0 0,0÷0,0
	Через 1,5 месяца «отставл. гр.»	♀	18,5 [■] 16,0÷19,0	6,0 [■] 6,0÷8,0	3,0 2,0÷5,0	4,5 3,0÷6,0	6,7 1,1÷10,6	0,0 0,0÷3,6	0,0 0,0÷0,0	0,0 0,0÷0,0
		♂	27,0 15,0÷33,0	4,0 1,0÷8,0	0,0 0,0÷1,0	0,0 0,0÷4,0	6,9 0,0÷16,5	0,0 0,0÷0,0	0,5 0,0÷4,0	0,0 0,0÷0,0

Примечания: Данные представлены в виде медиан групп и 25 и 75 % квартилей; [■] – различие с фоном достоверно с уровнем значимости $p < 0,05$; * – различие с контролем достоверно с уровнем значимости $p < 0,05$.

Лабораторно-клиническое исследование крови у крыс и кроликов

Крысы. Через месяц введения препарата ГМЛ-1 в дозе 1 мг/кг у крыс 2-й группы не отмечено значительных различий с контролем. По сравнению с первоначальными значениями, к окончанию эксперимента наблюдались колебания в пределах нормы показателей красной крови, снижение количества гемоглобина у самок (с 162,5 г/л до 154,5 г/л) и показателей эритроцитарных индексов у крыс обоего пола. В лейкограмме у самок крыс данной группы отмечено уменьшение числа лимфоцитов.

Через месяц введения препарата ГМЛ-1 в дозе 10 мг/кг у крыс 3-й группы не отмечено значимых различий с контролем. По сравнению с исходными данными в лейкоцитарной формуле у самцов регистрировали уменьшение числа сегментоядерных нейтрофилов на фоне роста числа лимфоцитов. При исследовании морфометрических показателей эритроцитов через месяц введения препарата в дозе 10 мг/кг у крыс 3-й группы не наблюдалось значительных различий с контролем, за исключением уменьшения диаметра эритроцитов у самцов до 6,29 мкм по сравнению с контролем (6,74 мкм) и исходными данными (6,63 мкм), и у самок по сравнению с исходными данными (с 6,59 до 6,35 мкм).

Через 2 недели после отмены препарата у крыс 4 «отставленной» группы было зарегистрировано увеличение содержания эозинофилов по сравнению с исходными данными, контролем и с данными, полученными к окончанию месячного введения препарата ГМЛ-1 (3-я группа). По сравнению с данными, полученными к окончанию месячного введения препарата ГМЛ-1 (3-я группа), у самцов 4-й «отставленной» группы отмечали увеличение числа анизохромных эритроцитов и показателя анизоцитоза.

Следует отметить, что несмотря на значимый характер изменений перечисленных показателей, изменения были невелики и не выходили за пределы референтных значений и вариабельности, наблюдаемых у лабораторных крыс.

Кролики. Через месяц введения 1 % раствора крахмала у кроликов контрольной группы регистрировалось увеличение показателей красной крови (значимое у самок): гемоглобина на 12 %, эритроцитов на 11 % соответственно. В целом, эти изменения были незначительны, не сказывались на эритроцитарных индексах и не выходили за референтные уровни.

Установлено, что у кроликов 2-й группы к окончанию эксперимента не выявлено значимых различий с контрольными данными. По сравнению с первоначальными значениями через месяц введения препарата у кроликов этой группы регистрировали некоторые изменения эритроцитарных индексов: так средние содержание и концентрация гемоглобина в эритроците (МСН и МСНС) были выше первоначальных данных

в среднем на 10 и 8 % соответственно. Количество тромбоцитов у самок уменьшилось в 2 раза, а у самцов, наоборот, увеличилось на 29 % по сравнению с показателями, полученными до эксперимента.

При исследовании морфометрических показателей эритроцитов через месяц введения препарат ГМЛ-1 в дозе 1 мг/кг у кроликов 2-й группы выявлено значимое уменьшение числа дискоидных эритроцитов и, соответственно, возрастание числа пойкилоцитных форм по сравнению с контрольными и первоначальными данными. Однако колебания этих показателей не превышали в среднем 5-6 %, и были характерны для лабораторных кроликов. У самок выявлено снижение количества анизохромных эритроцитов на 18 % по сравнению с первоначальными данными.

Установлено, что у кроликов 3-й группы через месяц введения препарата ГМЛ-1 в дозе 10 мг/кг показатели периферической крови не имели значимых различий с контролем. По сравнению с первоначальными данными отмечено увеличение количества гемоглобина, и, как следствие, увеличение показателей МСН (самки) и МСНС (самки и самцы). Количество лейкоцитов у самок понизилось, а в лейкоцитарной формуле выявлено снижение уровня базофилов. Вариабельность этих показателей не выходит за пределы физиологической нормы в крови опытных животных.

При исследовании морфометрических показателей эритроцитов у кроликов 3-й группы через месяц введения препарата ГМЛ-1 в дозе 10 мг/кг не выявлено значимых различий с контролем. По сравнению с исходными данными у самок регистрировали значимое повышение уровня анизоцитоза с 6,0 до 7,0 %.

Следует отметить, что изменения перечисленных показателей у кроликов, хотя и были статистически значимыми, были незначительны и не выходили за границы референтных значений для данного вида животных.

Обобщённый анализ данных проведённых гематологических исследований не выявил эффектов, которые могли бы свидетельствовать о токсическом действии ГМЛ-1.

Исследование гемостаза у крыс и кроликов. При исследовании плазмы крови крыс 1-й (контроль) и 3-й групп все показатели находились в пределах обычно наблюдаемых значений. У самцов 2-й и 4-й («отставленная») групп было выявлено значимое удлинение АЧТВ на 26,1 и 26,6 %, соответственно по сравнению с контрольными животными. Следует отметить, что наблюдаемое удлинение АЧТВ свертывания крови у самцов крыс находилось в пределах обычно наблюдаемых значений. Таким образом, у крыс, получавших препарат ГМЛ-1 в дозах 1 и 10 мг/кг, все показатели гемостаза находились в границах физиологической нормы.

При изучении плазмы крови кроликов 1-й и 2-й групп все исследуемые показатели гемостаза находились в пределах физиологической нормы. У самок,

получавших ГМЛ-1 в дозе 10 мг/кг (3-я группа), наблюдалось значимое удлинение ПВ на 35,9 % и снижение концентрации фибриногена на 11,5 % по сравнению с группой контроля. Следует отметить, что вариабельность указанных выше показателей гемостаза не выходила за границы референтных значений.

Таким образом, ГМЛ-1 в изученных дозах не оказывал повреждающего действия на систему гемостаза экспериментальных крыс и кроликов.

Биохимические исследования крови у крыс и кроликов.

При биохимическом исследовании сыворотки крови крыс контрольной и опытных групп все показатели находились в пределах референтных значений. У самцов, получавших препарат в дозе 1 мг/кг (2-я группа), было зарегистрировано значимое снижение содержания мочевины на 32,4 % по сравнению с контрольной группой. У крыс, получавших ГМЛ-1 в дозе 10 мг/кг (3-я группа), не установлено значимых различий с контрольными животными по содержанию биохимического состава крови. При исследовании крови крыс 4-й «отставленной» группы было отмечено значимое повышение глюкозы на 22,3 % у самок и активности АЛТ на 43,4 % у самцов по сравнению с аналогичными показателями животных 3-й группы. Выявленные колебания биохимических показателей в крови крыс всех групп находились в пределах обычно наблюдаемых значений, характерных для этого вида животных.

При изучении сыворотки крови кроликов контрольной и опытных групп все исследуемые биохимические показатели находились в пределах физиологической нормы. У кроликов, получавших препарат ГМЛ-1, не выявлено значимых различий в биохимическом составе крови по сравнению с контрольными животными, за исключением значимого повышения мочевины у самцов 2-й группы (1 мг/кг) на 25,8 % и у самок 3-й группы (10 мг/кг) на 34,7 %. Наблюдаемые колебания значений биохимических показателей у кроликов, получавших препарат в дозе 1 и 10 мг/кг, находились в пределах референтных значений для данного вида животных.

Таким образом, исследование показало, что введение препарата ГМЛ-1 крысам и кроликам в дозах 1 и 10 мг/кг не вызывает биохимических отклонений от физиологической нормы в крови опытных животных.

Биохимические исследования мочи у крыс. При исследовании физико-химических свойств мочи крыс контрольной и опытных групп все показатели находились в пределах референтных значений. Через месяц проведения эксперимента у контрольных самцов наблюдалось значимое повышение диуреза на 30 % и снижение концентрации мочевины на 32,9 % по сравнению с первоначальными данными. У самок контрольной группы было зарегистрировано значимое повышение уровня креатинина на 42,7 % по сравнению с первоначально пониженными значениями этого показателя в данной группе животных. У самок крыс, получавших препарат ГМЛ-1 в дозе 1 мг/кг

(2-я группа), в начале эксперимента был установлен значимо пониженный объём суточного диуреза на 31 % и повышенное содержание креатинина в 2 раза по сравнению с контрольной группой. У самцов этой группы был отмечен значимо повышенный уровень креатинина на 48,2 % по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе. Через месяц у самцов, получавших препарат ГМЛ-1 в дозе 1 мг/кг (2-я группа), было отмечено значимо повышенное содержание мочевины на 46 % по сравнению с данными контрольных животных. Исследование состава мочи крыс, получавших препарат ГМЛ-1 в дозе 10 мг/кг (3-я группа), в начале эксперимента не выявило значимых различий с контролем, за исключением значимо повышенного содержания креатинина у самцов на 48,8 % по сравнению с первоначально сниженным уровнем этого показателя в моче контрольных животных. Через две недели после отмены препарата у крыс, получавших препарат ГМЛ-1 в дозе 10 мг/кг (отставленная группа), не было выявлено значимых различий в биохимическом составе мочи. Следует отметить, что наблюдаемые у самцов и самок крыс колебания диуреза, концентрации мочевины и креатинина не превышало физиологических значений, характерных для данного вида животных.

Таким образом, ГМЛ-1 не вызывал значимых изменений физико-химических свойств мочи у крыс.

Патоморфологические исследования. В результате проведённого патологоанатомического вскрытия, последующих макро- и микроскопических исследований установлено, что ГМЛ-1 в условиях настоящего эксперимента не вызывал закономерных изменений строения органов сердечно-сосудистой системы (сердце, магистральные сосуды), дыхательной системы (лёгкие, трахея), желудочно-кишечного тракта (пищевод, желудок, тонкий и толстый отделы кишечника, печень, поджелудочная железа), мочевыводящей системы (почки, мочевой пузырь), эндокринной системы (надпочечники, щитовидная железа, парашитовидная железа, островки Лангерганса поджелудочной железы), органов кроветворения (селезёнка, тимус, лимфатические узлы кишечника и лёгких), репродуктивной системы (семенники и придатки семенников самцов, яичники и маточные трубы самок) крыс и кроликов, нервной системы (головной мозг) крыс.

Оценка местного раздражающего действия. При осуществлении манипуляции перорального введения препарата все крысы и кролики контрольных и опытных групп вели себя спокойно, не проявляли признаков агрессии. При ежедневных осмотрах не было отмечено морфологических признаков раздражения слизистой оболочки ротовой полости ни у одного животного. В результате проведённого патоморфологического вскрытия не было обнаружено макро- и микроскопических изменений ротовой полости, языка, глотки, пищевода, желудка, тонкого и толстого отделов кишечника крыс и кроликов контрольных и опытных групп. Микроскопическая

картина пищевода, желудка, тонкого и толстого отделов кишечника крыс и кроликов экспериментальных групп, получавших препарат ГМЛ-1 в дозах 1 и 10 мг/кг, была идентичной таковой, наблюдаемой у контрольных крыс и кроликов, получавших 1% раствор крахмала. Таким образом, ГМЛ-1 в изученных дозах не оказывал местного раздражающего действия.

Заключение

ГМЛ-1, вводимый крысам и кроликам перорально в дозах 1 и 10 мг/кг в течение одного месяца, не продемонстрировал токсических эффектов и местного раздражающего действия в комплексном исследовании, выполненном в объеме, рекомендованном Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [2].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мирошкина Ирина Александровна
Автор, ответственный за переписку

e-mail: iris10.81@mail.ru

ORCID: 0000-0002-3208-198X

SPIN-код: 4697-7938

н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Miroshkina Irina

Corresponding author

e-mail: iris10.81@mail.ru

ORCID: 0000-0002-3208-198X

SPIN-code: 4697-7938

Researcher of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Сорокина Александра Валериановна

ORCID: 0000-0002-9600-7244

к. б. н., в. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Sorokina Aleksandra

ORCID: 0000-0002-9600-7244

Candidate of Biological Sciences, Leading researcher of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Волкова Анна Валерьевна

с. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Volkova Anna

Senior Researcher of the laboratory of psychopharmacology FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Качалов Кирилл Сергеевич

SPIN-код: 2992-6789

инженер 1-й категории лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва; студент фармацевтического факультета Московского медицинского университета «Реавиз», Москва

Kachalov Kirill

SPIN-code: 2992-6789

engineer of the 1st category of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow; student of pharmaceutical faculty of Moscow Medical university "Reaviz", Moscow

Алексеев Иван Владимирович

SPIN-код: 9757-6210

инженер 1-й категории лаборатории фармакологии мутагенеза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва; студент фармацевтического факультета Московского медицинского университета «Реавиз», Москва

Alekseev Ivan

SPIN-code: 9757-6210

engineer of the 1st category of the laboratory of pharmacology of mutagenesis FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow; student of pharmaceutical faculty of Moscow Medical university "Reaviz", Moscow

Захаров Алексей Дмитриевич

SPIN-код: 9013-6228

инженер 1-й категории лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Zakharov Aleksei

SPIN-code: 9013-6228

engineer of the 1st category of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Алексеева Светлана Витальевна

ORCID: 0000-0002-1262-6997

SPIN-код: 8985-3418

с. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Alekseeva Svetlana

ORCID: 0000-0002-1262-6997

SPIN-code: 8985-3418

Senior Researcher of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Дурнев Андрей Дмитриевич

ORCID: 0000-0003-0218-8580

SPIN-код: 8426-0380

зав. лабораторией лекарственной токсикологии, член-корр. РАН, д. м. н. профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Durnev Andrei

ORCID: 0000-0003-0218-8580

SPIN-code: 8426-0380

Head of the laboratory of drug toxicology, RAS corresponding member, Ph.D., Professor, Director FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Литература / References

1. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Academies Press (US). Washington (DC). 2011. DOI: 10.17226/12910.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. Изучение «хронической» токсичности. Медицина. — М.: 2005;47–54. [Guideline for Experimental (Preclinical) Studying of New Pharmacological Substances. Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu obshchetoksicheskogo deistviya farmakologicheskikh veshchestv. Izuchenie «khronicheskoi» toksichnosti. Moscow: Medicine; 2005. P. 41–47. (In Russ).]
3. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (РД 64-126-91). — М.: МЗ России, ФК, 1992; 45. [Pravila doklinicheskoi otsenki bezopasnosti farmakologicheskikh sredstv. RD 64-126-91. Moscow: Rosminzdrav, FK; 1992. (In Russ).]
4. Diehl KH, Hull R, Morton D. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. *Journal of Applied Toxicology*. 2001;21:15–23.
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств. Изучение хронической токсичности. Гриф и К. — М.: 2012;17–19. [Guidance on Preclinical Evaluation of Medicines. Part 1. Metodicheskie rekomendatsii po izucheniyu obshchetoksicheskogo deistviya lekarstvennykh sredstv. Izuchenie khronicheskoi toksichnosti. Moscow: Grif i K; 2012:17–19 (In Russ).]
6. Балынина Е.С., Березовская И.В. Сравнительная оценка методов определения ориентировочной реакции крыс в токсикологическом

эксперименте // *Фарм. и Токсикол.* — 1976. — № 5. — С. 635–638. [Balynina ES, Berезovskaya IV. Sravnitel'naya otsenka metodov opredeleniya orientirovochnoi reaktzii krysv v toksikologicheskom eksperimente. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 1976;5:635-638. (In Russ).]

7. Тэмк Х., Диам Х., Хаферлах Т. Атлас по гематологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. [Theml H, Diem H, Haferlach T. Color Atlas of Hematology. Moscow: MEDpress-inform. 2010. (In Russ).]
8. *Исследование системы крови в клинической практике* / под ред. Г.И. Козинца, В.А. Макарова. М.: Триада-Х, 1997. [Studies of Blood System in Clinical Practice. Ed by Kozinets GI, Makarov VA. Triada-X; 1997. (In Russ).]
9. Бельский М.Б. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*. — М.: 1963. [Belen'kii MB. Elementy kolichestvennoi otsenki farmakologicheskogo efekta. Moscow: 1963. (In Russ).]
10. Меркулов Г.А. *Курс патологистологической техники*. 5-е изд., испр. и доп. — Ленинград: Медицина. Ленингр. отд-ние; 1969. [Merkulov GA. Kurs patologistologicheskoi tekhniki. Leningrad: Medicine; 1969. (In Russ).]
11. *Микроскопическая техника. Руководство для врачей и лаборантов* / под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. — М.: Медицина; 1996 [Mikroskopicheskaya tekhnika. Rukovodstvo dlya vrachei i laborantov. Ed by Sarkisov DS, Perov YuL. Moscow: Medicine; 1996. (In Russ).]
12. Сапожников А.Г., Доросевич А.Е. *Гистологическая и микроскопическая техника: Руководство*. — Смоленск: САУ, 2000. [Sapozhnikov AG, Dorosevich AE. Gistologicheskaya i mikroskopicheskaya tekhnika: Rukovodstvo. Smolensk: SAU; 2000. (In Russ).]
13. Rolls GO. 101 Steps to Better Histology — a Practical Guide to Good Histology Practice. Leica Microsystems; 2008.



230 исследований

220 публикаций

48 партнёров

Комплексная клинико-экономическая оценка лекарственных средств для включения в ограничительные перечни

- **Оценка эффективности и безопасности**

- систематический обзор
- мета-анализ
- не прямые и смешанные сравнения,
сетевой мета-анализ

- **Разработка моделей принятия решений в MS Excel**

- **Локальная адаптация CORE-моделей**

- **Клинико-экономический анализ**

- **Анализ влияния на бюджет**

- **Подготовка Предложения на включение
в ограничительные перечни**



Награждён в 2013 и 2014 гг. Всероссийской социальной премией в области организации здравоохранения, фармакоэкономики и рациональной фармакотерапии «Da.Signa»

Под общей редакцией
БЕЛОУСОВА Д.Ю., ЗЫРЯНОВА С.К., КОЛБИНА А.С.

Управление клиническими исследованиями



Учебное пособие
по планированию и проведению
клинических исследований
лекарственных средств

Учебное пособие «Управление клиническими исследованиями» описывает методологию эффективного управления проектом по изысканию, разработке и выводу на фармацевтический рынок лекарственных средств, начиная с этапа поиска перспективных химических соединений, проведения доклинических испытаний веществ—кандидатов, клинических исследований лекарств—кандидатов, фармаконадзора, управления данными, анализа полученных данных, составления окончательного отчёта об исследовании, получения регистрационного удостоверения, публикации результатов, заканчивая организацией пострегистрационных исследований безопасности, проведением неинтервенционных и фармакоэпидемиологических исследований, а также процесс обеспечения качества, проведения аудита и инспекций уполномоченных органов здравоохранения, создания стандартных операционных процедур, архивирования документов исследования.

Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации и стран — участниц Евразийского экономического союза. Кропотливая работа авторского коллектива практикующих специалистов по клиническим исследованиям позволила сделать сложные понятия ясными в изложении и простыми для понимания читателем любого уровня опыта и подготовки.

Студентам, мониторам клинических исследований, стремящимся стать проектными менеджерами, и предназначено данное учебное пособие. Также книга будет интересна тем, кто непосредственно участвует в процессе разработки новых лекарственных средств: клиническим проектным менеджерам, специалистам по клиническим исследованиям, фармаконадзору, управлению данными, статистическому анализу, обеспечению качества, медицинским писателям, регистрации, представителям регуляторных и медицинских отделов, работающих в инновационных фармацевтических компаниях и контрактных исследовательских организациях. Представленные материалы будут полезны опытным врачам-исследователям, сотрудникам научно-исследовательских институтов и организаций, участвующих в поиске новых лекарственных веществ, организующих доклинические и клинические испытания, а также служащим уполномоченных органов здравоохранения, регулирующих их проведение.

Приобрести книгу

можно в офисе ООО «Издательство ОКИ»

тел.: +7 (910) 449-22-73

e-mail: eva88@list.ru

Выходные данные

Управление клиническими исследованиями / под общ. ред. Белоусова Д.Ю., Зырянова С.К., Колбина А.С. — 1-е изд. — М.: Буки Веди: Издательство ОКИ, 2017. — 676 с.: ил. ISBN 978-5-4465-1602-5



Издательство ОКИ

ООО «Издательство ОКИ» выпускает 4 периодических научных специализированных медико-фармацевтических журналов, предназначенных для врачей, провизоров, фармацевтов, специалистов НИИ, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических ВУЗов, организаторов здравоохранения, клинических исследователей, фармакологов, сотрудников фармацевтических компаний, служащих регулирующих органов, членов Комитетов по Этике.

Сайт издательства: www.izdat-oki.ru



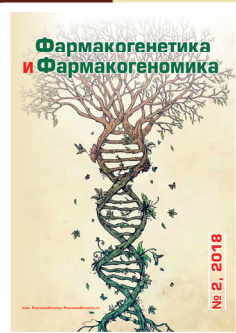
Журнал «Качественная клиническая практика» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: www.clininvest.ru



Журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



Журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



Журнал «Антибиотики и химиотерапия» освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru

Тел.: +7 (910) 449-22-73;
e-mail: clininvest@mail.ru