

Tabelul 1

Structura investigațiilor de laborator efectuate în scopul expertizei și avizării sanitare în anul 2015, comparativ cu anul 2014, conform tipului de încercări

N./o	Denumirea încercărilor toxicologice	2014		2015	
		Mostre	Investigații	Mostre	Investigații
1.	DL 50 per os	17	170	33	330
2.	DL 50 dermică	2	20	19	190
3.	CL 50 inhalatoare	31	310	25	250
4.	Iritare a pielii la voluntari	102	510	126	630
5.	Iritare/coroziune dermică la cobai	518	1554	736	2208
6.	Testul Buehler	1	20	19	380
7.	Iritarea mucoasei ochiului la iepuri	49	147	39	117
8.	Toxicitatea pe cultura celulară	7	84	25	300
9.	Indicele de toxicitate	10	10	265	265

În tabelul 2 sunt prezentate datele privind ponderea produselor pentru larg consum și necorespunderea acestora.

Tabelul 2

Ponderea produselor de larg consum și necorespunderea acestora, anul 2015

N./o.	Denumirea mostrei	Nr. probe	Nu corespund
1.	Substanțe/produse chimice	225	12
2.	Produse biodistructive	3	-
3.	Pesticide	0	-
4.	Produse pentru îngrijirea pielii	199	-
5.	Produse pentru îngrijirea părului	57	-
6.	Produse decorative	45	-
7.	Produse pentru îngrijirea unghiilor	28	-
8.	Produse cosmetice speciale	12	-
9.	Produse pentru îngrijirea igienică și parfumare	23	-
10.	Produse pentru igiena intimă	20	-
11.	Produse parafarmaceutice	97	-
12.	Materiale polimerice	153	-

Datele din tabelul 2 denotă că cea mai mare pondere a produselor de larg consum o au substanțele/produsele chimice – 225, dintre care nu au corespuns 12 probe; urmează produsele pentru îngrijirea pielii – 199, apoi materialele polimerice – 153, iar cea mai mică pondere o au produsele biodistructive – 3 probe.

Concluzii

1. Laboratorul *Toxicologie Experimentală* este unicul laborator acreditat din Republica Moldova care efectuează testări de laborator calitative și obiective.

2. În Laboratorul *Toxicologie Experimentală*, metodele experimentale perfecționate de detectare sau identificare a unor manifestări preclinice, în urma expunerii la substanțe toxice cu modificări pronunțate, sunt de o mare eficiență în Republica Moldova.
3. Laboratorul este responsabil de alegerea procedurii de testat pentru fiecare produs, de monitorizarea acestora pentru rezultate obiective.

Bibliografie

1. *Acord european referitor la transportul rutier internațional al mărfurilor periculoase* (ADR), adoptat și semnat la Geneva la 30 septembrie 1957.
2. Bogdan Marinescu, Cristin Coman. *Etica în experimentarea pe animale*. În: Revista Română de Bioetică, vol. 8, nr. 3, iulie–septembrie 2010, p. 97.
3. Corneliu Neagu, Mihaela Negru, Maria Voicu, Liliana Sîrb. *Termeni și noțiuni de toxicologie industrială și psihologia muncii*. 2016, p. 17.
4. Felicia Loghin. *Toxicologie generală*. Cluj-Napoca: Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, 2002, p. 88, 97.
5. ftp://ftp.ulim.md/Medicina/2011/2012/.../Socolorov%20Vasile/.../ig%20munl.doc
6. *Jaloanele edificării sănătății publice în Republica Moldova, 65 de ani*. Chișinău, 2013; p. 104-108.
7. *Particularitățile mărfurilor periculoase transportate și impactul medioambietal al acestora*. Drd. Dipl. Ing. director IFPTR-CFP Arad, Bușa Eugen, p. 1.

ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРОТИВОГРИППОЗНОГО ПРЕПАРАТА БЕНКАРМЕТ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ МЕЛКИМ ЛАБОРАТОРНЫМ ЖИВОТНЫМ

Кенес ЕРИМБЕТОВ, Екатерина БОНДАРЕНКО,
Елена КАЛАШНИКОВА, Анна ГОНЧАРОВА,
ООО Научно-исследовательский центр
Парк активных молекул, г. Обнинск, Россия

Введение

Вирусные инфекции широко распространены в человеческой популяции и способны поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую, хроническую и медленную формы инфекции. Значительная часть регистрируемых заболеваний вирусной этиологии приходится на грипп и ОРВИ. Высокая заболеваемость и смертность от вирусных инфекций диктует необходимость создания этиотропных лекарственных препаратов. Разработка лекарственных препаратов с оригинальной

химической структурой и механизмом действия является актуальной задачей для решения проблем терапии гриппа.

В течение ряда лет учеными из Обнинска разрабатывается и исследуется оригинальное противогриппозное средство, производное индолов (патенты: RU 2387642, RU 2435582, RU 2445094, PCT/RU 2008/000629, WO/2009/058051, EP 2213660). Разрабатываемое средство зарегистрировано в Государственном реестре лекарственных средств РФ под названием *Бенкармет* (номер записи ФС-000175).

По данным разработчиков, *Бенкармет* может быть отнесен к ингибиторам фузии. Скорее всего, препарат действует на ранних стадиях вирусной репродукции и ингибирует слияние вирусной липидной оболочки с клеточными мембранами, предотвращая проникновение вируса внутрь клетки. *Бенкармет* взаимодействует с гемагглютинином вируса гриппа, увеличивая его стабильность к конформационным изменениям, индуцированным низким pH, и, как следствие, ингибирует процесс слияния оболочки вируса с мембранами эндосом, то есть проникновение вируса внутрь клеток. Этот препарат также обладает интерферониндуцирующими свойствами, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям.

В соответствии с проводимой в Российской Федерации политикой в сфере обращения лекарственных средств, направленной на обеспечение населения эффективными и безопасными лекарственными средствами, созданными на основе современных достижений биологии, медицины и фармацевтических технологий, новые лекарственные препараты должны пройти серию доклинических и клинических испытаний. Неотъемлемой частью доклинических исследований являются токсикологические исследования, направленные на выявление и оценку выраженности токсических эффектов, возникающих при взаимодействии фармакологического вещества с организмом лабораторных животных.

Целью данной работы было изучение токсичности препарата *Бенкармет* при однократном введении мышам и крысам.

Материал и методы

Исследования проведены в соответствии с методическими рекомендациями, приведенными в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств [1].

Изучение токсичности *Бенкармета* при однократном внутрижелудочном введении проведено на 73 мышах-гибридах F_1 (СВА \times С $_{57}$ Bl $_6$), самцы и самки, масса тела 18-20 г, и 36 крысах Wistar, самцы и самки, масса тела 180-210 г. Мышей и крыс

получали из питомника лабораторных животных ГУ Научный центр биомедицинских технологий РАМН. Они были здоровы, имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья.

Животных содержали в клетках Т-3 (мыши) и Т-4 (крысы) по 6-8 особей в условиях искусственного освещения (12 часов светлого и темного времени) с принудительной 16-кратной в час вентиляции, при температуре 18-20°C и относительной влажности 50-65% на подстилке из древесных стружек, простерилизованных в сухожаровом шкафу. Животные имели свободный доступ к питьевой водопроводной воде и брикетированному корму. Животные получали стандартный брикетированный корм ПК-120-1, изготавливаемый ООО *Лабораторснаб*.

В связи с плохой растворимостью препарата *Бенкармет* в воде при изучении его острой токсичности готовили 5-25% суспензию в 1% крахмальном геле. Для этого использовали картофельный крахмал (ГОСТ 7699-78).

Свежеприготовленные суспензии препарата вводили в желудок металлическим зондом мышам (самцам и самкам) в диапазоне доз 9000-14000 мг/кг и крысам в диапазоне доз 3000-6000 мг/кг. Ограничения, связанные с низкой растворимостью препарата и невозможностью создания гомогенных суспензий более высоких концентраций в крахмальном геле, а также ограничения по объемам однократного внутрижелудочного введения жидкости, не позволили исследовать токсичность *Бенкармета* в более высоких дозах. В связи с этим, определение токсичности препарата в опытах на мышах в диапазоне доз 15000-18000 мг/кг проводили при 2-кратном с интервалом 1 час внутрижелудочном введении $1/2$ указанных доз.

Испытанные в опытах на мышах-гибридах F_1 (СВА \times С $_{57}$ Bl $_6$) и крысах Wistar максимальные дозы 14000 и 6000 мг/кг препарата *Бенкармет*, соответственно, более чем в 4800 и 2000 раз превышали рекомендованную максимальную суточную дозу для человека при назначении его в качестве лекарственного средства для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ (200 мг/человека или 2,9 мг/кг).

Длительность наблюдения за подопытными животными после введения препарата составляла 14 дней.

Результаты

Проведенные исследования показали, что внутрижелудочное введение мышам и крысам препарата *Бенкармет* в виде суспензий в 1% крахмаль-

ном геле в диапазоне испытанных доз 7000-9000 мг/кг (мыши) и 3000-4000 мг/кг (крысы) не вызывает признаков интоксикации и гибели животных. Введение в желудок мышам и крысам препарата в максимальных объемах сопровождалось умеренным угнетением животных, связанным с введением больших объемов жидкостей. Аналогичная картина снижения двигательной активности животных отмечалась и у контрольных животных.

При 2-х кратном с интервалом 1 час внутрижелудочном введении препарата *Бенкармет* мышам-гибридам F_1 (СВА \times С₅₇Bl₆) в дозах 7500 и 9000 мг/кг (суммарные дозы 15000 и 18000 мг/кг) наблюдались выраженные симптомы интоксикации (заторможенность, вялость, адинамия) и гибель животных в течение 1-4 суток после назначения препарата.

Полученные при обработке методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксоу параметры токсикометрии препарата для самцов и самок мышей-гибридов F_1 (СВА \times С₅₇Bl₆) представлены в таблице.

Показатели токсичности препарата *Бенкармет* для мышей-гибридов F_1 (СВА \times С₅₇Bl₆) при внутрижелудочном введении в 1% крахмальном геле

Пол животных	Показатели токсичности, мг/кг			
	ЛД ₁₀	ЛД ₁₆	ЛД _{50±m}	ЛД ₈₄
Самцы	13600	14000	16000±750	18100
Самки	13100	13400	15500±768	17600

В связи с ограничениями по объемам вводимой жидкости в желудок крысам Wistar исследование токсичности препарата *Бенкармет* в дозах более 6000 мг/кг не представлялось возможным. При внутрижелудочном введении крысам Wistar препарата в максимальной из испытанных доз 6000 мг/кг наблюдалось умеренное угнетение животных. При этом гибели крыс не было отмечено.

Заключение

В результате проведенных исследований установлено, что препарат *Бенкармет* является малотоксичным при введении в желудок мышам-гибридам F_1 (СВА \times С₅₇Bl₆) и крысам Wistar. Для мышей не выявлено существенных половых различий в чувствительности к токсическому действию препарата при его внутрижелудочном введении.

Библиография

Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012, 944 с.

ASPECTE PRIVIND DETERMINAREA REZIDUURILOR DE PESTICIDE ÎN PRODUSELE VEGETALE

Raisa SCURTU, Cristina ȘTIRBU, Alla COVRIC,
Centrul Național de Sănătate Publică

Summary

The aspects of pesticide residues determination in vegetable products

Results of pesticide residues determination in vegetable products during 2011–2015 are presented in this article. The total of the analyses is equal to 9213 from which indicators of 44 analyses exceed the maximum residue levels. The monitoring of pesticide residues in vegetable products plays an important role in the food population safety.

Keywords: pesticide residues, maximum residue levels, monitoring

Резюме

Аспекты по определению остаточных количеств пестицидов в овощных продуктах

В работе представлены результаты лабораторных исследований по определению остаточных количеств пестицидов в овощной продукции в период 2011–2015 годов. Общее количество исследований составляет 9213, из которых показатели 44 исследований превышают максимально допустимый уровень содержания остаточных количеств пестицидов. Мониторинг остаточных количеств пестицидов играет важную роль в обеспечении безопасности продуктов питания населения.

Ключевые слова: остаточные количества пестицидов, максимально допустимый уровень, мониторинг остаточных количеств пестицидов

Introducere

În Republica Moldova, poluarea mediului ambiant cu pesticide are o proveniență specifică. Odată cu mărirea dozelor de pesticide, cu scopul de a obține rezultate sigure în lupta cu bolile și dăunătorii, pot avea loc efecte nedorite, inclusiv acumularea de cantități mari de reziduuri de pesticide în obiectele mediului înconjurător și în organismul uman.

Reziduurile de pesticide constituie resturi rămase în urma folosirii unui produs de uz fitosanitar sau a unor fertilizanți, inclusiv metaboliți și produșii lor proveniți din degradare sau prin reacție. Pentru asigurarea consumului inofensiv al alimentelor la nivel mondial, Comisia Codex Alimentarius a FAO/OMS a stabilit *limitele maxime admise* (LMA) recomandate pentru reziduurile de pesticidele utilizate pe scară largă în sectorul agrar. Pentru încadrarea în această limită, se impune respectarea cu rigurozitate a cerin-