

carb solution ("Forticarb") and 12% imidocarb solution ("Pyro-stop") with babesiosis in dogs. According to the results of the study, it can be concluded that a higher therapeutic efficacy was observed when using a 5% imidocarb solution, which is due to a lower concentration of the active substance in comparison with the second group of animals. The lower concentration of the solution used was a deterrent factor in the rapid death of *Babesia canis* and, accordingly, in the development of side effects as a result of the formation of a huge number of toxic decay products of both the cells of one's own body and blood parasites. The use of concomitant therapy helped to minimize side effects, stimulate hematopoiesis, provided anti-inflammatory, antiallergic, hepatoprotective effects.

Key words: babesiosis, forticarb, pyro-stop, blood parasites.

REFERENCES

1. Antimicrobial and antiparasitic agents: Educational and methodological manual for veterinary pharmacology / N. L. Andreeva, A. M. Lunegov, O. S. Popova, V. A. Baryshev. - St. Petersburg: St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, 2017. - 57 p. – EDN XYANXL.
2. Biochemistry of organs and tissues: a textbook for students studying in the direction of preparation 06.04.01 - Biology (Master's level), for studying the discipline Biochemistry of Organs and Tissues. - St. Petersburg: St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, 2019. - 175 p.
3. Gaponova, V. N. Analysis of the incidence of service dogs in the kennel / V. N. Gaponova // Proceedings of the 63rd scientific conference of young scientists and students of St. - St. Petersburg: St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, 2009. - S. 45-46. – EDN TVMLST.
4. Gaponova, V. N. Clinical and diagnostic indicators of the kidneys in chronic renal failure in service dogs: specialty 06.02.01 "Diagnosis of diseases and therapy of animals, pathology, oncology and morphology of animals": abstract of the dissertation for the degree of candidate of veterinary sciences / Gaponova Victoria Nikolaevna - St. Petersburg, 2015. - 22 p. – EDN ZPQCYH.
5. Karpenko, L. Yu. Correlation assessment of indicators of the general clinical analysis of blood of dogs of large breeds / L. Yu. Karpenko, A. I. Kozitsyna, A. A. Bakhta // Agrarian science in ensuring food security and rural development: a collection materials of the International Scientific and Practical Conference, Lugansk, January 25 - 08, 2021. - Lugansk: Lugansk State Agrarian University, 2021. - P. 227-228. – EDN KIZAOA.
6. Kozitsyna, A. I., Karpenko, L. Yu., Bakhta, A. A. Evaluation of biochemical parameters of blood of dogs with babesiosis in conditions of central Russia // Modern prob-

lems of general and particular parasitology: materials IV International Parasitological Symposium, St. Petersburg, December 07–09, 2022. - St. Petersburg: St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, 2022. - S. 97-99. -EDN JPHPCX.

7. Kotova, A. V. Borrowings from modern languages in Latin veterinary terminology / A. V. Kotova // Topical issues of agricultural science: Proceedings of the National Scientific and Practical Conference, Ulyanovsk, October 20–21, 2021. - Ulyanovsk: Ulyanovsk State Agrarian University. P.A. Stolypin, 2021. - S. 518-520. – EDN JCXJWX.

8. Pathological physiology of organs and systems: Educational manual / O. V. Kryachko, L. A. Lukoyanova, K. A. Anisimova [and others]. - St. Petersburg: St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, 2022. - 99 p. – EDN MEUCGU.

9. The role of clinical and laboratory studies in the diagnosis of chronic renal failure in dogs / S. P. Kovalev, P. S. Kiselenko [et al.] // Issues of legal regulation in veterinary medicine. - 2018. - No. 4. - P. 129-132. – DOI 10.17238/issn2072-6023.2018.4.129.

10. Yugatova, N. Yu. Risk factors and prerequisites for the occurrence of anemia in calves / N. Yu. Yugatova, V. N. Gaponova, V. A. Trushkin // Actual problems of veterinary medicine: Proceedings of the international scientific and practical conference dedicated to the 90- anniversary of the birth of Professor V.A. Kirshina, Kazan, 05–06 April 2018. - Kazan: Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, 2018. - P. 329-331. - EDN LBCJRI.

11. Study of Adaptogenic Properties of the Drug Klim Pet Under Stress of Dogs in a Megalopolis / L. Lukoyanova, O. Kriyachko [et al.] // FASEB Journal. – 2021. – Vol. 35. – No S1. – P. 02469. – DOI 10.1096/fasebj.2021.35.S1.02469. – EDN FNRZXU.

УДК 615.91 : 004.94

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2023.1.79

ПРОБЛЕМА ВАЛИДАЦИИ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ В ФАРМАЦИИ

*Попова Ольга Сергеевна, канд.ветеринар.наук., доц. orcid.org/0000-0002-0650-0837
Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия*

РЕФЕРАТ

Тестирование токсичности на животных широко используется в химической, фармацевтической промышленности и исследованиях, как часть доклинических лабораторных испытаний веществ, для обеспечения безопасности химических веществ для человека и животных. В доклинических условиях безопасная и эффективная доза, приемлемая доза и порог воздействия вещества могут быть установлены с использованием млекопитающих и грызунов. Существует достаточно материалов по внедрению биомоделей в эксперименты. Для обобщения этих знаний, была проанализирована политематическая реферативно-библиографическая база. Основное внимание уделялось таким наукометрическим базам, как: Web of Science Core Collection, Medline, PubMed, РИНЦ, а также данные портала eLIBRARY.ru за последние 10 лет. Произведена оценка статистических данных и публикационной активности авторов на предмет запроса моделирование и этика в ветеринарии и медицине.

Целью исследования явился анализ современных моделей и перспектив использования новых биомоделей для экспериментов в фармакологии и токсикологии.

Наличие установленных протоколов важно для обеспечения согласованности между различными исследованиями в рамках одной модели, обеспечивая воспроизводимость и повторяемость в экспериментах.

На основе проведенного анализа литературных источников за последние 10 лет, можно сделать вывод, что несмотря на большое количество нормативной базы и трансгенных лабораторных животных с

встроенными генами – мишенями человека в их геноме, получить идентичность не составляет возможным. Вероятно, основной уклон в прогностической токсикологии будет сделан на нейросети и компьютерную замену существующих биомоделей. Так как несмотря на их относительную точность, содержание и кормление требуют затрат, а область использования животных в экспериментах все больше подвергается критике и требует новых подходов.

Ключевые слова: биомедицина, токсикологические модели, биоэтика.

ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно, что в современном мире при регистрации лекарственных средств мы проводим доклинические испытания на различных видах животных, подразумевая что эффекты и полученные данные можно экстраполировать на целевых животных и человека. Однако этические нормы и концепции защиты животных, которые многократно пересматривались за последние 10 лет, делают очевидным факт необходимости поиска альтернативных подходов. Так, на сегодняшний день регулирует отношения в области обращения с животными - Федеральный закон "Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации" от 27.12.2018 N 498-ФЗ, кроме этого есть отдельные статьи ГК РФ ст.137 и УК РФ ст.245, где упоминается о животных. Так, Гражданский кодекс РФ рассматривает их как объект имущества, а уголовный кодекс предусматривает уголовную ответственность за жестокое обращение с животными.

Для работы с лабораторными животными в России предусмотрены следующие нормативно – правовые документы: ГОСТ 33215–2014 – Правила оборудования помещений и организации процедур при работе с лабораторными животными; СанПиН 2.2.1.3218–14 – Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник и вивариев; ГОСТ 33216–2014 – Правила лабораторных работ с грызунами и кроликами, ГОСТ 33217-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными и ГОСТ ГОСТ 33219-2014 Группа Т58 Межгосударственный стандарт «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными: Правила содержания и ухода за рыбами, амфибиями и рептилиями».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализирована политематическая реферативно-библиографическая база. Основное внимание уделялось таким наукометрическим базам, как: Web of Science Core Collection, Medline, PubMed, РИНЦ, а также данные портала eLIBRARY.ru за последние 10 лет. Произведена оценка статистических данных и публикационной активности авторов на предмет запроса моделирование и этика в ветеринарии и медицине.

Целью исследования явился анализ современных моделей и перспектив использования новых биомоделей для экспериментов в фармакологии и токсикологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно анализу литературы, все современные биомодели, можно разделить на три вида: лабораторные животные, альтернативные орга-

низмы и математические модели. В последнее время перспективными считает альтернативные биомодели, включающие компьютерное моделирование, использование низших форм организмов (водоросли, гидробионты и растения), и даже этические источники трупов животных и тканей [1-3].

Провести расчет количества лабораторных животных которые были использованы в опытах несложно, достаточно посмотреть количество зарегистрированных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств для ветеринарного применения: во вкладке РЕЕСТР насчитывают 2195 записей, во вкладке СПИСОК ЗАЯВОК еще 8 записей. Итого почти 2200 препаратов зарегистрировано на территории Российской Федерации на момент 2023г. На каждый препарат были проведены доклинические исследования, соответствующих Руководству, видов и количеством животных. Согласно опубликованным данным за 2020г, каждый год в лабораторных экспериментах, по всему миру, участвуют более 100 млн животных [4].

Очевидно, что возникла острая необходимость искать альтернативные модели по оценке токсикологического и фармакологического эффектов. Современные лаборатории используют высококачественных стандартизованных животных изогенной природы SPF-категории (Specific Pathogen Free), полученных с помощью генетических подходов в создании инбредных, гибридных, конгенных, мутантных, трансгенных и иных линий. Проводя эксперимент руководитель проекта сами выбирает модели животного исходя из целей и задач дизайна исследования.

Но сохраняются ряд непреодолимых сложностей, например, материальные затраты на содержание и кормление животных, лабораторные животные могут быть источниками зооантропонозов. При этом, ни одно животное не является точной копией человека, поэтому результаты испытаний не всегда релевантны.

Конечно государственные структуры проводят работу по минимизации задействованных животных в испытаниях, так снижены количества испытаний при производстве косметики. Но тестирование токсичности в значительной степени зависит от животных, особенно грызунов в рамках доклинических лабораторных испытаний веществ. Тем не менее, использование млекопитающих и количество животных, используемых в исследованиях, стало проблемой для институциональных комитетов по этике [5,6].

Можно использовать в работе ступенчатый подход оценки новых фармакологических препаратов, поддерживая развитие Test Guideline 420,423 и 425, базирующегося на выполнении последовательного шага с использованием одного-трех животных [7-9].

Поэтому единственным решением в данном вопросе, остается создание биомоделей и создание новых подходов, не только с точки зрения биологии, медицины и этики, но, а также фармакологии и токсикологии. Тестирование токсичности на животных широко используется в химической, фармацевтической промышленности и исследованиях, как часть доклинических лабораторных испытаний веществ, для обеспечения безопасности химических веществ для человека.

Преимущества альтернативных методов — в сокращении затрат на испытания, возможности стандартизации и унификации, повышении специфичности исследований. Решением данной проблемы могут быть цифровые модели, манекены, 3D модели и даже 4D модели. *Drosophila melanogaster*, когда-то считавшаяся просто плодовой мухой, стала прорывной моделью в научных исследованиях с начала 20-го века. Благодаря значительным усилиям ученых в области генетики, этот организм был полностью охарактеризован в отношении его генома, транскриптома, протеома и метаболома с дальнейшими разработками, которые все еще продолжаются [10].

Так, например, специалисты Красноярского научного центра создали биолюминесцентные белки для тестирования лекарств, эта технология также позволяет сократить испытания на животных. По словам учёных, методика уже используется фармацевтическим концерном Bayer [11]. Создание цифровых моделей, с большими базами данных, представляющих разные органы человека и животных, помогут решить множество проблем и серьезных погрешностей, которые не исключены при обобщении опытов на животных и человека. Использование трехмерных моделей грызунов позволит ученым сохранить жизни лабораторным животным [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие установленных протоколов важно для обеспечения согласованности между различными исследованиями в рамках одной модели, обеспечивая воспроизводимость и повторяемость в экспериментах.

На основе проведенного анализа литературных источников за последние 10 лет, можно сделать вывод, что несмотря на большое количество нормативной базы и трансгенных лабораторных животных с встроенными генами — мишенями человека в их геноме, получить идентичность не составляет возможным. Вероятно, основной уклон в прогностической токсикологии будет сделан на нейросети и компьютерную замену суще-

ствующих биомоделей. Так как несмотря на относительную точность биомоделей, содержание и кормление требуют затрат, а область использования животных в экспериментах все больше подвергается критике и требует новых подходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования. М., Изд-во ВПК, 2005. —608 с.: ил.
2. Ушаков, Е. В. Биотика : Учебник и практикум / Е. В. Ушаков. – 1-е изд.. – Москва : Издательство Юрайт, 2017. – 306 с. – (Специалист). – ISBN 978-5-534-01550-8. – EDN ZTATVZ.
3. Мохов А.А., Мурашев А.Н., Красильщикова М.С., Хохлова О.Н., Семушина С.Г., Рассказова Е.А., Ржевский Д.И., Попов В.С., Яворский А.Н. «О необходимости совершенствования законодательства в сфере использования лабораторных животных» Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - №4. -2016, стр. 62-68.
4. Дешево и этично. Как выглядят гуманные испытания новых препаратов [Электронный ресурс]. URL: <https://sber.pro/publication/deshevo-i-etichno-kak-vygliadiat-gumannye-ispytaniia-novykh-preparatov?ysclid=leshvbyo9k895745055> (Дата обращения 25.02.2023).
5. Muhammad Nur Hamizan Khabib, Yogeetha Sivasanku, Hong Boon Lee, Suresh Kumar, Chin Siang Kue, Alternative animal models in predictive toxicology, *Toxicology*, V.465,2022,153053, <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.153053>.
6. Яскевич, Я. С. Основы биотетики / Яскевич Я.С., Денисов С.Д., Юдин Б.Г. - Мн.: Вышэйшая школа, 2009. - 351 с.: ISBN 978-985-06-1610-4. - Текст: электронный. - URL: <https://znanium.com/catalog/product/505855> (Дата обращения: 01.03.2023). – Режим доступа: по подписке.
7. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure, Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development; 2001. P. 115–36.
8. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No.: Acute Toxic Class Method. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development; 2001. P. 423.
9. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Acute Oral Toxicity – Up-and-Down Procedure. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development; 2001. P. 425
10. В. Yucesoy, R. Gallucci, 11.25 - Systems Biology in Immunotoxicology/ Charlene A. McQueen, *Comprehensive Toxicology (Third Edition)*.-Elsevier.- 2018.- P. 559-581
11. Баскакова Е. Российские ученые нашли замену лабораторным животным. [Электронный ресурс]. URL: <https://kubnews.ru/interesny/2022/08/19/rossiyskie-uchenye-nashli-zamenu-laboratornym-zhivotnym/?ysclid=le71xe8nev717574633> (Дата обращения 25.02.2023)
12. Тюренков ИН, Ломкина ЕМ, Куркин ДВ, Бакулин ДА, Волотова ЕВ. Этические аспекты доклинических исследований. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2015; (3) Стр. 36–41.

THE PROBLEM OF VALIDATION OF TOXICOLOGICAL MODELS IN PHARMACY

*Olga S. Popova, PhD in Veterinary Sciences, Docent, orcid.org/0000-0002-0650-0837
St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russia*

Animal toxicity testing is widely used in the chemical, pharmaceutical and research industries as a part of preclinical laboratory testing of substances to ensure that chemicals are safe for humans and animals. Under preclinical conditions, the safe and effective dose, acceptable dose, and exposure threshold of a substance can be established using mammals and rodents. There are enough materials on the introduction of biomodels in experiments. To summarize this knowledge, a polythematic abstract-bibliographic base was analyzed. The main attention was paid to such scientometric databases as: Web of Science Core Collection, Medline, PubMed, RSCI, as well as eLIBRARY.ru portal data for the last 10 years. An assessment of the statistical data and publication activity of the authors was made for the query modeling and ethics in veterinary medicine and medicine.

The aim of the study was to analyze modern models and prospects for using new biomodels for experiments in pharmacology and toxicology.

Having established protocols is important to ensure consistency between different studies within the same model, ensuring reproducibility and repeatability in experiments.

Based on the analysis of literature sources over the past 10 years, it can be concluded that despite the large number of regulatory framework and transgenic laboratory animals with embedded human target genes in their genome, it is not possible to obtain an identity. Probably, the main bias in predictive toxicology will be made on neural networks and computer replacement of existing biomodels. Since, despite their relative accuracy, maintenance and feeding are costly, and the field of using animals in experiments is increasingly criticized and requires new approaches.

Key words: biomedicine, toxicological models, bioethics.

REFERENCES

1. Karkishchenko N.N. Fundamentals of biomodeling. M., Publishing House of the Military Industrial Complex, 2005. -608 p.: ill.
2. Ushakov, E. V. Bioethics: Textbook and workshop / E. V. Ushakov. - 1st ed. - Moscow: Yurayt Publishing House, 2017. - 306 p. - (Specialist). – ISBN 978-5-534-01550-8. – EDN ZTATVZ.
3. Mokhov A.A., Murashev A.N., Krasilshchikova M.S., Khokhlova O.N., Semushina S.G., Rasskazova E.A., Rzhovsky D.I., Popov V.S., Yavorsky A.N. "On the need to improve legislation in the field of the use of laboratory animals" *Vedomosti of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products*. - No. 4. -2016, pp. 62-68.
4. Cheap and ethical. What humane trials of new drugs look like [Electronic resource]. URL: <https://sber.pro/publication/deshevo-i-etichno-kak-vygliadiat-gumannye-ispytaniia-novykh-preparatov?ysclid=leshvbyo9k895745055> (Accessed 02/25/2023).
5. Muhammad Nur Hamizan Khabib, Yogeetha Sivasanku, Hong Boon Lee, Suresh Kumar, Chin Siang Kue, Alternative animal models in predictive toxicology, *Toxicology*, V.465,2022,153053, <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.153053>.
6. Yaskevich, Ya.S. Fundamentals of bioethics / Yaskevich Ya.S., Denisov S.D., Yudin B.G. - Minsk: Higher school, 2009. - 351 p.: ISBN 978-985-06-1610-4. -

- Text: electronic. - URL: <https://znanium.com/catalog/product/505855> (Date of access: 03/01/2023). – Access mode: by subscription.
7. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure, Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development; 2001. P. 115–36.
 8. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No.: Acute Toxic Class Method. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development; 2001. P. 423.
 9. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Acute Oral Toxicity – Up-and-Down Procedure. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development; 2001. P. 425
 10. B. Yucesoy, R. Gallucci, 11.25 - Systems Biology in Immunotoxicology/ Charlene A. McQueen, *Comprehensive Toxicology (Third Edition)*.-Elsevier.- 2018.- P. 559-581
 11. Baskakova E. Russian scientists have found a replacement for laboratory animals. [Electronic resource]. URL: <https://kubnews.ru/interesny/2022/08/19/rossiyskie-uchenye-nashli-zamenu-laboratornym-zhivotnym/?ysclid=le71xe8nev717574633> (Accessed 25.02.2023)
 12. Tyurenkov IN, Lomkina EM, Kurkin DV, Bakulin DA, Volotova EV. Ethical aspects of preclinical studies. *Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products* 2015; (3) Page 36–41.

УДК 611.08

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2023.1.82

ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДАНИО РЕРИО (ЗЕБРАФИШ) КАК БИОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ В КОНТЕКСТЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ

*Понамарёв Владимир Сергеевич, канд.ветеринар.наук, orcid.org/0000-0002-6852-3110
Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия*

РЕФЕРАТ

В данной статье описывается морфологическое строение печени рыб Данио Рерио и её сравнение с организацией печени млекопитающих, обобщены известные способы индуцирования патологий печени у данных рыб, даётся оценка перспектив использования Данио Рерио (Зебрафиш) как биологических моделей в контексте исследования гепатотоксических эффектов.

Научная новизна публикации заключается в комплексности проводимого обзора существующих исследований в сфере использования модельных животных для оценки различных гепатотоксических эффектов, выявление наиболее перспективных подходов с точки зрения ветеринарной гепатологии для дальнейшего возможного их внедрения в отраслевую практику.

Методология поиска информации базировалась на таких общенаучных методах познания, как: обзор специализированных поисковых систем и баз научных и исследовательских данных (Scopus, WoS, PubMed) за последние 20 лет, из которых были выбраны наиболее информативные; анализ выявленных результатов и их сравнение по релевантности.

Подводя итог проведённого поиска, можно сделать вывод, что результаты релевантных экспериментов свидетельствуют о перспективности исследования гепатотоксических эффектов на Данио Рерио, которые представляют собой многообещающую и экономически эффективную альтернативу остальным модельным объектам. Данио Рерио могут детально и с высокой точностью воспроизвести закономерности возникновения, развития и исхода патологических процессов в органах млекопитающих благодаря высокому уровню генетической сохранности и сходными морфологии и функции органов. Считается, что дальнейшие технические разработки и изучение характеристик данных биомodelей