

Влияние цитостатиков на гемопоэз аутбредных мышей

О.И. Авдеева, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров

НПО «Дом фармации»;

Российская Федерация, Санкт-Петербург, 188663, Ленинградская обл.,

Всеволожский район, п. Кузьмолловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Авдеева Ольга Ильинична – старший научный сотрудник АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (921) 415-50-77. E-mail: avdeeva.oi@doclinika.ru

Макарова Марина Николаевна – директор АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», доктор медицинских наук. Тел.: +7 (911) 270-27-51. E-mail: makarova.mn@doclinika.ru

Макаров Валерий Геннадьевич – зам. директора по науке АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», доктор медицинских наук. Тел.: +7 (911) 934-14-35. E-mail: makarov.vg@doclinika.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Доклинические исследования цитостатиков включают в себя оценку мазка костного мозга, отражающую качественный и количественный состав ядросодержащих клеток миелоидной ткани (миелограмму). В определенной степени о состоянии костного мозга можно судить по гематологическому анализу периферической крови лабораторных животных.

Цель работы – оценка целесообразности изучения состояния костного мозга лабораторных животных на примере влияния 14-дневного введения цитостатиков на клеточность периферической крови и костного мозга аутбредных мышей.

Материал и методы. Объекты исследования – цитостатики 3 групп: алкилирующие соединения платины (цисплатин и карбоплатин), антиметаболиты (метотрексат и цитарабин) и препараты растительного происхождения (паклитаксел и этопозид). Биологической тест-системой служили аутбредные мыши. Исследование выполнено в соответствии с принципами GLP и Европейской конвенцией по защите позвоночных животных.

Результаты. Проведена оценка целесообразности изучения состояния костного мозга лабораторных животных на примере влияния 14-дневного парентерального введения цитостатиков 3 групп (алкилирующие соединения платины, антиметаболиты и препараты растительного происхождения) в дозе ЛД10 на клеточность периферической крови и костного мозга аутбредных мышей. Установлено, что наличие существенных изменений в клиническом анализе периферической крови – достаточное основание для проведения анализа миелограмм. При проведении подобных исследований целесообразно использование животных обоих полов, поскольку по влиянию цитостатиков на гемопоэз наблюдаются различия в чувствительности животных по полу.

Заключение. Анализ состава костного мозга существенно расширяет представление о влиянии на гемопоэз лекарственных веществ, однако его выполнение должно быть продиктовано соображениями целесообразности, в частности существенными изменениями в клиническом анализе периферической крови.

Ключевые слова: костный мозг, гемопоэз, цитостатики, доклинические исследования, аутбредные мыши.

Для цитирования: Авдеева О.И., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Влияние цитостатиков на гемопоэз аутбредных мышей. Фармация, 2019; 68 (2): 50–56. <https://doi.org/10/29296/25419218-2019-02-09>

CYTOSTATIC DRUGS EFFECT ON HEMOPOIESIS OF OUTBRED MICE

O.I. Avdeeva, M.N. Makarova, V.G. Makarov

NGO «Dom Farmacii»; 3, Zavodskaya St., App. 245, Kuzmolovskii, Vsevolozhskii region, Leningradskaya oblast, Saint Petersburg 188663, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Avdeeva Olga Ilinichna – candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior Researcher PHARMACY HOUSE Research-and-Production Association. Тел.: +7 (921) 415-50-77. E-mail: avdeeva.oi@doclinika.ru

Makarova Marina Nikolaevna – doctor of medical sciences, director PHARMACY HOUSE Research-and-Production Association. Тел.: +7 (911) 270-27-51. E-mail: makarova.mn@doclinika.ru

Makarov Valery Gennadievich – doctor of medical sciences, deputy, director for sciences PHARMACY HOUSE Research-and-Production Association. Тел.: +7 (911) 934-14-35. E-mail: makarov.vg@doclinika.ru

SUMMARY

Introduction. Preclinical studies of cytostatics include a bone marrow smear, reflecting the qualitative and quantitative composition of the nucleated cells of myeloid tissue (myelogram). To a certain extent, the state of the bone marrow can be predicted by the hematological analysis of peripheral blood of laboratory animals.

Objective: assessment of the feasibility of studying the state of laboratory animals' bone marrow using the example of 14-day administration effect of cytostatics on the cellularity of peripheral blood and bone marrow of outbred mice.

Materials and methods. The objects of study are cytostatics of 3 groups: alkylating compounds of platinum (cisplatin and carboplatin), antimetabolites (methotrexate and cytarabine), and preparations of plant origin (paclitaxel and etoposide). Outbred mice served as biological test system. The study was carried out in accordance with the principles of GLP and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals.

Results. An assessment was made of the feasibility of studying the bone marrow state of laboratory animals using the example of the effect of 14-day parenteral administration 3 groups of cytostatic (alkyl platinum compounds, antimetabolites and herbal preparations) in the dose of LD10 on the cellularity of peripheral blood and bone marrow of outbred mice. It was established that the presence of significant changes in the clinical analysis of peripheral blood is a sufficient basis for the analysis of myelograms. When conducting such studies, it is advisable to use animals of both sexes, because of the effect of cytostatics on hematopoiesis, differences in the sensitivity of animals by gender are observed.

Conclusion. Analysis of the composition of the bone marrow significantly expands the idea of medicinal substances effect on hemopoiesis, but its implementation must be dictated by considerations of expediency, in particular, significant changes in the clinical analysis of peripheral blood.

Key words: bone marrow, hemopoiesis, cytostatics, preclinical studies, outbred mice.

For citation: Avdeeva O.I., Makarova M.N., Makarov V.G. Cytostatic drugs effect on hemopoiesis of outbred mice. *Farmatsiya*, (Pharmacy). 2019; 68 (2): 50–56. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-02-09>

Введение

Доклинические исследования цитостатиков, как правило, включают в себя оценку мазка костного мозга, отражающую качественный и количественный состав ядродержащих клеток миелоидной ткани (миелограмму). Изучение костного мозга регламентируют, как отечественные [1–5], так и зарубежные руководства [6–9]. Манипуляции, связанные с извлечением костного мозга, подготовкой мазков и их оценкой, требуют привлечения высококвалифицированных специалистов, что увеличивает стоимость и продолжительность доклинического исследования. В определенной степени о состоянии костного мозга можно судить по гематологическому анализу периферической крови лабораторных животных, и при отсутствии изменений в клеточном составе дальнейшие исследования нецелесообразны. При наличии выраженных изменений в клеточности периферической крови в объем доклинического исследования включают изучение состава костного мозга.

Один из случаев бесспорной обоснованности и целесообразности изучения костного мозга у лабораторных животных – доклиническое изучение цитостатиков, мишенью которых являются быстроделющиеся клетки, как опухолевые, так и нормальные (клетки крови, слизистой оболочки кишечника, волосяных луковиц, половые клетки) [10].

Цель данного исследования – оценка целесообразности изучения состояния костного мозга лабораторных животных на примере влияния 14-дневного введения цитостатиков 3 групп (алкилирующие соединения платины, antimetabolites и препараты растительного происхождения) на клеточность периферической крови и костного мозга аутбредных мышей.

Материал и методы

Объекты исследования: цитостатики 3 групп – алкилирующие соединения платины, antimetabolites и препараты растительного происхождения. Из каждой группы отобрали по 2 препарата: цисплатин и карбоплатин (алкилирующие соединения платины), метотрексат и цитарабин (antimetabolites) и паклитаксел и этопозид (препараты растительного происхождения). В качестве биологической тест-системы были использованы аутбредные мыши: по 10 самцов и 10 самок в каждой группе в возрасте 6–8 нед. Это стандартный объект для токсикологических исследований [11], обладающий небольшими размерами и прочностью костей, что облегчает процедуру извлечения костного мозга. Животных содержали в стандартных условиях вивария [12]. Масса животных к моменту начала эксперимента составляла 25–35 г. Количество животных было достаточным для статистической обработки полученных данных и минимальным относительно биоэтических принципов (закключение биоэтической комиссии

6.6/14). Исследование выполнено в соответствии с принципами GLP и Европейской конвенцией по защите позвоночных животных.

Все тестируемые объекты с целью достижения более высоких доз вводили животным внутривенно (в/в), кроме цисплатина, который вводили внутривенно (в/б). Выбранный путь введения препаратов животным соответствовал таковому в клинической практике, для всех исследованных препаратов кроме цисплатина. Продолжительность исследования составила 14 дней, на 15-й день производили эвтаназию с забором периферической крови и костного мозга. Курс введения животным для каждого цитостатика был подобран индивидуально и соответствовал клиническому применению, препараты изучали в максимально переносимой дозе, за которую принимали ЛД₁₀, установленную по результатам изучения острой токсичности. Дизайн исследования каждого препарата представлен в табл. 1.

Плановую эвтаназию проводили на 15-й день исследования путем помещения животного в СО₂-камеру до полной потери сознания, далее проводили забор крови из сердца для гематологических исследований. Костный мозг у животных забирали из бедренной кости сразу после сбора образцов крови. Готовили мазки, окрашенные по Майн-Грюнвальду с докраской по Гимзе. Далее выполняли микроскопию и морфологический анализ клеток костного мозга с подсчетом миелограммы.

Статистический анализ осуществляли с помощью программного обеспечения пакета статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Различия были определены при 0,05 уровне значимости.

Результаты и обсуждение

Курсовое введение цитостатиков привело к гибели части животных, в связи с этим количество образцов для гематологических исследований и анализа костного мозга отличается от 10. Данные гематологического анализа периферической крови представлены в табл. 2 и 3, а анализ состава костного мозга мышей представлен в табл. 4 и 5 (приведены только данные, претерпевшие изменения под действием цитостатиков). Анализ полученных данных показал, что все препараты статистически значимо снижали уровень лейкоцитов в 1,5–2 раза, при этом на процентное соотношение клеток повлияли только цисплатин и метотрексат (в сторону уменьшения количества лимфоцитов).

Все изученные препараты оказали негативное влияние на количество эритроцитов в крови самцов (снижение на 15–20%), что в большинстве случаев приводило к уменьшению концентрации гемоглобина на 10–20%. Исключение составили цисплатин и метотрексат, которые не повлияли на уровень гемоглобина. На уровень эритроцитов в крови самок не оказали влияние цисплатин и этопозид, под влиянием остальных протестированных препаратов этот показатель снизился на 15–30%. Под влиянием цисплатина, этопозид и метотрексата уровень гемоглобина в крови самок не изменился, на фоне остальных протестированных препаратов – уменьшился на 10–20%. На количество тромбоцитов и средних клеток (моноцитов, базофилов и эозинофилов) препараты влияния не оказали. Интересно также отметить большую чувствительность самцов по сравнению с самками к негативному влиянию цитостатиков на состав периферической крови.

Таблица 1

Дизайн токсикологического изучения цитостатиков

Table 1

Design of cytostatics toxicological study

Цитостатик	Путь введения	Экспериментальная доза (ЛД ₁₀), соотношение с ВТД*	Расчетная ВТД для мыши, мг/кг	Курс введения	
				животные	человек
Карбоплатин	в/в	95 мг/кг (ЛД ₁₀) = 0,76 ВТД	125	1 раз в неделю	1 раз в 4 нед
Цисплатин	в/б	5,6 мг/кг (ЛД ₁₀) = 0,3 ВТД	19	2 раза в неделю	1 раз в 3 нед
Метотрексат	в/в	75 мг/кг (ЛД ₁₀) = 1,6 ВТД	47	1 раз в 5 дней	1 раз в 1–5 нед
Цитарабин	в/в	310 мг/кг = 10 ВТД (ЛД ₁₀ не установлена)	31	Ежедневно	Ежедневно 7 дней
Паклитаксел	в/в	20 мг/кг (ЛД ₁₀) = 0,36 ВТД	55	1 раз в неделю	1 раз в 4 нед
Этопозид	в/в	31 мг/кг (ЛД ₁₀) = 1 ВТД	31	5 дней подряд, 2 дня перерыв	5 дней каждые 3 нед

Примечание. ВТД (высшая терапевтическая доза) для животных рассчитана с учетом ВТД для человека с пересчетом на площадь поверхности тела мыши.

Миелограмма контрольной группы выглядела следующим образом: клеточность исследуемого материала нормальная; состав изученных мазков костного мозга по морфологическим характеристикам клеток полиморфный; бласты – большие круглые клетки с большим ядром, имеющие нежную структуру, одно или несколько ядрышек; соотношение ядра и цитоплазмы существенно сдвинуто в пользу ядра (рис. 1). Гранулоцитарный росток сохранен и морфологически представлен всеми поколениями гранулоцитов (миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные гранулоциты), содержащими в цитоплазме зернистость (нейтрофильную,

эозинофильную и базофильную), специфическую для определенного вида клеток. Для палочкоядерных гранулоцитов характерно наличие ядра в форме кольца. Созревание нейтрофилов не нарушено (рис. 2). Моноциты имели обычную морфологию. Лимфоциты представлены «большими» и «малыми» формами. Эритроидный росток сохранен и морфологически представлен базофильными, полихроматофильными, оксифильными нормоцитами (рис. 4, 5, 6). Тип эритропоэза нормобластный. Клетки мегакариоцитарного ряда (рис. 3) представлены гигантскими клетками, в отдельных участках которых выявлялись скопления мелких гранул с ободком го-

Таблица 2

Влияние многократного введения исследуемых препаратов на гематологические показатели крови самцов мышей

Table 2

Effect of repeated administration of the studied drugs on the hematological parameters of male mice blood

Исследуемые показатели	Контроль, физ-раствор (n=10)	Соединения платины		Антиметаболиты		Препараты растительного происхождения	
		карбоплатин, 95 мг/кг (n=8)	цисплатин, 5,6 мг/кг (n=5)	метотрексат, 75 мг/кг (n=5)	цитарабин, 310 мг/кг (n=7)	паклитаксел, 20 мг/кг (n=10)	этопозид, 31 мг/кг (n=3)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,0±0,5	4,8±0,6*	6,2±0,6*	5,1±0,3*	5,9±0,6*	6,8±0,5*	6,9±0,3*
Лимфоциты, %	71,0±1,5	76,0±2,2	66,0±1,1*	66,0±2,0*	72,0±2,0	69,0±1,3	72,0±1,2
Гранулоциты, %	25,0±1,3	21,0±1,6	30,0±1,5*	29,0±1,1*	25,0±1,9	26,0±1,5	25,0±1,5
Эритроциты, 10 ¹² /л	8,8±0,3	7,20±0,19*	7,50±0,19*	6,90±0,48*	7,50±0,27*	6,90±0,11*	7,40±0,26*
Гемоглобин, г/л	115,0±2,5	100,0±1,8*	115,0±1,7	130,0±4,6	106,0±3,2*	96,0±1,7*	105,0±3,1*
Гематокрит, %	40,0±0,9	36,0±0,6*	35,0±0,5*	37,0±1,6	35,0±1,0*	34,0±0,6*	33,0±1,1*

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4, 5: * – различия статистически значимы по сравнению с контрольными животными, ANOVA p<0,05.

Таблица 3

Влияние многократного введения исследуемых препаратов на гематологические показатели крови самок мышей

Table 3

Effect of repeated administration of the studied drugs on the hematological parameters of female mice blood

Исследуемые показатели	Контроль, физ-раствор (n=10)	Соединения платины		Антиметаболиты		Препараты растительного происхождения	
		карбоплатин, 95 мг/кг (n=8)	цисплатин, 5,6 мг/кг (n=5)	метотрексат, 75 мг/кг (n=7)	цитарабин, 310 мг/кг (n=8)	паклитаксел, 20 мг/кг (n=10)	этопозид, 31 мг/кг (n=6)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,4±0,4	4,8±0,2*	5,7±0,2*	4,5±0,3*	5,6±0,4*	5,7±0,2*	6,0±0,4*
Лимфоциты, %	70,0±1,9	73,0±1,6	62,0±0,9*	65,0±1,1*	73,0±1,9	68,0±1,4	73,0±1,4
Моноциты/ Эозинофилы, %	3,6±0,7	2,9±0,6	4,8±0,6	4,0±0,4	3,5±0,7	3,6±0,5	3,2±0,5
Гранулоциты, %	27,0±1,5	24,0±1,5	33,0±0,5*	31,0±1,0*	23,0±1,5	29,0±0,8	24,0±1,4
Эритроциты, 10 ¹² /л	8,4±0,3	7,2±0,2*	8,0±0,4	6,7±0,4*	6,5±0,4*	6,0±0,2*	8,2±0,6
Гемоглобин, г/л	117,0±3,4	102,0±2,2*	119,0±4,4	134,0±3,9	93,0±5,5*	92,0±2,3*	114,0±5,2
Гематокрит, %	37,0±1,1	32,0±0,7*	36,0±1,3	36,0±1,2	30,0±1,8*	31,0±0,8*	34,0±1,6
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	500±33	409±28	439±38	439±41	454±27	414±11	549±19

лубой цитоплазмы, содержащими многолопастное ядро. В некоторых клетках мегакариоцитов наблюдали отделение от цитоплазмы готовых тромбоцитов.

Увеличение доли клеток эритроидного ряда (эритрокариоцитов) и снижение доли общего числа гранулоцитов происходило за счет палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов у самцов мышей, получавших соединения платины и антиметаболиты, а у самок мышей – только за счет палочкоядерных нейтрофилов в группах, получавших карбоплатин и цитарабин. В указанных экспериментальных группах статистически значимо уменьшилось лейкоэритробластическое

отношение. Данное снижение свидетельствует об увеличении клеток эритропоэза относительно клеточных элементов гранулоцитопоэза, т.е. выявлен характерный побочный эффект цитостатиков [10].

Следует отметить, что признаки анемии (снижение уровня эритроцитов в сочетании с уменьшением концентрации гемоглобина), выявленные в периферической крови, не нашли отражения в изменении состава костного мозга, что соответствует данным литературы о большей чувствительности миелоидного ростка к токсическому действию цитостатиков [10, 13]. На относительное содержание остальных клеток (бласты,

Таблица 4

Влияние многократного введения исследуемых препаратов на клеточный состав костного мозга самцов мышей

Table 4

Effect of repeated administration of the studied drugs on the cellular composition of male mice bone marrow

Исследуемые показатели	Контроль, физ-раствор (n=10)	Соединения платины		Антиметаболиты		Препараты растительного происхождения	
		карбоплатин, 95 мг/кг (n=8)	цисплатин, 5,6 мг/кг (n=5)	метотрексат, 75 мг/кг (n=5)	цитарабин, 310 мг/кг (n=7)	паклитаксел, 20 мг/кг (n=10)	этопозид, 31 мг/кг (n=3)
Все эритрокариоциты	16,0±0,6	23,0±0,9*	20,0±0,6*	21,0±0,8*	27,0±1,3*	17,0±0,8	15,0±0,4
Все гранулоциты	68,0±1,2	61,0±1,2*	64,0±1,1*	61,0±0,6*	56,0±1,7*	68,0±0,9	69,0±1,5
Палочкоядерные нейтрофилы	35,0±0,7	31,0±0,7*	32,0±0,7*	31,0±0,6*	28,0±0,8*	36,0±1,1	35,0±1,4
Сегментоядерные нейтрофилы	16,0±1,1	13,0±0,8*	12,0±1,1*	11,0±0,9*	12,0±0,8*	14,0±0,7	16,0±0,9
Лейкоэритробластическое отношение	5,0±0,2	3,3±0,2*	3,2±0,2*	3,8±0,2*	2,2±0,2*	4,1±0,2	4,70±0,03

Таблица 5

Влияние многократного введения исследуемых препаратов на клеточный состав костного мозга самок мышей

Table 5

Effect of repeated administration of the studied drugs on the cellular composition of female mice bone marrow

Исследуемые показатели	Контроль, физ-раствор (n=10)	Соединения платины		Антиметаболиты		Препараты растительного происхождения	
		карбоплатин, 95 мг/кг (n=8)	цисплатин, 5,6 мг/кг (n=5)	метотрексат, 75 мг/кг (n=7)	цитарабин, 310 мг/кг (n=8)	паклитаксел, 20 мг/кг (n=10)	этопозид, 31 мг/кг (n=6)
Все эритрокариоциты	19,0±0,8	29,0±1,8*	21,0±1,0	20,0±0,8	27,0±1,7*	18,0±0,8	16,0±0,7
Все гранулоциты	65,0±0,8	57,0±1,4*	62,0±0,8	64,0±0,6	49,0±1,3*	66,0±0,6	68,0±0,6
Палочкоядерные нейтрофилы	34,0±0,7	28,0±1,1*	33,0±1,2	35,0±0,6	27,0±1,5*	36,0±0,4	35,0±0,9
Сегментоядерные нейтрофилы	14,0±0,8	12,0±0,8	12,0±0,7	12,0±0,4	12,0±0,8	11,0±0,4	13,0±0,5
Лейкоэритробластическое отношение	4,3±0,3	2,5±0,2*	3,6±0,2	3,9±0,2	2,1±0,2*	3,8±0,2	4,3±0,2

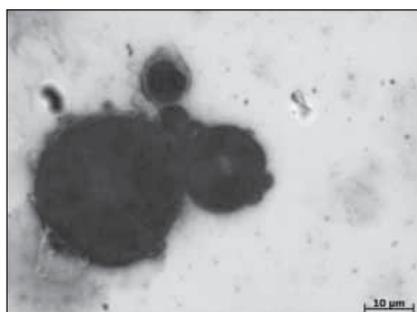


Рис. 1. Бластные клетки, ув. 100
Fig. 1. Blast cells, magnification 100

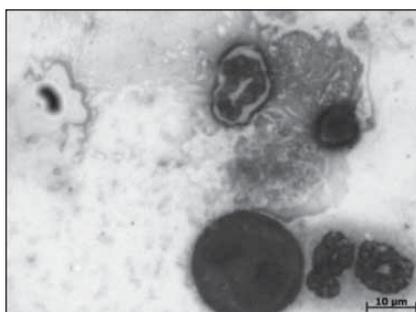


Рис. 2. Нейтрофилы и единичный бласт, ув. 100
Fig. 2. Neutrophils and single blast cell, magnification 100

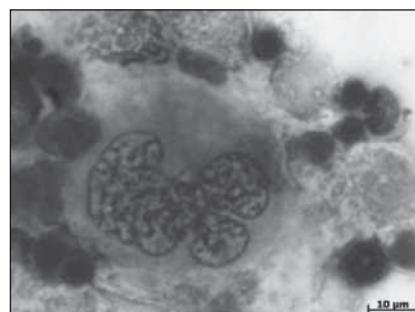


Рис. 3. Мегакариоцит, ув. 100
Fig. 3. Megakaryocyte, magnification 100

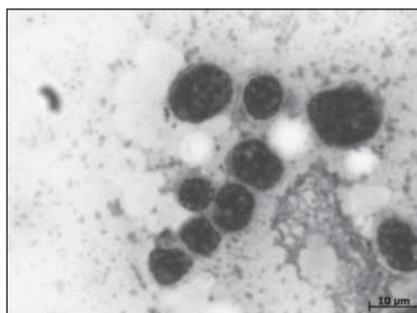


Рис. 4. Полихроматофильные нормоциты, ув. 100
Fig. 4. Polychromatophilic normocytes, magnification 100

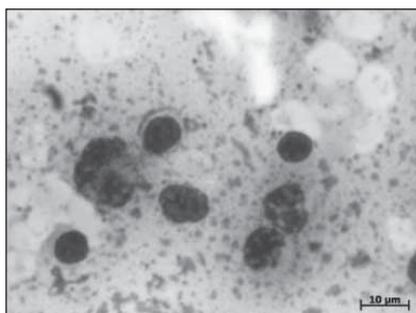


Рис. 5. Полихроматофильные и оксифильные нормоциты, ув. 100
Fig 5. Polychromatophilic normocytes, magnification 100

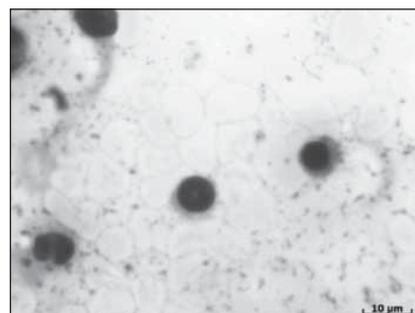


Рис. 6. Базофильные нормоциты, ув. 100
Fig. 6. Basophilic normocytes, magnification 100

миелоциты, метамиелоциты, эозинофилы всех генераций, моноциты и лимфоциты), а также на индекс созревания нейтрофилов цитостатики при указанном курсе введения влияния не оказали. Различие в чувствительности по полу прослеживалось и при оценке миелограмм. Также, как и при изучении клеточности периферической крови, наблюдали более высокую чувствительность организма самцов к влиянию цитостатиков на состав костного мозга.

Анализ корреляции результатов клинического анализа крови и состава костного мозга (табл. 6) выявил наличие существенных изменений в клиническом анализе периферической крови

Таблица 6

Корреляция изменений в клиническом анализе крови животных и составе костного мозга

Table 6

Correlation of changes in the clinical analysis of animal blood and the bone marrow composition

Препарат	Пол	Периферическая кровь				Костный мозг
		↓ уровня лейкоцитов	↓ % лимфоцитов	↓ уровня эритроцитов	↓ конц. гемоглобина	
Карбоплатин	самцы	+	-	+	+	+
	самки	+	-	+	+	+
Цисплатин	самцы	+	+	+	-	+
	самки	+	+	-	-	-
Метотрексат	самцы	+	+	+	-	+
	самки	+	+	+	-	-
Цитарабин	самцы	+	-	+	+	+
	самки	+	-	+	+	+
Паклитаксел	самцы	+	-	+	+	-
	самки	+	-	+	+	-
Этопозид	самцы	+	-	+	+	-
	самки	+	-	-	-	-

(например, снижение уровня лейкоцитов в 1,5 раза и более, снижение уровня эритроцитов более чем на 15%, особенно в сочетании со снижением содержания гемоглобина), что является достаточным основанием для проведения анализа миелограмм. Выбор в качестве максимальной тестируемой дозы ЛД₁₀ для различных групп цитостатиков обоснован, поскольку позволяет оценить повреждающее действие на состав клеток костного мозга. В доклинических исследованиях целесообразно использовать животных обоих полов, так как, например, при изучении влияния на гемопоэз цитостатиков выявлена большая чувствительность самцов к такому воздействию.

Заключение

Анализ состава костного мозга существенно расширяет представление о влиянии на гемопоэз лекарственных веществ, однако его выполнение должно быть продиктовано соображениями целесообразности, в качестве которых могут выступать существенные изменения в клиническом анализе периферической крови.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012.
2. ГОСТ 32641-2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Определение токсичности при повторном/многократном пероральном поступлении вещества на грызунах. 28-дневный тест».
3. ГОСТ 32637-2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Повторное исследование пероральной токсичности на грызунах: 90-дневный тест».
4. ГОСТ 32519-2013 «Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Изучение хронической токсичности при внутрижелудочном поступлении».
5. ГОСТ 32647-2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Комбинированные исследования хронической токсичности и канцерогенности».
6. OECD (2008) Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents № 407.

7. OECD (1998) Guideline for testing of chemicals. Chronic Toxicity Studies № 408.
8. OECD (2009) Guideline for testing of chemicals. Chronic Toxicity Studies № 452.
9. OECD (2009) OECD guidelines for the testing of chemicals. Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies. № 453.
10. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. М.: Практическая медицина, 2006; 503.
11. Аутбредные мыши. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://www.spf-animals.ru/animals/mice/outbred/>
12. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Перевод с англ. под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. М.: ИРБИС, 2017; 336.
13. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eds. A.G. Gilman, L.S. Goodman, A. Gilman., New York; 1980:1841

References

1. Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicinal products. Part one. Moscow: Grifi K; 2012 (in Russian).
2. Interstate Standard GOST 32641-2014 «Test methods for the effects of chemical products on the human body. Determination of toxicity for repeated / multiple oral ingestion of the substance in rodents. 28-day test» (in Russian).
3. Interstate Standard GOST 32637-2014 «Test methods for the effects of chemical products on the human body. Repeated study of oral toxicity in rodents: 90 days» (in Russian).
4. Interstate Standard GOST 32519-2013 «Test methods for the effects of chemical products on the human body. Study of chronic toxicity with intragastric intake» (in Russian).
5. Interstate Standard GOST 32647-2014 «Test methods for the effects of chemical products on the human body. Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies» (in Russian).
6. OECD (2008) Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents № 407 (in Russian).
7. OECD (1998) Guideline for testing of chemicals. Chronic Toxicity Studies № 408 (in Russian).
8. OECD (2009) Guideline for testing of chemicals. Chronic Toxicity Studies № 452 (in Russian).
9. OECD (2009) OECD guidelines for the testing of chemicals. Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies № 453 (in Russian).
10. Korman D.B. Basics of antitumor chemotherapy. Moscow: Prakticheskaya medicina, 2006. 503 (in Russian).
11. Outbred mice. [Electronic resource]. Access mode: <http://www.spf-animals.ru/animals/mice/outbred/> (in Russian).
12. Guidelines for the content and use of laboratory animals. Eighth Edition. / translation from English under edition I.V. Belozerceva, D.V. Blinov, M.S. Krasilshchikova. Moscow: IRBIS, 2017. 336 (in Russian).
13. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eds. A.G. Gilman, L.S. Goodman, A. Gilman. New York. 1980. 1841 p (in Russian).

Поступила 24 июля 2018 г.

Received 24 July 2018

Принята к публикации 18 октября 2018 г.

Accepted 18 October 2018

**23 апреля 2019 г. в Москве в отеле «Арарат Парк Хаятт»
состоится II Всероссийская конференция
«Интеллектуальная собственность на фармацевтическом рынке:
охрана, защита прав и судебная практика. 2019 – Весна».
Организатор – компания «АСЭРГРУПП»**

Программа Конференции акцентируется на вопросах патентной охраны и защиты прав интеллектуальной собственности на фармацевтическом рынке, а также на обзоре судебной практики.

Ключевые темы:

- Новеллы в области патентного законодательства в фармацевтике 2018–2019 гг.
- Система управления интеллектуальной собственностью: опыт фармацевтической компании.
- Принудительное лицензирование и параллельный импорт ЛП: перспективы 2019 г.
- Практика признания фармацевтических патентов недействительными.
- Вторичные патенты: положительные и негативные последствия выдачи. Селективные изобретения.
- Недобросовестные патентные стратегии в фармацевтической сфере. Стратегия патентного озеленения. Механизмы их пресечения.
- Нарушения исключительных прав оригинаторов – патентообладателей при проведении государственных закупок.
- Способы защиты нарушенного исключительного права на фармпрепарат. Patent linkage.
- Эксклюзивность и конфиденциальность данных регистрационного досье.
- Нарушение IP прав оригинаторов: судебные кейсы.
- Патентные споры на фармацевтическом рынке: практика судебных разбирательств в 2018–2019 гг.
- Практика защиты прав оригинаторов на фармацевтические патенты в ЕАЭС и СНГ.

Уникальный формат Конференции предоставляет возможность задавать вопросы и получать исчерпывающие ответы и рекомендации представителей: Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент), Федерального института промышленной собственности (ФИПС), Суда по интеллектуальным правам, юридических фирм Gowlings International Inc, Tilling Peters LLC, Lidings, Союза патентных поверенных, компании ООО «Ваш патент», фармацевтических компаний, специалистов, а также юристов и ведущих экспертов в сфере интеллектуальной собственности на фармацевтическом рынке.

Участники мероприятия смогут индивидуально проконсультироваться с докладчиками по всем проблемным вопросам, ознакомиться с последними изменениями в законодательстве, разобраться в нюансах правоприменения, а также поделиться опытом друг с другом.

Подробная программа, условия и стоимость участия на сайте:

http://www.asergroup.ru/_action/0511/index.html

Тел./факс: (495) 971-5681, 988-6115

E-mail: info@asergroup.ru



Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в XIV международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия», который состоится 17-19 октября 2019 года в Санкт-Петербурге.

Конгресс «Рациональная фармакотерапия» - это ежегодный форум, главной целью которого является формирование клиничко-фармакологического мышления у практикующих врачей различных специальностей.

Формат мероприятия включает: пленарное заседание, профильные школы, круглые столы, семинары, симпозиумы, образовательные лекции, мастер-классы от лидеров направлений.

Различные формы участия объединены по секциям:

- Гастроэнтерология
- Пульмонология
- Кардиология
- Неврология
- Психиатрия
- Клиническая фармакология
- Инфекционные болезни
- Редкие болезни
- Онкология
- Эндокринология
- Андрология
- Акушерство и гинекология
- Дерматовенерология
- Иммунология
- Ревматология

В рамках конгресса проводятся школы:

- «Доказательная медицина»
- «Рациональная анальгезия»
- «Клинические исследования лекарственных средств»
- «Детская онкология»
- «Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия»
- «Биологические препараты»
- «Туберкулез»
- «Гериатрия»

В рамках конгресса традиционно состоятся круглые столы:

- «Лекарственное обеспечение льготных категорий граждан»
- «Диалог медицинского сообщества и фармацевтического бизнеса»
- «Врач и право»

Организаторами конгресса являются
РОО «Профессиональная медицинская Ассоциация клинических фармакологов Санкт-Петербурга» и Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга

ПОЧЕТНЫЕ ПРЕЗИДЕНТЫ КОНГРЕССА Федосеев Г.Б., Чучалин А.Г.

ПРЕЗИДЕНТ КОНГРЕССА Хаджидис А.К.

ВИЦЕ-ПРЕЗИДЕНТЫ КОНГРЕССА Лазебник Т.А., Симаненков В.И.

НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ КОНГРЕССА Амелин А.В., Айламазян Э.К., Бакулина Н.В., Батищева Г.А., Белогурова М.Б., Везикова Н.Н., Власов В.В., Вознюк И.А., Габбасова Л.А., Гринева Е.Н., Гусев Д.А., Дмитриев В.А., Елисеева Е.В., Иванов Д.О., Ивлианова Е.П., Козловский В.Л., Кондратьев А.Н., Костик М.М., Лебединский К.М., Лила А.М., Мадонов П.Г., Максимкина Е.А., Манихас Г.М., Маслянский А.Л., Моисеенко В.М., Незнанов Н.Г., Панов А.В., Попович Л.Д., Самцов А.В., Скоромец А.А., Титова О.Н., Ткаченко Е.И., Тотолян А.А., Сычев Д.А., Шипков В.Г., Шляхто Е.В., Щеголев А.В., Яблонский П.К., Ягудина Р.И.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Санкт-Петербург, гостиница «Сокоc Олимпия Гарден»,
Батайский переулок, д. 3А,
ст. метро «Технологический институт»

КОНТАКТЫ

clinicpharm@mail.ru; orgclinicpharm@mail.ru;
www.clinicpharm.ru
+7 (921) 942-64-80; +7(921) 955-03-89; +7(921) 743-06-96.