

W.B. Shaufeli, C. Maslach and T. Marek. – Washington D.C : Taylor & Francis, 1993. – P. 19–32.

21. Pollak, S. D., Cicchetti, D., Hornung, K., Reed, A. (2000). Recognizing emotion in faces: Developmental effects of child abuse and neglect. *Developmental Psychology*, 36, 679-688.

22. Pollack, S. D. (2008). Mechanisms linking early experience and the emergence of emotions: Illustrations from the study of maltreated children. *Current Directions in Psychological Science*, 17, 370-375.

23. Saarni, C., Campos, J., Camras, L., & Witherington, D. (2008). Principles of emotion and emotional competence. In W. Damon & R. Lerner

(Eds.), *Child and adolescent development: An advanced course*(pp. 361-405). Hoboken, NJ: Wiley.

24. Saarni, C. (2008). The interface of emotional development with social context. In M. Lewis, J. Haviland-Jones & L. Feldman Barrett (Eds.), *The Handbook of Emotions*(3rd ed., pp. 332-347). New York: Guilford Press.

25. Saarni, C. (1999). *The development of emotional competence*. New York: Guilford Press.

26. Shields, A., Dickstein, S., Seifer, R., Guisti, L., Magee K.D., & Spritz, B. (2001). Emotional competence and early school adjustment: A study of preschoolers at risk. *Early Education and Development*, 12, 73-96.

*Turegeldiyeva D. A., Kovaleva G. G., Semenyuk V. M., Muchambetova A. K., Meka-Mechenko V. G., Ryabushko E. A., Sarmantayeva K. B., Zhambyrbayeva L. S. Kazakh Science Center for Quarantine and Zoonotic Diseases named after M. Aikimbayev, Almaty, Kazakhstan*

## PERORAL ACUTE TOXICITY OF DISINFECTANT IN SPF AND CONVENTIONAL LABORATORY MICE

*Турегелдиева Д. А., Ковалева Г. Г., Семенюк В. М., Мухамбетова А. К., Мека-Меченко В. Г., Рябушко Е. А., Сармантаева К. Б., Жамбырбаева Л. С. Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева, Алматы, Республика Казахстан*

## ОЦЕНКА ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ НА SPF- И КОНВЕНЦИОНАЛЬНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШАХ

**Summary.** Conventional animals infections have an effect on the peroral acute toxicity of the disinfectant, LD<sub>50</sub>. But to determine the toxicity class of disinfectants according to GOST 12.1.007-76, conventional animals can be used, since the range of peroral LD<sub>50</sub> indicators obtained from both SPF (*Specific Pathogen Free*) and conventional animals is included in the regulated boundaries of GOST classes. To determine more accurate indicators of toxicity, it is necessary to use SPF animals with confirmed microbiological health status.

**Аннотация.** Инфекции конвенциональных лабораторных животных оказывают влияние на показатель острой токсичности дезинфицирующего средства – LD<sub>50</sub> при пероральном введении. Но для определения класса токсичности дезинфицирующих средств по ГОСТ 12.1.007-76 можно использовать конвенциональных животных так как диапазон показателей LD<sub>50</sub> при пероральном введении, полученных как от SPF (*Specific Pathogen Free*), так и от конвенциональных животных входит в регламентированные границы классов ГОСТа. Для определения более точных показателей токсичности необходимо использовать SPF тест-животных, имеющих подтвержденный микробиологический статус здоровья.

### Введение

Для оценки токсикологических показателей дезинфицирующих средств при предрегистрационных исследованиях регламентировано использование здоровых животных, содержащихся в соответствующих условиях под воздействием исследуемого дезинфектологического средства [1]. Однако при этом не указывается какой статус здоровья животных требуется для получения надежных экспериментальных результатов для определения класса опасности вещества.

Известно, что инфекции лабораторных животных влияют на результаты экспериментов [2-5], в том числе в исследованиях по изучению токсичности химических веществ [6]. В современных лабораториях в основном

используют 2 качественные категории лабораторных животных: а) конвенциональные, или так называемые «грязные» лабораторные животные, которые содержатся в открытых системах и не контролируются на наличие инфекционных агентов; б) SPF (*Specific Pathogen Free*) лабораторные животные, содержащиеся в изолированных системах и имеющие подтвержденный микробиологический статус [7]. Различия между SPF и «грязными» конвенциональными колониями и то, какие патогены животных исключены (или включены), редко упоминаются в дискуссиях о том, каким образом это отражается на токсикологических исследованиях.

Целью нашего исследования явилось сравнительная характеристика острой токсичности

дезинфицирующих средств при пероральном введении на модели SPF- и конвенциональных лабораторных мышей.

#### Материалы и методы

В качестве SPF тест-моделей использовали аутбредных мышей линии ICR (CD-1), полученных из питомника Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (КНЦКЗИ). Животные содержались в индивидуально-вентилируемых комплексах в условиях барьерной зоны с неограниченным доступом к автоклавируемому корму и воде. SPF статус был подтвержден отрицательными результатами по списку мониторируемых инфекций лабораторных мышей, рекомендуемых FELASA (*Federation of Laboratory Animal Science Associations*) от 16.06.2019 г., кроме *Pasteurella pneumotropica*, который показал положительный результат.

В качестве конвенциональных тест-моделей использовали беспородных конвенциональных мышей, полученных из стандартного вивария медицинской организации в г. Алматы. Конвенциональные животные содержались в открытых системах и получали воду и комбинированный тип корма без обработки. Мониторинг здоровья конвенциональных мышей от 16.06.2019 г. показал их контаминацию вирусами *Mouse Hepatitis Virus*, *Mouse rotavirus (EDIM)*, *Theiler's murine encephalomyelitis virus*, *Murine norovirus*, *Minute Virus of Mice*, *Mouse Parvovirus NS1*, *Mouse Parvovirus VP2*; и бактериальными инфекциями - *Helicobacter spp.* и *Pasteurella pneumotropica*.

Исследования проведены на 360 мышах-самцах возрастом 8-10 недель и массой 20-24 г с

соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директиве Европейского сообщества 63 от 2010 г., ГОСТ 33215-2014 и ГОСТ 33216-2014 [8, 9, 10]. Каждая опытная серия групп сопровождалась контрольной группой, которой вводили стерильный физиологический раствор. Срок наблюдения за животными составил 10 дней.

Для изучения острой токсичности при пероральном введении использовали дезинфицирующие средства: фенолсодержащее средство Лизол, альдегидсодержащие средства Лизоформин 3000 и Глютекс, инсекто-акарицидное средство из класса цианосодержащих синтетических пиретроидов Ципермек.

Показатели острой токсичности (ЛД<sub>50</sub>) изучали при пероральном введении водных растворов дезинфицирующих средств в возрастающих дозах и вычисляли графически по методу *Miller* и *Tainter* [11], и оценивали согласно классификации химических веществ [12].

Результаты исследования были обработаны статистически с применением стандартного пакета программ «Ms Excel' 1997-2003».

#### Результаты

Оценка острой токсичности показала, что все дезинфицирующие средства относятся к 3 классу опасности химических веществ – умеренно опасные, когда показатель LD<sub>50</sub> при введении в желудок составляет от 151 до 5000 мг/кг [12]. Результаты, характеризующие сравнительный анализ острой токсичности дезинфицирующих средств при пероральном введении на модели SPF- и конвенциональных лабораторных мышей представлены в таблице 1.

Таблица 1.

#### ПОКАЗАТЕЛИ LD<sub>50</sub> ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ В ЖЕЛУДОК SPF- И КОНВЕНЦИОНАЛЬНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШАХ

Категория лабораторных животных	Среднее значение LD <sub>50</sub> , мг/кг			
	Ципермек	Глютекс	Лизоформин	Лизол
SPF	817±44	1750±144	1800±29	767±145
Конвенциональные	1403±290	2067±224	2333±441	1600±306
Соотношение конвенциональные/ SPF животные	1,7	1,2	1,3	2,0

Выживаемость конвенциональных животных при пероральном введении дезинфицирующих средств выше в 1,2-2,0 раза, причем для дезинфицирующих средств Ципермек и Лизол полученное соотношение достоверно (P<0,05). Токсикологическая толерантность конвенциональных животных, по-видимому, связана с общим статусом здоровья, и это явление может объяснить исследование *Beura* с соавт., 2016 г., которые сообщили, что иммунная система «стандартных» SPF взрослых мышей более «незрелая», чем у диких [13]. Метод содержания конвенциональных животных в открытых клетках по сравнению с контролируемыми SPF животными, которых содержат в условиях микроизоляторов и обеспечивают автоклавируемым кормом и подстилом, с одной

стороны, приводит к естественному антигенному воздействию на местную кишечную флору, а с другой стороны, может вызвать широкую изменчивость кишечной микросреды и изменить результаты исследования.

Рассмотрим влияние основных инфекционных агентов, которые были обнаружены в организме конвенциональных мышей [6]:

*Mouse Hepatitis Virus* – вирус гепатита мыши (MHV), MHV относится к семейству *Coronaviridae*. Очень заразная инфекция, которая передается через аэрозоли, прямой контакт, и экспериментально, через трансплантируемые опухоли и трансплацентарные материалы. Вирус укореняется в слизистой оболочке носа, верхних дыхательных путей, а также в слизистой кишечника тракта, в печени, лимфатических узлах

брюшной полости и, в некоторых случаях, в ЦНС. Патофизиологическая картина у больных особей включает некротические изменения в печени, легких, селезенке, кишечнике, мозге, лимфатических узлах и костном мозге; наблюдаются изменения в клеточном иммунитете в виде дифференциации клеток, несущих маркеры Т-лимфоцитов, усилении фагоцитарной активности макрофагов.

*Mouse rotavirus (EDIM)* – желудочно-кишечное заболевание мышей и крыс, вызванное ротавирусом. *EDIM* – это РНК-вирус семейства *Reoviridae*. Инфекция очень заразна и передается через загрязненный воздух, подстил и через контакт с инфицированными мышами; поражает кишечные энтероциты и обуславливает диарейный синдром. Клинические признаки включают водянистый, горчичного цвета стул, вялость и раздутый живот. Ротавирусная инфекция может значительно изменить результаты диетологического исследования и всех исследований, связанных с желудочно-кишечной системой.

*Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV)* – РНК вирус мышинного энцефаломиелита, относится к семейству *Picornaviridae*. Вирус передается фекально-оральным путем и заражает слизистую оболочку кишечника, затем распространяется в другие ткани, включая ЦНС, что приводит к параличу задних конечностей и других неврологических симптомов. Патологические изменения в спинном мозге и мозге наблюдаются в виде некроза, негнойного менингита, микроглиоза, периваскулита, нейронофагии и демиелинизации. Инфицирование мышей мешает изучению других вирусных инфекций. Кроме того, *TMEV* замедляет проводимость спинальных моторных и соматосенсорных вызванных потенциалов и ставит под угрозу исследования с участием ЦНС.

*Minute Virus of Mice – MVM* парвовирус мышей относится к семейству *Parvoviridae*. *MVM* чрезвычайно заразен, передаются через инфицированные фекалии, мочу и носовые выделения. Имеются прямые доказательства что *MVM* может мешать исследованиям с участием иммунной системы, так как инфекция приводит к лизису Т-лимфоцитов и изменению деятельности В- и Т-лимфоцитов.

*Mouse Parvovirus NS1* – мышиный парвовирус типа 1, *MPV-1*, является распространенным заболеванием среди грызунов. *MPV-1* требует активно делящихся или дифференцирующихся клеток для выживания и размножения, в связи с чем *MPV-1* влияет на процессы, связанные с пролиферацией клеток. Известные эффекты от *MPV-1* включают дисфункцию Т-лимфоцитов и процессы отторжения трансплантатов опухоли и кожи.

*Helicobacter spp.* – род *Helicobacter* представлен в виде грам-отрицательных, спиралевидных, микроаэрофильных бактерий, поражающих желудочно-кишечную систему

млекопитающих. Наиболее патогенный вид *H. hepaticus* передается через фекально-оральный контакт, колонизирует желчные каналцы и слизистую оболочку слепой и толстой кишки. Патологические признаки включают хронический, активный гепатит; случайный энтероколит; и гепатоцеллюлярные новообразования. *H. hepaticus* связан с карциномой печени и повышенным уровнем аланинаминотрансферазы в сыворотке крови. *H. hepaticus* служит моделью для хронического гастрита, вызванного *H. pylori*, язвы желудка и аденокарциномы желудка. Естественная инфекция лабораторных мышей с *H. hepaticus* может повлиять на исследования канцерогенности и исследования с участием желудочно-кишечного тракта.

*Pasteurella pneumotropica* – представляет собой грамотрицательную, негемолитическую бактерию. *P. pneumotropica* часто изолируется от здоровых крыс и мышей, поэтому относится к оппортунистическим патогенам. Передается через прямой контакт и fomites. Клиническое заболевание, если оно проявляется обычно ограничивается поражениями кожи и придаточных структур, поражения могут характеризоваться гнойным воспалением.

#### Обсуждение

Сравнительная характеристика острой токсичности дезинфицирующих средств при пероральном введении на модели SPF- и конвенциональных лабораторных мышей показало достоверное различие для двух дезинфицирующих средств Лизол и Ципермек: SPF мыши чувствительнее к дез.средствам по сравнению с конвенциональными животными (показатели LD50 выше для конвенциональных животных и соотношение по сравнению с SPF животными составляет для Лизола 2,0 и для Ципермека 1,7). Показатели LD50 дезинфицирующих средств Глютекс и Лизоформин также выше для конвенциональных животных, но соотношены для обеих категорий животных не достоверна.

Полученные результаты показали, что все дезинфицирующие средства, несмотря на разные показатели LD50 относятся к 3 классу опасности химических веществ по ГОСТ 12.1.007-76 Классификация химических веществ – умеренно опасные вещества.

#### Заключение

Инфекции конвенциональных лабораторных животных оказывают влияние на показатель острой токсичности дезинфицирующего средства – LD50 при пероральном введении. Но для определения класса токсичности дезинфицирующих средств по ГОСТ 12.1.007-76 можно использовать конвенциональных животных так как диапазон показателей LD50 при пероральном введении, полученных как от SPF (*Specific Pathogen Free*), так и от конвенциональных животных входит в регламентированные границы классов ГОСТа. Для определения более точных показателей токсичности необходимо использовать SPF тест-

животных, имеющих подтвержденный микробиологический статус здоровья.

#### Список литературы

2. Методические указания по проведению лабораторных предрегистрационных испытаний средств дезинфекции, дезинсекции и дератизации. Приказ МЗ РК №133 от 4 ноября 2008 г.

3. Turner P. V., Brab Th., Pekow C., Vasbinde M. A. Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider // J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci. – 2011. – Vol. 50. – No. 5. – P. 600-613.

4. Wang R. F., Campbell W. L., Cao W. W., Colvert R. M., Holland M. A., Cerniglia C. E. Diagnosis of mouse hepatitis virus contamination in mouse population by using nude mice and RT-PCR // Mol. Cell. Probes. – 1999. – Vol. 13. – No. 1. – P. 29-33.

5. Nicklas W., Homberger F. R., Illgen-Wilcke B., Jacobi K., Kraft V., Kunstyr I., Mahler M., Meyer H. Pohlmeier-Esch G. Implications of infectious agents on results of animal experiments. Report of the Working Group on Hygiene of the Gesellschaft für Versuchstierkunde–Society for Laboratory Animal Science (GV-SOLAS) // Lab. Anim. – 1999. – Vol. 33. – Suppl. 1S. – P. 39–87.

6. Hansen A. K. Health Status and Health Monitoring. In Handbook of Laboratory Animal Science: Essential Principles and Practices. – N.-Y.: CRC Press, 2003. – 285 p.

7. Baker D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research // Clin. Microbiol. Rev. – 1998. – Vol. 11. – No. 2. – P. 231-266.

8. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачев. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. – М.: Профиль 2С, 2010. – 358 с.

9. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях.

10. Межгосударственный стандарт ГОСТ 33215-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. Москва, Стандартинформ, 2014 г.

11. Межгосударственный стандарт ГОСТ 33216-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за грызунами и кроликами. Москва, Стандартинформ, 2014 г.

12. Арзамасцев Е. В., Гуськова Т. А., Березовская И. В. и др. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ: руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. С. 41–54.

13. Межгосударственный стандарт ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. Москва, Стандартинформ, 2007 г.

14. Beura L. K., Hamilton S. E., Bi K, et al. Normalizing the environment recapitulates adult human immune traits in laboratory mice. Nature 2016; 532:512–6.

**Шевченко-Бітенський Костянтин Валерійович**

*Ст. н. співробітник Державної установи "Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології Міністерства охорони здоров'я України"*

### **КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ В СТРУКТУРІ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У ХВОРИХ НА СУДИННУ ДЕМЕНЦІЮ РІЗНОГО СТУПЕНЮ ВИРАЖЕНОСТІ, УСКЛАДНЕНИХ ГАЛЮЦИНАТОРНО-ПАРАНОЇДНИМИ РОЗЛАДАМИ**

*Shevchenko-Bitensky Kostyantyn V.*

*Senior Researcher of the SI "Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of Ukraine"*

### **COGNITIVE DISTURBANCES IN THE STRUCTURE OF NEURODEGENERATIVE PROCESSES IN PATIENTS WITH VASCULAR DEMENTIA OF DIFFERENT DEGREE OF EXPRESSION COMPLICATED BY HALLUCINATORY-PARANOIDAL DISORDERS**

**Анотація.** У дослідженні прийняло участь 75 пацієнтів з судинною деменцією помірного та тяжкого ступеню вираженості, ускладненою галюцинаторно-параноїдними розладами (основна група) та 63 пацієнта з судинною деменцією помірного та тяжкого ступеню вираженості, не ускладненою психотичними розладами (контрольна група). Доведено, що пацієнти з судинною деменцією, ускладнених психотичними розладами, характеризувались більш вираженими когнітивними порушеннями. З переходом судинної деменції, ускладненої психозом, з помірного до тяжкого ступеню вираженості, наростає частота когнітивних порушень праксису, гнозису, уваги, мови і орієнтації і вирівнюється їх представленість в співвідношенні з когнітивними порушеннями мислення, які мають переважно нейродегенеративних генез.

**Summary.** The study involved 75 patients with moderate to severe vascular dementia complicated by hallucinatory-paranoidal disorders (main group) and 63 patients with moderate to severe vascular dementia not