

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

Шахова Валерия Николаевна

**РАЗРАБОТКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ОБЛАДАЮЩИХ
МОДИФИЦИРОВАННЫМИ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИМИ
ПАРАМЕТРАМИ**

4.2.1 Патология животных, морфология, физиология, фармакология и
токсикология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора биологических наук

Научный консультант:
доктор ветеринарных наук, профессор
Беляев Валерий Анатольевич

г. Ставрополь – 2024

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Введение	6
1. Обзор литературы	18
1.1. Факторы, влияющие на эффективность применения наночастиц в терапии	18
1.2. Биораспределение и взаимодействие наночастиц в организме	26
1.3. Влияние наночастиц на организм	28
1.4. Применение наноразмерных систем доставки	29
1.5. Разработка новых систем доставки препаратов	32
1.6. Ниосомальные системы доставки	39
1.6.1. Ниосомальные системы для доставки различных антибактериальных препаратов	68
2. Собственные исследования	75
2.1. Материалы и методы исследований	75
2.2. Результаты исследований и их анализ	94
2.2.1. Разработка, апробирование способов получения ниосомальных форм антибактериальных препаратов группы цефалоспоринов, фторхинолонов, аминогликозидов со сниженным индексом полидисперсности, но обладающих повышенной эффективностью включения	95
2.2.1.1. Разработка способа получения ниосомальной формы цефотаксима	96
2.2.1.2. Разработка способа получения ниосомальной формы гентамицина	108
2.2.1.3. Апробирование способа получения ниосомальной формы офлоксацина	111
2.2.2. Определение скорости высвобождения действующих веществ из ниосом <i>in vitro</i> , подтверждающая изменения в фармакокинетики антибактериальных препаратов	113
2.2.3. Изучение стабильности ниосомальных форм антибактериальных препаратов в процессе хранения	116
2.2.3.1. Изучение стабильности ниосомальной формы цефотаксима	116
2.2.3.2. Изучение стабильности ниосомальной формы офлоксацина	117
2.2.3.3. Изучение стабильности ниосомальной формы гентамицина	118
2.2.4. Токсикологическая оценка ниосомальных форм антибактериальных препаратов	120
2.2.4.1. Определение острой токсичности ниосомальных форм антибактериальных препаратов	120
2.2.4.2. Изучение кумуляции методом определения субхронической токсичности	133
2.2.4.3. Определение аллергизирующих свойств	138
2.2.5. Изучение взаимодействия ниосом с модифицированными	

фармакокинетическими параметрами с компонентами крови, участвующими в процессе доставки действующих веществ	139
2.2.6. Определение чувствительности <i>Staphylococcus aureus</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i> к различным формам антибактериальных препаратов	143
2.2.6.1. Определение чувствительности микрофлоры <i>Staphylococcus aureus</i> к свободным и ниосомальным формам антибактериальных препаратов	144
2.2.6.2. Определение чувствительности <i>Pseudomonas aeruginosa</i> к свободным и ниосомальным формам антибактериальных препаратов	145
2.2.7. Определение минимальной подавляющей и минимальной бактерицидной концентрации ниосомальных форм антибактериальных препаратов в отношении <i>Staphylococcus aureus</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	148
2.2.8. Расчет терапевтических доз ниосомальных форм антибактериальных препаратов для лабораторных животных с патологиями бактериальной этиологии	150
2.2.9. Оценка терапевтической эффективности различных форм антибактериальных препаратов при индуцированных инфекционных патологиях лабораторных животных	157
2.2.9.1. Моделирование интраперитонеального инфекционного процесса, вызванного <i>Staphylococcus aureus</i>	157
2.2.9.1.1. Фармакотерапия интраперитонеального инфекционного процесса, вызванного <i>Staphylococcus aureus</i>	160
2.2.9.2. Моделирование внутрибрюшинного инфекционного процесса, вызванного <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	193
2.2.9.2.2. Фармакотерапия внутрибрюшинного инфекционного процесса, вызванного <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	196
2.2.10. Оценка терапевтической эффективности различных форм антибактериальных препаратов на продуктивных животных	242
2.2.10.1. Ретроспективный анализ уровня заболеваемости и падежа сельскохозяйственных животных от незаразных болезней в Ставропольском крае	242
2.2.10.2. Причины возникновения заболеваний дыхательной системы	244
2.2.10.3. Выявление чувствительности у штаммов, полученных из носовой слизи телят	248
2.2.10.4. Определение терапевтической эффективности ниосомальной формы цефотаксима	250
2.2.10.5. Определение терапевтической эффективности ниосомальной формы офлоксацина	256
2.2.10.6. Определение терапевтической эффективности ниосомальной формы гентамицина	262
2.2.11. Определение экономической эффективности применения	269

различных форм антибактериальных препаратов при их использовании в схемах лечения у телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии	
3. Заключение	280
4. Выводы и практические предложения	282
5. Перспективы дальнейшей разработки темы	287
6. Список литературы	288
7. Приложения	350

Список сокращений

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГЛБ – гидрофильно-липофильный баланс

ИП – индекс полидисперсности

КФХ - крестьянско-фермерское хозяйство

МПА – мясо-пептонный агар

МПБ – мясо-пептонный бульон

МПК – минимальная подавляющая концентрация

МБК – минимальная бактерицидная концентрация

ПАВ – поверхностно-активные вещества

ПЭГ – полиэтиленгликоль

УФ-излучение – ультрафиолетовое излучение

ЭВ – эффективность включения

Span 20 – сорбитана монолаурат

Span 40 – сорбитана монопальмитат

Span 60 – сорбитана моностеарат

Span 80 – сорбитана моноолеат

Tween 20 – монолаурат полиоксиэтилен сорбитана

Tween 40 – монопальмитат полиоксиэтилен сорбитана

Tween 60 – моностеарат полиоксиэтилен сорбитана

Tween 80 – моноолеат полиоксиэтилен сорбитана

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Традиционные методы введения лекарственных препаратов, основанные на использовании таблеток, капсул, инъекций или мазей, обладают рядом существенных недостатков, которые ограничивают их эффективность и безопасность. Одной из проблем является нецелесообразное распределение лекарственных форм в организме, что не гарантирует доставку активного вещества непосредственно к биологическим мишеням, то есть клеткам или органам, нуждающимся в лечении. Это приводит к тому, что большая часть препарата не задействована в фармакодинамике в патологическом очаге, что способствует нарушению поддержания оптимальной терапевтической концентрации лекарственных веществ в течение необходимого времени. Еще одним существенным недостатком, даже при достижении необходимой концентрации является короткий период действия и период полувыведения, обусловленный быстрым выведением лекарственного вещества из организма. Увеличение суточной дозы может вызвать нежелательные побочные эффекты вплоть до серьезных аллергических реакций или повреждения внутренних органов (Соснов А. В. и др., 2008; Ивонин А. Г. и др., 2012; Шантыз А. Х., Марченко Е. Ю., 2020; Медетханов Ф. А., Конакова И.А. и др., 2023).

Система доставки лекарственного средства позволяет инкапсулированному в нее лекарственному веществу достигать терапевтической концентрации в определенном участке организма. Идеальная система доставки повышает эффективность и безопасность лекарственного средства, контролируя время, необходимое для достижения целевого органа, скорость и количество высвобождения лекарственного вещества в этом месте. Это становится возможным при контроле свойств разрабатываемых систем, таких как: состав, структура, размер, гидродинамические свойства, прочность, биосовместимость, биodeградируемость материалов, их стабильность (Соснов А. В., Иванов Р. В. и др., 2008; Алексеев К. В., Аляутдин Р. Н. и др., 2009; Свирщевская Е. В.,

Гриневич Р. С. и др., 2012; Ивонин А. Г., Пименов Е. В., Оборин В. А. и др., 2012; Зайцева Е. А., Головин Ю. И. и др., 2016; Кулакова И. И. и др., 2018; Мельникова Е. В., Горячев Д. В. и др., 2018; Соколов А. В., Костин Н. Н. и др., 2019; Потапенков К. В., 2020; Галиуллина Л.Ф., 2021, Зелепукин И. В., 2021).

Обеспечить необходимую терапевтическую концентрацию лекарственных веществ в клетках-мишенях — сложная задача, для решения которой необходим специфичный носитель (Таран Т. В., 2004; Толчева Е. В., Оборотова Н. А., 2006; Ефременко Д. В., Таран Т. В. и др., 2008; Романова, Л. В., 2009; Зубарева А. А., 2013; Жанибекова Н., 2014; Балабаньян В. Ю., 2015; Нгуен, Х. К., 2015; Чегодарь Д. В., 2015; Карпенко И. Л., Сорокоумова Г. М., 2016; Кусков А. Н., 2017; Куликов О. А., Агеев В. П. и др., 2017; Жукоцкий А. В., Филатов Н. Н. и др., 2017; Гайар Б. В., Яп П. и др., 2019; Соколов И. Л., 2019; Хашем А., 2019; Третьякова, Д. С., 2020; Ковшова Т. С., 2021).

Разработка систем регулируемой доставки с включенными антибактериальными препаратами, обусловлена их очевидным преимуществом перед свободными лекарственными формами (Пятаев Н. А., 2007; Минаева О. В., 2008; Ротов К. А., Тихонов С. Н. и др., 2009; Тихонов С. Н., Ротов К. А. и др., 2011; Одинец А. В., Ефременко В. И. и др., 2007; Ермакова Д. А., Писаренко С. В., Ашихмина М. А., Куличенко А. Н., 2012; Ефременко Д. В., Ефременко В. И. и др., 2013; Левина, Т. М., 2013; Хатков Э. М., 2014; Юсифов З. А., 2017; Паценко М. Б., Балабаньян В. Ю., Гельперина С. Э., 2018).

Применение новых лекарственных форм препаратов, иммобилизованных в наночастицы может обеспечивать постоянство концентрации при низкой курсовой дозе, что предупредит негативные побочные реакции антибиотикотерапии, которые заключаются в проявлении токсического эффекта, возникновении антибиотикорезистентности, при этом терапевтическая и экономическая эффективность повышается за счет

сокращения времени лечения больных животных и их быстрого восстановления, снижения стоимости терапии и осложнений после перенесенного заболевания.

Степень разработанности проблемы. В отечественной и зарубежной медицинской литературе имеются публикации, посвященные перспективным подходам к разработке и синтезированию альтернативных фармакологических форм с высокой антимикробной активностью – препаратов на основе липосом, наночастиц, нанокристаллов и нанопорошков, различных природных и искусственных соединений (Ротов К. А., Снатенков Е. А. и др., 2005; Шоуа, И. Б., 2005; Исмаилова Г. К., Жилченко Е. Б. и др., 2007; Степанов В. А. и др., 2009; Абаева Л. Ф. и др., 2010; Алешина Е. С. и др., 2011; Лепарская Н. Л., 2011; Карлина М. В., Косман В. М. и др., 2013; Савин Е. И., Субботина Т. И. и др., 2014; Шульгина Т. А., 2015; Шахмаев А. Е., Кацай А. Л. и др., 2015; Ященко А. М., 2016; Хералова Н. И., 2021; Акулов С. В., Фролов Г. А., Карасенков Я. Н., Дельцов А. А., 2022; Мосягин В. В., Рыжкова Г. Ф., 2022; Дельцов А. А., Акулова С. В., 2023; Мосягин В. В., Беляев А. Г. 2023; Мосягин В. В., 2023; Мосягин В. В., Попов В. С. и др., 2023; Gupta U. et al., 2006; Fencke D. V. et al., 2008; Chan H. K., 2011; Gurunathan S. et al., 2014; Franci G. et al., 2015).

Однако практических разработок систем доставки обладающих таргетностью и изучения их влияния на организм мелких домашних и сельскохозяйственных животных в ветеринарной медицине практически нет, а имеющиеся опытные образцы для применения при различных патологических состояниях используются крайне редко и изучены недостаточно в области определения скорости высвобождения, срока хранения и годности, фармако-токсикологической оценки, биораспределения и циркуляции в живом организме, определения терапевтических доз для действующих веществ, инкорпорированных в новые системы доставки и их терапевтическая и профилактическая эффективность.

Целью исследований явилась разработка новых лекарственных форм антибактериальных препаратов, обладающих модифицированными фармакокинетическими параметрами.

Задачи исследования:

1. Разработать, апробировать способы получения ниосомальных форм антибактериальных препаратов группы аминогликозидов, фторхинолонов, цефалоспоринов со сниженным индексом полидисперсности, но обладающих повышенной эффективностью включения.

2. Определить скорость высвобождения действующих веществ из ниосом *in vitro*, подтверждающая изменения в фармакокинетики антибактериальных препаратов.

3. Выявить возможность хранения ниосомальных дисперсий с включенными антибактериальными препаратами.

4. Провести токсикологическую оценку ниосомальных форм антибактериальных препаратов.

5. Изучить взаимодействие ниосом с модифицированными фармакокинетическими параметрами с компонентами крови, участвующими в процессе доставки действующих веществ.

6. Оценить чувствительность культур к свободным и ниосомальным формам антибактериальных препаратов, используемых для моделирования патологий у лабораторных животных *in vitro*.

7. Определить минимальную бактерицидную концентрацию и минимальную подавляющую концентрацию у свободных и ниосомальных форм антибактериальных препаратов.

8. Рассчитать терапевтические дозы ниосомальной формы цефотаксима, ниосомальной формы офлоксацина, ниосомальной формы гентамицина для лабораторных животных с патологиями бактериальной этиологии.

9. Выявить терапевтическую эффективность применения ниосомальных форм антибактериальных препаратов при индуцированном внутрибрюшинном инфицировании.

10. Проанализировать терапевтическую эффективность применения ниосомальных форм антибактериальных препаратов у продуктивных животных с патологиями дыхательной системы.

11. Оценить экономическую эффективность разработанных лекарственных форм антибактериальных препаратов при их использовании в схемах лечения у телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии.

Научная новизна. Впервые теоретически обоснована необходимость синтеза ниосомальных лекарственных форм антибактериальных препаратов, обладающих модифицированными фармакокинетическими параметрами, перспективными для лечения и профилактики патологий органов грудной и брюшной полости мелких домашних и сельскохозяйственных животных. Усовершенствованы существующие технологии получения ниосомальных форм антибактериальных препаратов.

Изучены фармако-токсикологические свойства ниосомальных форм антибактериальных препаратов. Определены минимальная подавляющая концентрация, а также минимальная бактерицидная концентрация ниосомальных форм антибактериальных препаратов при воздействии на грамположительную и грамотрицательную микрофлору. Установлена терапевтическая эффективность ниосомальных форм антибактериальных препаратов у лабораторных животных с индуцированными патологиями. Определена эффективность применения разработанных лекарственных форм при лечении телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей.

Впервые разработаны и запатентованы способ получения ниосомальной формы цефотаксима (патент на изобретение РФ № 2687496 от 08.10.2018), способ получения ниосомальной формы гентамицина (патент на изобретение РФ № 2805933 от 09.02.2023), способ фракционирования ниосом

(патент на изобретение РФ № 2754849 от 20.07.2020), способ определения скорости высвобождения инкапсулированного в ниосомы цефотаксима *in vitro* (патент на изобретение РФ № 2754850 от 20.07.2020), способы определения аминогликозидных антибиотиков (патент на изобретение РФ № 2786839 от 15.11.2022) и цефотаксима методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (патент на изобретение РФ № 2687493 от 08.10.2018), способ определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам при лечении гнойно-воспалительных заболеваний животных (патент на изобретение РФ № 2804102 от 15.11.2022), способы моделирования интраперитонеального стафилококкового (патент на изобретение РФ № 2723745 от 21.11.2019) и синегнойного инфекционных процессов (патент на изобретение РФ № 2725136 от 21.11.2019), способ лечения интраперитонеального стафилококкового инфекционного процесса ниосомальным офлоксацином (патент на изобретение РФ № 2749374 от 29.10.2020).

Теоретическая и практическая значимость работы. Значимость работы обусловлена тем, что в результате ее выполнения: предложены новые безопасные, экономически и терапевтически эффективные ниосомальные лекарственные формы антибактериальных препаратов. Разработан и проведен количественный анализ на содержание антибактериальных препаратов в свободных и полученных нами ниосомальных формах методом ультрафиолетовой спектрофотометрии и обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии. Выполнено многопараметрическое исследование гомогенности ниосомальных дисперсий посредством проточной цитометрии.

Разработаны и оптимизированы методы вне- и внутриклеточной визуализации созданных пегилированных ниосомальных везикул, используемых для внутриклеточной доставки активных субстанций с применением оптической и электронной сканирующей микроскопии образцов, а также методом динамического рассеяния света, которые

позволили детектировать форму, размер частиц, особенности поверхности везикул. Апробированы схемы лечения телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии, предусматривающие использование ниосомальных лекарственных форм антибактериальных препаратов.

Полученные результаты исследований могут быть использованы в практическом животноводстве для лечения и профилактики заболеваний продуктивных животных, научно-исследовательской и образовательной деятельности учреждений биологического, ветеринарного, биотехнологического профиля в качестве информации, характеризующей особенности разработки, клинико-терапевтической оценки ниосомальных форм антибактериальных препаратов. Результаты исследований изложены в учебно-методическом пособии «Применение антибактериальных препаратов в составе ниосомальных везикул в терапии заболеваний животных», рекомендованы к изданию Краснодарским научно-исследовательским ветеринарным институтом – обособленным структурным подразделением ФГБНУ «КНЦЗВ», ФГБОУ ВО Кубанским ГАУ, Пермским государственным аграрно-технологическим университетом им. академика Д.Н. Прянишникова (утверждены НТС ФГБОУ ВО Ставропольским ГАУ 25.10.2023, протокол № 12).

Результаты научных исследований В. Н. Шаховой вошли в отчеты по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» за 2019–2023 годы. Материалы исследований используются в учебном процессе по курсам дисциплин «Ветеринарная фармакология», «Токсикология» и «Внутренние незаразные болезни» в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет».

Полученные экспериментальные данные в виде 10 патентов на изобретение - патент № 2687496 от 08.10.2018, патент № 2805933 от 09.02.2023, патент № 2723745 от 21.11.2019, патент № 2725136 от 21.11.2019,

патент № 2749374 от 29.10.2020, патент № 2754849 от 20.07.2020, патент № 2754850 от 20.07.2020, патент № 2786839 от 15.11.2022, патент № 2687493 от 08.10.2018, патент № 2804102 от 15.11.2022, апробированы и используются в сельскохозяйственных организациях, крестьянско-фермерских хозяйствах Ставропольского края, Краснодарского края, Кабардино-Балкарской Республики. Разработанные способы применения ниосомальных форм антибактериальных препаратов у продуктивных животных внедрены в сельскохозяйственном производственном кооперативе племенном репродукторе «Красный Маныч», сельскохозяйственном производственном кооперативе племзаводе «Путь Ленина», сельскохозяйственном производственном кооперативе «Владимировский», ИП «Демченко» Шпаковского района, КФХ Барсук Т. Л. Павловского района, Краснодарского края; ООО «Колхоз Псынадаха» Кабардино-Балкарской Республики.

Методология и методы исследования. Основой методологии исследований явилась научно обоснованная постановка проблемы разработки, изучения фармако-токсикологических свойств и методов эффективного применения в ветеринарии, полученных нами лекарственных форм антибактериальных препаратов, обладающих модифицированными фармакокинетическими параметрами. В процессе выполнения исследований был использован широкий спектр химических, физических, клинических, биохимических, гематологических, бактериологических, морфологических, фармакокинетических, токсикологических и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Состав и размер предложенных ниосомальных дисперсий для цефотаксима, офлоксацина и гентамицина подбираются индивидуально.
2. Разработанные рецептуры позволяют получить ниосомальные везикулы с высокой эффективностью инкорпорирования антибактериальных препаратов и модифицированной скоростью высвобождения.

3. Ниосомальные формы антибактериальных препаратов относятся к 4 классу токсичности, к веществам со слабо выраженной кумуляцией и не обладают местно-раздражающим и алергизирующим эффектами, что позволяет отнести к классу веществ, не проявляющих раздражающего действия.

4. Использование ниосомальных форм антибактериальных препаратов с измененными фармакокинетическими параметрами способствует постоянству терапевтической концентрации в очаге воспаления при индуцированных патологиях у лабораторных животных.

5. Включение разработанных ниосомальных форм в схему лечения патологий дыхательной системы у продуктивных животных способствует повышению эффективности существующей комплексной терапии.

6. Применение ниосомальных форм антибактериальных препаратов крупному рогатому скоту при лечении заболеваний верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии способствует повышению показателей экономической эффективности в животноводстве.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов обусловлена большим объемом экспериментального материала, а также подтверждается использованием современных методов исследования, сертифицированного оборудования и проведением статистической обработки данных. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых изданиях, апробированы на специализированных научных конференциях и получили государственную поддержку в виде грантового финансирования.

Проведение исследований, составивших основу диссертационной работы, поддержано финансированием из бюджетных средств Российской Федерации в рамках реализации в конкурсе молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики на 2018–2020 годы, на право получения стипендии Президента Российской Федерации по теме: «Разработка технологии получения ниосомальных форм

антибактериальных препаратов в терапии системных заболеваний»; в конкурсе поддержки исследовательских проектов коллективов Ставропольского государственного аграрного университета Программы развития университета «Агроиннополис-2030», выполняемой в рамках программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030», по теме: «Экспериментальное исследование антибактериальной активности наноразмерных систем доставки лекарств *in vivo* и разработка лечебно-профилактических мероприятий при заболеваниях сельскохозяйственных животных в рамках развития аграрного сектора экономики России (по направлению – биотехнологии)» (2022–2024 гг.); в программе грантов АО «Россельхозбанк» 2023 г. по теме: «Применение инновационных лекарственных форм антибактериальных препаратов, обладающих способностью бактерицидного действия на антибиотикорезистентные штаммы при заболеваниях животных различной этиологии».

Основные положения диссертационной работы были представлены, обсуждены и положительно охарактеризованы: на ежегодных научно-практических конференциях «Инновационные технологии в сельском хозяйстве, ветеринарии и пищевой промышленности» (г. Ставрополь, 2018 – 2024 гг.); V-й Международном конгрессе ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии», посвященного 145-летию со дня рождения профессора Савича Владимира Васильевича (г. Санкт-Петербург, 2019 г.), Международной научно-практической конференции «Теория и практика клинической биохимии и лабораторной диагностики», посвященная 100-летию кафедры биохимии и физиологии СПбГАВМ (г. Санкт-Петербург, 2019 г.), международной научно-практической конференции «Достижения и перспективы развития ветеринарной медицины, посвященной 20-летию создания кафедры специальных ветеринарных дисциплин Иркутского ГАУ» (г. Иркутск, 2020 г.), II научно-практической конференции, «Зоотехническая наука в условиях современных вызовов» (г. Киров, 2020 г.); международная

конференция XIII International Scientific and Practical Conference "State and Prospects for the Development of Agribusiness – INTERAGROMASH 2020" (г. Ростов-на-Дону, 2020 г.), международной научно-практической конференции «Современные проблемы патологии животных, морфологии, физиологии, фармакологии и токсикологии», посвящённая 95-летию со дня рождения академика В.П. Шишкова (Москва, 2022 г.); международной научной конференции «Инновационные научные разработки – развитию агропромышленного комплекса», посвящённая 300-летию Российской академии наук, 110-летию со дня образования Ставропольского НИИСХ, 90-летию основания Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства и 85-летию Ставропольской опытной станции по садоводству (Ставрополь, 2022 г.); международной научно-практической конференции «Молодые ученые – науке и практике АПК» (Витебск, Беларусь, 2023 г.); международной научно-практической конференции EBWFF 2023 – International Scientific Conference Ecological and Biological Well-Being of Flora and Fauna (Благовещенск, 2023 г.); международной научно-практической конференции Юбилейная Международная научно-практическая конференция, посвящённая 125-летию со дня создания ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (Москва, 2023 г.).

Личный вклад соискателя. Постановка научной проблемы, формулирование цели и задач, организация и проведение исследований, а также статистическая обработка результатов выполнялись лично автором в течение двенадцати лет. Доля участия соискателя при выполнении работы составляет 85 %.

Публикация результатов исследований. По материалам исследований опубликовано 41 научная работа, в них отражены основные положения и выводы по теме диссертации, в том числе 13 работ в изданиях, включенных в Перечень Российских рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций («Вестник Ветеринарии», «Вестник АПК

Ставрополья», «Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии», «Ветеринарная патология», «Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии») и 3 статьи в научных изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus («E3S Web of Conferences INTERAGROMASH» (2020), «E3S Web of Conferences EB WFF 2023 – International Scientific Conference Ecological and Biological Well-Being of Flora and Fauna» (Part 1) (2023), Innovations in Sustainable Agricultural Systems). Издано 1 учебно-методическое пособие. Получены в соавторстве 10 патентов Российской Федерации на изобретения.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, включающих материалы и методы исследований, результаты исследований и их анализ, заключения, выводов, практических предложений, перспективных решений, списка литературы и приложений. Содержание работы изложено на 370 страницах машинописного текста, включает 92 таблицы и 72 рисунка. Библиографический список состоит из 466 источника, в том числе 278 иностранных.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Факторы, влияющие на применение наночастиц в терапии

При использовании наночастиц для доставки препаратов различных фармакологических групп тканевая селективность может быть улучшена за счет избирательного поглощения наночастиц определенными тканями. Для понимания фармакокинетики и эффективности действующих веществ, инкапсулированных в наночастицы важно создать модель, представляющую процесс распределения в тканях любых лекарств, конъюгированных с наночастицами (Wu H., Infante J. R., Keedy V. L. et al., 2015; Li C., Wang J., Wang Y., Gao H. et al., 2019), которая позволит провести оценку фармакокинетических свойств наночастиц (Kolimi P., Narala S. et al., 2023).

В недавних исследованиях использовался популяционный фармакокинетический анализ для сравнения наночастиц и наноэмульсий, насыщенных метотрексатом, как твердых, так и мягких лекарственных форм. Впервые была создана базовая модель, которая могла бы объяснить фармакокинетику свободного раствора метотрексата и нанопрепаратов, содержащих метотрексат. По сравнению со свободным раствором метотрексата наночастицы, содержащие метотрексат, показали значительно более высокую биодоступность и более низкие значения клиренса (Li C., Wang J., Wang Y., Gao H. et al., 2019).

На биораспределение влияют свойства частиц такие как: состав, размер, форму, заряд, химический состав поверхности и взаимодействие частиц. Наночастицы, попавшие в кровоток, в зависимости от покрытия и агрегатного состояния быстро поглощаются фагоцитарными клетками и обнаруживаются в таких органах, как печень и селезенка (Carlander U., Moto T. P., Desalegn A. A. et al., 2018).

Одной из наиболее важных характеристик является размер, который оказывает значительное влияние на клиренс, дисперсию наночастиц, а также проникновение через клеточную мембрану. Резорбция макромолекул и белков в желудочно-кишечном тракте и их доставка к намеченной цели

зависят исключительно от функционализации поверхности наночастиц (Kolimi P., Narala S. et al., 2023). На основе эффекта повышенной проницаемости и удерживания биофизические характеристики частицы влияют на время их циркуляции в крови (Ernsting M. J., Murakami M. et al., 2013).

Недавние исследования показали, что период полураспада наночастиц увеличивается по мере увеличения диапазона их размеров от 10 до 100 нм. Следовательно, частицы следует выбирать с учетом взаимодействия их размеров и органов. На размер наночастиц влияют рН, заряд и гидрофильность (Wu H., Infante J. R., Keedy V. L., 2015).

Биологическая судьба наночастиц определяется их размером, поскольку они фильтруются и выводятся сосудистой и лимфатической системами (Ernsting M. J., Murakami M. et al., 2013), также важными параметрами являются: печеночная фильтрация, тканевая диффузия и почечная экскреция (Jeong S. H., Jang J. H., Lee Y. B., 2021).

Индекс полидисперсности используется для характеристики диапазона размеров липидных систем наноносителей. Двумя важнейшими показателями для оценки состава с наночастицами, содержащими лекарственное средство, являются размер частиц и индекс полидисперсности, которые зависят от множества переменных, включая состав, продолжительность обработки ультразвуком и температуру экструзии. Этот показатель не имеет измерений и масштабируется, поэтому значения менее 0,05 часто наблюдаются при чрезвычайно монодисперсных стандартах (Buzea C., Pacheco I., Robbie K., 2007; Hoseini B., Jaafari M. R., Golabpour A. et al. 2023).

Для длительной доставки лекарств важен не только размер, но и форма наночастиц. Сферические наночастицы являются жизнеспособной альтернативой для доставки лекарств, но анизотропные формы, такие как дендримеры, могут конкурировать из-за их значительной площади поверхности. Такие структуры могут эффективно удерживать и связывать

лекарственное средство, что выгодно при длительном приеме лекарств (Nagayama S., Ogawara K. I., Fukuoka Y. et al., 2007). Наночастицы неправильной формы накапливаются в селезенке, тогда как частицы со стержнеобразной структурой - в легких (M. Danaei, Dehghankhold M. et al., 2018). Отмечалось наибольшее поглощение сферических частиц с точки зрения массы по сравнению с кубическими, сферическими и стержнеобразными наночастицами золота, но стержнеобразные наночастицы продемонстрировали наибольшее поглощение с точки зрения количества.

Решающим этапом внутриклеточной доставки лекарств является поглощение наночастиц клетками. В зависимости от органа-мишени наночастицы взаимодействуют, после введения *in vivo*, с различными типами клеток. В поглощении клетками, кинетике и механизме внутриклеточного распределения и цитотоксичности наночастиц главной признана роль формы этих частиц (Augustine R., Hasan A. et al., 2020). Форма оказывает значительное влияние на эффективность наночастиц с точки зрения клеточной интернализации, времени циркуляции крови, биораспределения, эндоцитоза иммунными клетками и продолжительности пребывания в клетке. Например, было обнаружено, что несферические частицы циркулируют медленнее, подвергаются меньшему фагоцитозу макрофагов и усваиваются клетками с меньшей готовностью, чем их сферические аналоги (Singh R., Lillard J.W. Jr. 2009).

На биораспределение наночастиц также существенно влияет форма частиц. Проводилось сравнительное исследование биораспределения после перорального и внутривенного введения здоровым лабораторным животным наночастиц различной геометрии, таких как стержни, цилиндры и т. д. со сферами. В зависимости от формы частиц паренхиматозные органы содержали различные их концентрации (Ankamwar B., 2012).

Исследования сферических наночастиц кремнезема показали значительную абсорбцию ретикулоэндотелиальной системой, а

цилиндрические частицы в основном находились в печени (Morris A. W. J., Carare R. O. et al., 2014).

Способность преодолевать биологические барьеры, биосовместимость, растворимость частиц, агрегационные свойства и нацеливающие свойства – все это зависит от свойств поверхности. Для повышения стабильности и предотвращения дальнейшей агрегации частиц наносистемам придают поверхностный заряд (Karagöz B., Esser L. et al., 2014; Dutt Y., Pandey R. P., Dutt M. et al., 2023).

Катионные или анионные частицы более стабильны и способны предотвращать неспецифическое клеточное поглощение фагоцитами (Florez L., Herrmann C., Cramer J. M. et al., 2012).

Положительно заряженные наночастицы легко притягиваются к клеточной мембране благодаря ее отрицательному электрическому заряду. Например, исследования с покрытыми карбоксиметилзамещенным декстраном наночастицами, инкубированными с клетками рака толстой кишки человека Caco-2 и имеющими поверхностный заряд от – 50 до + 5 мВ, предполагают интернализацию, несмотря на повышенный отрицательный заряд. Было обнаружено, что большинство отрицательно заряженных наночастиц имеют неспецифические пути интернализации (Wu H., Infante J. R., Keedy V. L., 2015).

На плотность и тип адсорбируемых белков также влияют вид функциональных групп наночастиц и поверхностный заряд (Wu H., Infante J. R., Keedy V. L., 2015).

Поскольку компоненты крови сильнее связываются с гидрофобными наночастицами, они с большей вероятностью выводятся из организма (Mathaes R., Winter G. et al., 2014).

Полиэтиленгликоль (ПЭГ), гидрофильный полимер, предотвращает прилипание белков плазмы к поверхности наночастиц (опсонизацию). ПЭГилированные наночастицы часто называют "невидимыми" наночастицами, потому что в отсутствие опсонизации

ретикулоэндотелиальная система не может их обнаружить (Williford J. M., Santos J. L. et al., 2015).

Поскольку вводимые наночастицы сталкиваются с физическими и биологическими барьерами, такими как адсорбция белка и быстрое выведение, которые ограничивают количество наночастиц, достигающих предполагаемого терапевтического участка эффективного биораспределения и доставки лекарств сложно достичь даже при физиологической норме. Изменения биологических барьеров могут происходить на системном, тканевом и клеточном уровне (Jindal A. V., 2017).

Наночастицам необходимо преодолеть ряд препятствий для достижения своей цели благодаря их особому размеру и способности к функционализации поверхности. Экскреция, кровоток, коронарный поток и фагоцитарные клетки могут оказывать неблагоприятное влияние на стабильность и распределение наночастиц. Физико-химические особенности наночастиц определяют точное воздействие каждого из элементов, что привело к появлению различных составов, направленных на изменение этих свойств для получения необходимых результатов (Feng Q., Y. Liu, Huang J. et al., 2018).

Учитывая эффект повышенной проницаемости была разработана концепция пассивного нацеливания наночастиц в опухоли (Gagliardi A., Giuliano E., Venkateswararao E. et al., 2021). Наночастицы для доставки лекарств с длительной циркуляцией могут проникать в ткани опухоли и высвобождать его там (Du X. J., Wang J., Iqbal S., 2018).

Клеточная мембрана служит барьером для терапевтических препаратов и источником питания для клеток. На поверхности клетки расположено более 400 транспортеров, взаимодействие с которыми помогает наночастицам проникать в организм (Prozeller D., Pereira J. et al., 2019).

Циркулирующие наночастицы вступают в контакт с биомолекулами, взвешенными в крови, клетками и стенками сосудов. На поверхности наночастиц образуется корона из-за неспецифической адгезии сывороточных

белков и липидов. Состав короны определяется физико-химическими свойствами поверхности наночастиц, которые контролируют адсорбцию или десорбцию белков из биологических жидкостей, а также биомолекул, присутствующих в крови (Kou L., Sun J. et al., 2013).

Понимание биодинамики и интегрированной кинетики, относящейся к наночастицам жизненно важно для разработки эффективных и безопасных нанопродуктов (Rizvi S. A. A., Saleh A. M., 2018).

Одним из основных направлений является повышение биосовместимости наночастиц, изменив состав наноматериалов и их поверхность. Увеличение скорости поступления лекарств в наночастицы – следующее направление. Для повышения способности наночастиц загружать лекарственные вещества были исследованы различные системы носителей, включая неорганические носители (например, наночастицы мезопористого кремнезема), органические носители (например, полимеры, подобные полиэтиленгликолю) и носители металлоорганического каркаса. Что касается эффективности загрузки лекарств и токсичности, то эти системы-носители обладают различными преимуществами и недостатками (Jia L., Zhang P., Sun H. et al., 2021).

Наночастицы, вводимые перорально, могут отвечать механизмам системного выведения, включая химический / ферментативный распад и прямое выведение (Cheng Y. H., He C., Riviere J. E. et al., 2020).

Абсорбция описывает процесс, посредством которого лекарственные средства, помещенные в наночастицы, проходят множество путей от места введения до попадания в кровоток. Внутривенные инъекции позволяют наночастицам попадать сразу в кровоток. Согласно исследованиям, наночастицы размером менее 500 нм обладают высокой вероятностью к циркуляции в кровеносном русле. Это повышает эффективность воздействия на пораженные ткани (McSweeney M. D., Wessler T., Price L. S. L. et al., 2018).

Пищеварительная система млекопитающих способна перерабатывать наночастицы, поступившие с пищей. Целостность, агрегация и

характеристики поверхности наночастиц определяются концентрацией соли, рН и биохимическими веществами в жидкости, определяющими их всасывание в системный кровоток (McSweeney M. D., Wessler T., Price L. S. L. et al., 2018).

Ингаляционный путь введения наночастиц в легкие является эффективным, при этом должен преодолевать легочной клиренс, а также детоксицирующую активность ферментов, таких как цитохром P450. Наночастицы влияют на системное кровообращение и пролонгируют высвобождение в тканях легких, что снижает потребность в частых дозировках. Термодиффузионные изменения молекул воздуха, взаимодействующих с частицами в потоках воздуха при вдохе и выдохе, являются основными факторами, контролирующими отложение наночастиц в дыхательных путях (Blanco E., Shen H., Ferrari M., 2015; Alexis F., Pridgen E. et al., 2009).

Метод внутривенного введения обеспечивает практически мгновенный ответ и позволяет полностью контролировать скорость дозирования (Chen W. Y., Cheng Y. H., Hsieh N.H. et al., 2015).

Основываясь на информации о существующих разработках, мы можем заключить, что определенные наночастицы проникают через кожу. Для этого они должны обладать определенными характеристиками, включая размер, форму, заряд и дзета-потенциал.

Механизм транспортировки наночастиц и инкапсулированных в них терапевтических средств из кровотока в ткани, межклеточную жидкость и клетки называется распределением. Наночастицы после всасывания распространяются по тканям и другим органам через кровообращение. Здесь многие химические вещества и наночастицы быстро прикрепляются к белкам плазмы и образуют корону с обратимым или необратимым комплексом, который изменяет характеристики поверхности белка (Cheng Y. H., He C., Riviere J. E. et al., 2020). В исследованиях по биораспределению, отмечено, что альбумин и подобные белки могут связываться с наночастицами,

функционализированными слабокислыми и нейтральными лигандами (Blanco E., Shen H., Ferrari M., 2015), также стоит отметить, что размер, форма и функционализация поверхности наночастиц, также влияют на процесс биораспределения (Alexis F., Pridgen E. et al., 2008).

Наночастицы подвергаются воздействию среды, поэтому физические процессы, такие как разведение в крови и диффузия состава наночастиц, приводят к изменению стабильности коллоидных частиц, что способствует агрегации, набуханию или растворению определенных наночастиц. Кроме того, компоненты наночастиц могут разлагаться химическим или ферментативным путем (Byun J. H., Han D. G., Cho H. J. et al., 2020; Karmakar P., Ali A., Das S., 2023).

При распределении наночастиц *in vivo* участвуют многочисленные транспортные механизмы, такие как опсонизация, образование белковой короны, поглощение ретикуло-эндотелиальной системой, эффект повышенной проницаемости, удаление и лимфатический транспорт (Couvreur P., 2013). Важно отметить, что опсонизация и образование белковой короны могут существенно влиять на биораспределение наночастиц по всему организму. Опсонизация может затенять нацеливающие лиганды на поверхности наночастиц, вызывая потерю селективности по отношению к клеткам-мишеням, усиление удаления наночастиц (Bellmann S., Carlander D., Fasano A. et al., 2015).

Распределением наночастиц возможно управлять, изменяя при этом размер и гидрофобность, а также состав наночастиц, который повышает их трансмембранную способность для достижения целевой доставки (Paranjpe M., Müller-Goymann C. C., 2014).

В транспорте лекарств от кровеносных сосудов к опухолям для малых молекул доминирует пассивная диффузия (Andrade F., Rafael D., Videira M. et al., 2013).

1.2. Биораспределение и взаимодействие наночастиц в организме

При наличии носителей наночастиц необходимо поддерживать нормальный энергетический баланс внутри организма. Таким образом, хронические эффекты и судьба биологически активных наночастиц должны иметь огромное значение при изучении терапевтического потенциала наночастиц (Paranjpe M., Müller-Goymann C. S., 2014).

Важными участниками метаболизма являются эпителий желудочно-кишечного тракта, печень. Легкие из-за высокой скорости перфузии также участвуют в метаболизме, также могут осуществлять процессы метаболизма ксенобиотиков в определенной степени почки, кожа и плацента (Cheng Y. H., He C., Riviere J. E. et al., 2020).

В зависимости от физико-химических особенностей наночастиц процессы метаболизма могут существенно отличаться. Биоразлагаемые наночастицы под действием ферментов и химических факторов подвергаются распаду, продукты разложения выводятся с мочой и желчью. У небiodeградируемых наночастиц значительно сниженный метаболизм, отмечено накопление наночастиц золота, вводимых внутривенно, в печени, мышцах, и процесс выведения длился более 6 месяцев (Andrade F., Rafael D., Videira M. et al., 2013).

Выявлено, что *in vivo* может происходить агрегация наночастиц, усложняющая процесс и изменяющая скорость распада. Для большинства наночастиц предлагается кинетика первого порядка. Из-за различий в pH, окислительных условиях и активности ферментов в различных тканях Константа скорости разложения наночастиц может быть тканеспецифичной (Kalepu S., Nekkanti V., 2015).

По двум основным механизмам осуществляется выведение наночастиц: гепатобилиарная и фекальная экскреция; экскреция с мочой (Larese Filon F., Mauro M., Adami G., 2015).

Почечный клиренс – наиболее эффективный способ выведения наночастиц, поскольку известно, что гепатобилиарная экскреция замедляется и длится от нескольких часов до нескольких месяцев. Наночастицы также взаимодействуют со стенкой клубочковых капилляров и могут проходить через клубочковые капилляры и попадать в полость Боумена, прежде чем реабсорбироваться почечными канальцами. На этом этапе часть частиц возвращается в кровоток, в то время как другие частицы выводятся с мочой. Некоторые биоразлагаемые наноматериалы могут распадаться внутри организма на метаболиты с низкой молекулярной массой, которые выводятся почками (Lee N., Hyeon T., 2012; Caracciolo G., Farokhzad O. C., Mahmoudi M., 2017).

Как и подавляющее большинство наночастиц, липидные наночастицы могут быть получены с размерами частиц от нескольких десятков до нескольких сотен нанометров (Xu L., Wang X., Liu Y. et al., 2022).

Липидные наночастицы обладают отличительными свойствами поверхности из-за их состава, что может приводить к особым взаимодействиям с биомембранами, они могут более эффективно преодолевать биологические барьеры в связи с размерами (50–1000 нм) и содержания биоллипидов, способны влиять на биораспределение и эффективность *in vivo* загруженных лекарств (Ali H., Prasad Verma P. R., Dubey S. K. et al., 2017).

Большинство липидных наночастиц, вводимых внутривенно, накапливаются в печени, селезенке или легких, где может происходить разрушение носителя. Ферментативный распад приводит к увеличению высвобождения молекул лекарства и разрушению наночастиц (Liang G., Ma W., Zhao Y. et al., 2021).

Доказано, что наноинкапсулирование в липидные наночастицы куркумина повышает биодоступность куркумина, увеличивает его противоопухолевую эффективность и клеточное всасывание, а также

повышает его химическую стабильность и диспергируемость (Shangguan M., Qi J., Lu Y. et al., 2015).

1.3. Влияние наночастиц на организм

Нанотоксикология становится все более популярной поскольку наночастицы уже используются во многих промышленных процессах и продуктах. Из-за способности наночастиц взаимодействовать с биологическим веществом, прикрепляться к нему и изменять свойства своей поверхности в ответ на окружающую среду увеличивается сложность изучения наночастиц в живом организме (Dobrovolskaia M. A., McNeil S. E., 2013).

Вдыхаемые наночастицы могут попадать через легкие в другие органы (Choi H. S., Ashitate Y., Lee J. H. et al., 2010). Естественным барьерам организма, таким как гематоэнцефалический барьер, плацентарный барьер и аэрогематический барьер уделяется большое внимание. Наночастицы при исследовании биораспределения были обнаружены в печени, селезенке, сердце и головном мозге в небольших количествах. Наночастицы могут выделяться с мочой, и накапливаются ли они биоаккумулируясь в определенных органах, потенциально препятствуя работе выделительных систем организма неизвестно.

Интересно, что совместимость наночастиц с иммунной системой в значительной степени определяется химическим составом их поверхности, они обладают способностью как стимулировать, так и подавлять иммунные реакции (Barua S., Mitragotri S., 2014). Трудно определить, как наночастицы в низких дозах воздействуют на организм и могут ли они вызывать онкологию (Haripriya M., Suthindhiran K., 2023).

Что касается фармакокинетики наночастиц, иммунологические барьеры представляют собой нерешенную терапевтическую проблему. Понимание иммунологической совместимости нанопрепаратов и их влияния на гематологические параметры в настоящее время рассматривается как важный шаг в доклинической разработке наномедицинских препаратов,

поскольку иммунологические побочные эффекты составляют 15% терапевтических неудач на ранних стадиях (Ramos T. I., Villacis-Aguirre C. A., López-Aguilar K. V., 2022). Исследования на иммуногенность должны проводиться с использованием моделей *in vivo*, поскольку выявить все иммунологические эффекты *in vitro* невозможно (Lu Y., Qi J., Wu W., 2012).

Использование наночастиц увеличивается с той же скоростью, что и их неблагоприятные побочные эффекты, которые ограничивают безопасность (Lu Y., Qi J., Wu W., 2012).

На фармакокинетику и, следовательно, на баланс токсичности может влиять широкий спектр свойств наночастиц (Zhang Y. N., Poon W., Tavares A. J. et al., 2016).

1.4. Применение наноразмерных систем доставки

Благодаря большому соотношению поверхности к объему наночастицы не только увеличивают площадь контакта между лекарственным средством и тканью-мишенью, но также обеспечивают контролируемое высвобождение лекарства, повышают терапевтическую эффективность и уменьшают побочные эффекты (Sun M. C., Xu X. L., Lou X. F. et al., 2020).

Системы контролируемой доставки лекарственного средства могут использоваться для достижения модифицированной кинетики высвобождения лекарственного средства с направленной специфической доставкой, которая способствует росту терапевтической эффективности (Shah P., Goodyear B., Naq A. et al., 2020).

Идеальная система доставки лекарственного средства должна доставлять терапевтический агент к месту действия и адекватно высвобождать его в течение заранее определенного периода времени (Sezgin-Bayindir Z., Yuksel N., 2012). Различные носители были успешно разработаны и применяются для адресной доставки лекарств: синтетические полимеры, иммуноглобулины, сывороточные белки, липосомы, ниосомы, микросферы, эритроциты и т. д. Коллоидные носители в виде частиц, такие как липосомы

и нисомы, в качестве систем доставки лекарств имеют явные преимущества по сравнению с обычными лекарственными формами (Shatalebi M. A., Mostafavi S. A., Moghaddas A., 2010). Они могут действовать как резервуары для лекарств, из которых лекарство может высвободиться в целевом участке, и высвобождение лекарства может быть изменено путем изменения их состава (Hamishehkar H., Rahimpour Y., Kouhsoltani M., 2013).

Препарат должен пройти процессы абсорбции, распределения, метаболизма и выведения. Большинство лекарств может переноситься через мембрану посредством пассивного транспорта (Cocucci E., Kim J.Y., Bai Y. et al., 2017), такого как простая диффузия. Некоторым лекарствам требуется активный транспорт для завершения процесса трансмембранного транспорта. Эукариотические клетки обычно подвергаются трансмембранному переносу макромолекул и твердых частиц посредством эндоцитоза и экзоцитоза, такого как рецептор-опосредованный эндоцитоз и неспецифический эндоцитоз (Peng Y., Chen L., Ye S. et al., 2020).

Рецептор-опосредованный эндоцитоз - важный процесс, при котором вирусы и биологические частицы проникают в клетки. Исследования показали, что нарушенная регуляция конкретных рецепторов может вызывать связанные с этим расстройства. В процессе пересечения гематоэнцефалического барьера лекарства также могут переноситься посредством адсорбционно-опосредованного эндоцитоза. Например, исследования Дзюнъити Мацумото (Matsumoto J., Stewart T., Sheng L. et al., 2017) обнаружили, что внеклеточные везикулы, происходящие из эритроцитов, содержащие α -синуклеин, таким образом проходят гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В общем, процессы трансмембранного транспорта, такие как активный транспорт, отток лекарств, осуществляются в присутствии переносчиков. Соответствующие переносчики притока и оттока в некоторой степени определяют концентрацию лекарства в плазме и тканях. Согласно системе классификации биофармацевтики (Chavda H., Sn P., Anand I. S., 2010) переносчики не влияют на препараты с высокой

проницаемостью и высоким растворением. В случае лекарств с низкой растворимостью и низкой проницаемостью на них влияют как переносчики оттока, так и переносчики поглощения. Таким образом, опосредованный носителями трансмембранный транспорт привлек большое внимание. Носители признаны решающим фактором для доставки и взаимодействия лекарств. Исследование механизма переносчиков захвата и оттока закладывает основу для разработки и улучшения лекарственных средств (Peng Y., Chen L., Ye S. et al., 2020).

Таргетирование лекарственного средства – это способность направлять терапевтический агент конкретно в желаемый участок действия практически без взаимодействия с нецелевыми тканями (Sonia A., Bharat P., Hitesh D. et al., 2012).

Таргетную терапию можно разделить на активные нацеливающие агенты, пассивные нацеливающие агенты и физические нацеливающие агенты в соответствии с методами их действия. К пассивному таргетингу относятся: микросферы, липосомы, полимерные мицеллы и другим микрочастицы в качестве носителей, доставляющих лекарственное средство, посредством нормального физиологического процесса. Этот агент обеспечивает нацеливание на опухоль на основе повышенной проницаемости и удерживающего эффекта периферической сосудистой системы. Состав с активным нацеливанием относится к модификации загруженных микрочастиц лекарственным средством и доставке в конкретный орган-мишень в сочетании с рецептором клетки-мишени для достижения направленной терапии. С развитием нанотехнологий адресная доставка лекарств на основе наночастиц привлекает все больше и больше внимания и постепенно становится фокусом целевой терапии. В настоящее время активные наноносители не получили одобрения Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA), и только несколько клинических испытаний находятся в стадии реализации (Lammers T., Kiessling F., Hennink W. E. et al., 2012).

1.5. Разработка новых систем доставки препаратов

Нано-направленный препарат, также известный как нацеленная система доставки нано-лекарства, относится к системе доставки лекарственного средства, которая переносит лекарство к конкретной ткани или органу с помощью конкретного носителя лекарственного средства, при этом обладает характеристиками специфичности, направленности, значительной продолжительностью действия лекарственного средства, небольшими побочными эффектами и широким диапазоном загрузки лекарственного средства. В условиях непрерывного развития нанотехнологии препараты наночастиц, липосом, полимерных мицелл, дендримеров и микросфер становятся перспективными в лечении заболеваний различной этиологии.

Микросфера относится к системе микрочастиц, полученной путем инкапсулирования или диспергирования лекарственного средства в полимерном материале, и диаметр ее частиц обычно составляет от 1 до 250 мкм. Микросфера состоит из желатина, альгината, хитозана и полимолочной кислоты с гликолевой кислотой (Wang F., Liu X., Yuan J. et al., 2016), она может повысить стабильность лекарственного средства, и в то же время снизить его токсичность для организма. По сравнению с традиционными препаратами, у микросферы высокое соотношение площади поверхности и объема, что способствует тесному контакту со слоем слизистой оболочки в месте абсорбции и продлевает время удерживания препарата (Andhariya J. V., Burgess D. J., 2016). Следовательно, это показатель носителя для лекарств с направленным и контролируемым высвобождением. J. Zhang et al. инкапсулировали куркумин в микросферы, чтобы приготовить хитозановые микросферы-носители куркумина (Zhang J., Tang Q., Xu X. et al., 2013). Результаты показали, что полученная форма улучшила растворимость в воде и стабильность куркумина. Кроме того, Q. Cheng et al. сконструировали микросферы куркумин с гликолевой кислотой и изучили его высвобождение *in vitro* (Cheng Q., Du L., Meng L. et al., 2016). Однако, известны недостатки

микросфер, которые, требуют решения: повышенное или не полное высвобождение лекарства, низкая частота получения данной формы. В настоящее время для изготовления микросфер все больше внимания уделяется использованию природных полимеров. Используя биоразлагаемые материалы, можно реализовать контролируемое высвобождение и замедленное высвобождение, а также повысить безопасность препарата.

Наночастицы представляют собой твердые коллоиды с размером частиц 1–100 нм (Young S.W.S., Stenzel M., Yang J.L., 2016). По морфологии скелета их можно разделить на наносферы и нанокапсулы. Как представитель новых носителей лекарств, наночастицы всегда были центром исследований в системах доставки частиц. В нескольких противоопухолевых препаратах с успехом использовались наноматериалы для создания соответствующих нанопрепаратов, включая паклитаксел, доксорубицин, дексаметазон и 5-фторурацил.

Для улучшения характеристики наночастиц, часто необходимо модифицировать наночастицы или использовать высококачественные синтетические материалы. M. Yuliana, T. Giovanni, R. Barbara et al., 2015 обнаружили, что взаимодействие между катионным хитозаном и отрицательным зарядом эндотелиальных клеток головного мозга приводит к тому, что наночастицы, конъюгированные с антителом к рецептору трансферрина, захватываются намного лучше, чем немодифицированные.

Неорганические наночастицы привлекли внимание из-за их простого процесса получения, масштабируемости синтеза и управляемости формой и размером. Неорганические наночастицы относятся к наночастицам, сделанным из неорганических материалов, включая наночастицы металлов, наночастицы углерода, наночастицы диоксида кремния, наночастицы карбоната кальция. Эти неорганические наночастицы в основном используются для визуализации и диагностики. Углеродные нанотрубки (Rode A., Sharma S., Mishra D. K., 2018) формируются путем гофрирования одного слоя или множества атомов углерода, а трубчатая структура

представляет собой основной элемент правильного шестиугольника. Стенку и диаметр трубки можно разделить на два типа: однослойные и многослойные углеродные нанотрубки. Модификация углеродных нанотрубок может снизить их токсичность и повысить адресность доставки, что улучшает абсорбционную способность лекарств.

Основным ограничением наночастиц является то, что они легко связываются белками плазмы и очищаются ретикулоэндотелиальной системой, что приводит к неэффективному нацеливанию (Rao L., Xu J. H., Cai B. et al., 2016). В настоящее время разработаны материалы для экранирования – ПЭГ, хитозан, декстран, гиалуроновая кислота. S. Talkar, S. Dhoble, A. Majumdar et al., (2018) изучали механизм токсичности наночастиц и различные проблемы, связанные с их проницаемостью через слизистую оболочку.

Липосомы представляют собой микроскопические сферы, образованные фосфолипидным бислоем, размером около 80–200 нм, сходным по структуре с биопленками. Структура липосом позволяет переносить гидрофобные, гидрофильные и амфифильные вещества. Гидрофобные препараты могут быть включены в липосомы, среди них паклитаксел и амфотерицин В. Водорастворимые препараты, такие как доксорубин, митоксантрон, иринотекан, винкристин, необходимо добавлять в буфер для растворения во время образования липосом (Iqbal J., Anwar F., Afridi S., 2017). Ряд липосомальных составов прошли клинические испытания. Например, Arikace® (липосомальный амикацин) и Pulmaquin® (липосомальный ципрофлоксацин) являются антибактериальными препаратами, которые в настоящее время находятся на стадии разработки (Elhissi A., 2017). Термочувствительные липосомы, pH-чувствительные липосомы, катионные липосомы, липосомы, нацеленные на лиганд, липосомы с длительной циркуляцией, получают путем модификации поверхности обычных липосом (Li M., Du C., Guo N. et al., 2019).

Термочувствительные липосомы достигают высвобождения лекарственного средства путем изменения температуры фазового перехода синтетических липосомных материалов, но термочувствительные липосомы не обладают направленностью к определенному органу, стабильностью и эффективностью инкапсуляции. pH-чувствительные липосомы синтезируются из липосом, модифицированных pH-чувствительными группами, например на основе фосфатидилэтаноламина. Для предотвращения быстрого удаления мононуклеарной фагоцитарной системой во время циркуляции липосом, в их состав добавляют ПЭГ, который способствует увеличению циркуляции. Катионные липосомы состоят из положительно заряженных липидных везикул, которые подходят для инкапсулирования белков, лекарственных препаратов нуклеиновых кислот и генной терапии. E. Halevas, V. Mavroidi, C. H. Swanson et al., (2019) синтезировали новую наноформу магнитных катионных липосом для инкапсуляции тройного комплекса V-(IV)-куркумин-бипиридина. Хотя катионные липосомы часто используются для трансфекции генов *in vitro*, у них есть недостатки, такие как низкая активность и высокая системная токсичность, что ограничивает их клиническое применение. Липосомы, специфически модифицированные лигандами (например, белки, пептиды, моноклональные антитела и т. д.) позволяют нацеливать на определенный орган. Благодаря этому увеличивается местная концентрация препарата и продлевается период полувыведения препарата (Peng Y., Chen L., Ye S. et al., 2020).

В настоящее время в исследованиях больше внимания уделяется комбинированному применению нескольких модификаций липосом. Z. R. Huang, S. K. Tipparaju, D. B. Kirpotin et al., (2019) синтезировали пролекарства паклитаксела и доцетаксела для получения иммунолипосом, нацеленных на эфрин A2, которые одновременно обладают pH-чувствительными свойствами. Активный препарат непрерывно доставляется

к солидной опухоли. Были проведены эксперименты по соединению рН-чувствительных липосом с полиэтиленгликолем для синтеза долго циркулирующих рН-чувствительных липосом. Этот метод не только сохраняет характеристики рН-чувствительности, но также позволяет избежать кратковременной циркуляции рН-чувствительных липосом (Peng Y., Chen L., Ye S. et al., 2020).

Дендримеры представляют собой сильно разветвленные монодисперсные трехмерные сферические полимеры. Их структурой можно управлять с помощью различных синтетических процессов, включая форму, размер, заряд и характеристики растворимости. В системах доставки используются три общих материала: ПАМАМ, поли-(L-лизин)-дендрон (PLLD) и полипропиленимин (PPI). Дендримеры легко модифицируются на поверхности и могут быть конъюгированы с лекарствами или генами. Они широко используются в биомедицинских областях (Palmerston Mendes L., Pan J., Torchilin V. P., 2017), например как: носители лекарств, носители генов, контрастные вещества. Система-носитель, построенная из дендримеров, обладает уникальными характеристиками загрузки лекарственного средства (Peng Y., Chen L., Ye S. et al., 2020).

При разработке носителя лекарственного средства могут быть добавлены вещества для модификации поверхности. Функционализацию поверхности дендримеров можно проводить для придания дендримеру специфичности и повышения терапевтической эффективности. В литературе сообщалось (Liu H., Wang J., 2018) что дендримеры были модифицированы аргинин-глицин-аспарагиновыми пептидами, цепями полиэтиленгликоля и ацетильными группами для придания специфичности и биосовместимости с раковыми клетками.

По сравнению с другими наноагентами дендримеры обладают более высокой эффективностью и стабильностью трансфекции, чем вирусные и липосомные носители, что может продлить время выживания генных

лекарств *in vivo*. Например, доставка активной мРНК с помощью дендримеров увеличивает стабильность мРНК в плазме и продлевает период полувыведения таких лекарств. Однако цитотоксичность и гемолитические свойства дендримеров препятствуют переходу из клинических исследований в клинические испытания (Peng Y., Chen L., Ye S. et al., 2020).

Полимерные мицеллы представляют собой коллоидные частицы, самоорганизующиеся амфифильными блок-сополимерами в водных средах, которые обычно имеют узкое распределение по размерам. Их диаметр составляет от 10 до 100 нм. Мицеллы обладают: стабильностью, высокой эффективностью включения и возможностью длительного циркулирования. Они могут растворять нерастворимые в воде противоопухолевые препараты и обеспечивать замедленное высвобождение. Применяются для лечения рака и используются для доставки плохо растворимых цитотоксических препаратов. Гидрофильная структура оболочки мицеллы позволяет избежать поглощения ретикулоэндотелиальной системой, тем самым продлевая время циркуляции лекарства в организме (Yousefpour Marzbali M., Yari Khosroushahi A., 2017). Наиболее часто используемые материалы - ПЭГ и полиоксиэтилен (Rey-Rico A., Cucchiarini M., 2018). Полимерные блоки могут быть расположены по-разному: сополимер типа АВ (деблок-сополимер), сополимер типа АВА (триблок-сополимер) и привитой сополимер (Oerlemans C., Bult W., Bos M. et al., 2010).

Такие амфифильные наночастицы доставляют несколько различные типы препаратов (например, химиотерапевтические препараты, белки, РНК и ДНК) к опухолевым клеткам. В них могут быть включены лекарства за счет химической связи, инкапсуляции, электростатического взаимодействия. Фармакологическое действие препарата может проявляться за счет разрушения мицелл сополимера или высвобождения микропор сополимерного носителя. Полимерные мицеллы заменили вирусные векторы в качестве носителей для генной терапии. Мицеллы, связывающие

трансферрин, являются перспективным средством доставки лекарств в мозг. S. Sonali, P. Agrawal, R.P. Singh et al., (2016) разработали связанную с трансферрином мицеллу сополимера токоферола, полиэтиленгликоля и сукцината, которая нацелена на раковые клетки мозга. Результаты показали, что модифицированные трансферрином мицеллы показали более высокую концентрацию лекарственного средства в ткани мозга и значительно увеличили транспортную активность через ГЭБ. P. Zhang, L. Hu, Q. Yin et al., (2012) получили гибридные мицеллы полифосфоэфира, модифицированные трансферрином, нагруженные паклитакселом, которые показали способность захватывать клетки и накапливать их в мозге. Обычно стабильность мицелл и средство (Yokoуama M., 2014) между загруженным лекарством и полимером регулируются физическим состоянием его гидрофобного ядра, взаимодействиями между липофильными фракциями и их молекулярной массой. Интересным подходом для оптимизации этих свойств и преодоления некоторых недостатков является комбинация двух или более полимеров для сборки смешанных полимерных мицелл (Cagel M., Tesan F. C., Vernabeu E. et al., 2017).

Несмотря на множество преимуществ новых носителей лекарственных средств, только некоторые из них были одобрены. Большинство полимеров-белков, конъюгатов полимеров-лекарств, липосомальных препаратов (включая иммунолипосомы, полимерные мицеллы и полимерные наночастицы) проходят клинические испытания. Углеродные нанотрубки и дендримеры в настоящее время не одобрены из-за их неустановленной токсичности (Peng Y., Chen L., Ye S. et al., 2020).

За последние несколько лет основным направлением исследований в области наномедицины является изобретение новых систем наночастиц и характеристика их физико-химических свойств в связи с их биологической судьбой и функциями. Фармакокинетика лекарств, инкапсулированных в

наночастицы, отличается от свободных фармацевтических препаратов (более длительный период полураспада) (Onoue S., Yamada S., Chan H. K., 2014).

Многие фармакокинетические параметры оказывают значительное влияние на потенциал действующего вещества, среди которых: непостоянное высвобождение лекарств, плохая стабильность, ограниченные фармакокинетические характеристики и токсичность активных компонентов. Требуется дополнительные исследования для увеличения терапевтической эффективности наночастиц и снижения их потенциальной токсичности (Zhang R. X., Li J., Zhang T. et al., 2018).

В понятии нанотерапевтической доставки объединены три фундаментальных компонента, каждый из которых влияет на эффективность доставки: контролируемое высвобождение транспортируемых молекул лекарства, клетки-мишени поглощающие наночастицы и селективное связывание в клетках. Несмотря на решающее значение для разработки систем доставки нанотерапевтических препаратов, многочисленные механизмы высвобождения лекарств, которые были разработаны, еще не прошли тщательного молекулярного исследования. Контролируемое высвобождение лекарств происходит за счет расщепления сложных эфиров, гидролиза амидов, гидролиза гидразона, дисульфидного обмена, оснований Манниха и термолиза (Wong P. T., Choi S. K., 2015).

1.6. Ниосомальные системы доставки

Ниосомы (микроскопическая ламеллярная структура) представляют собой биоразлагаемые неиммуногенные носители лекарств с двухслойной структурой, которые состоят из неионных поверхностно-активных веществ с холестерином в водной среде (Ag Selecı D., Selecı M., Walter J.-G., 2016). Они потенциально могут использоваться для адресной и контролируемой доставки лекарств. Изменчивость ниосом может определяться способом их

образования и структурой их бислоя (Nagalakshmi S., Damodharan N., Thanka J. et al., 2015; Mobaraki M., Soltani M., Harofte S. Z. et al., 2020).

За последние двадцать лет исследователи наблюдали некоторые ключевые преимущества использования ниосомальных технологий для доставки лекарств как для локальных, так и для системных путей всасывания (Manconi M., Valenti D., Sinico C. et al., 2003).

В настоящее время технологии ниосом широко изучаются как альтернатива устранению недостатков липосом как систем-носителей. Высокая стоимость липосом и ограниченный срок их хранения являются основными факторами, которые приводят к развитию везикулярных систем, преодолевающих основные недостатки липосом. Альтернативой являются ниосомы или везикулы неионных поверхностно-активных веществ, которые обладают некоторыми сходными свойствами и компонентами по сравнению с липосомами (Shah P., Goodyear B., Haq A. et al., 2020).

Преимущества ниосом

- Ниосомы стабильны и осмотически активны, а также повышают стабильность захваченного лекарственного средства (Gowri R., Balaji P., Vijayalakshmi P., 2013).
- Используемые поверхностно-активные вещества и полученные ниосомы являются биоразлагаемыми, биосовместимыми и неиммуногенными.
- Для обращения с поверхностно-активными веществами и их хранения не требуется никаких специальных условий.
- Эффективность и характеристики приготовленных ниосом можно регулировать концентрацией различных добавок, изменяя состав, пластичность, размер и поверхностный заряд везикул (Khan A., Sharma P. K. , Visht S. et al., 2011).

- Ниосомы повышают биодоступность плохо растворимых лекарственных средств и улучшают проникновение лекарств через кожу.
- Ниосомы состоят из липофильных, гидрофильных и амфифильных фрагментов, объединенных в одну структуру.
- Характеристики состава везикул изменчивы и поддаются контролю (Srivastava N. S., Thakur S., Kaur J., 2016; Tangri P., Khurana S., 2011).

Классификация ниосом

Ниосомы классифицируются в зависимости от: количества бислоев, размера и способа получения (Makeshwar K. B., Wasankar S. R., 2013; Shakya V., Bansal V. K. , 2014):

1. Многослойные везикулы состоят из нескольких бислоев. Приблизительный размер этих везикул составляет 0,5–10 мкм в диаметре. Многослойные везикулы являются широко используемыми ниосомами. Эти везикулы отлично подходят в качестве лекарственного носителя для липофильных соединений.

2. Крупные однослойные везикулы.

3. Маленькие однослойные везикулы в основном получают из многослойных везикул методом обработки ультразвуком (Makeshwar K. B., Wasankar S. R., 2013; Srivastava N. S., Thakur S., Kaur J., 2016)

Ниосомы – это высокоорганизованные микроскопические везикулы, содержащие лекарство, их диаметр составляет от 10 до 1000 нм. В них водный раствор заключен в двухслойную структуру, состоящую из неионных поверхностно-активных веществ (таблица 1), таких как Span 20, 40, 60 и 80, Tween 20, 60, 61 и 80 (таблица 2), Brij с или без холестерина (Manosroi A., Wongtrakul P., Manosroi J. et al., 2003; Varshosaz J., Pardakhty A., Hajhashemi V. I. et al., 2003; Pardakhty A., Varshosaz J., Rouholamini A., 2007; Mahale N., Thakkar P., Mali R. et al., 2012). Эти структурные свойства ниосом позволяют захватывать лекарства с различной липофильностью. Ядро может

содержать как гидрофильные лекарственные средства, которые заключены в гидрофильном ядре, так и липофильные лекарственные средства, которые полностью распределены вокруг бислоя. Препараты с амфифильными свойствами распределяются между гидрофильной и гидрофобной фазами (как в бислое, так и в гидрофильном ядре) (Shah P., Goodyear B., Haq A. et al., 2020).

Таблица 1 – Различные типы неионных поверхностно-активных веществ, используемых при получении ниосом (Kaur D., Kumar S., 2018; Safura A. M., Krishna S. A., 2015)

Тип неионного поверхностно-активного вещества	Примеры
Жирный спирт	Цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетостеариловый спирт, олеиловый спирт
Эфиры	Децилглюкозид, лаурил глюкозид, бридж, октилглюкозид, тритон х-100, ноноксинол-9
Сложные эфиры	Глицериллаурат, полисорбат, спаны
Блок-сополимеры	Полоксамеры

ПАВ имеют амфифильное строение, т. е. содержат в молекуле гидрофильные и гидрофобные группы. Гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) поверхностно-активных веществ (ПАВ) является числовой мерой того, в какой степени вещество является гидрофильным либо липофильным. Число определяется посредством расчета количественных соотношений соответствующих участков молекулы. Чем выше число ГЛБ, тем выше поверхностная активность ПАВ в отношении полярной фазы (A. M. Safura, S. A. Krishna, 2015).

Таблица 2 – Неионогенные поверхностно-активные вещества при получении ниосом (Safura A. M., Krishna S. A., 2015)

№	Название поверхностно-активного вещества	Торговое наименование	Значение гидрофильно-липофильного баланса ПАВ	Смешение с водой
1	Сорбитана монолаурат	Span 20	8,6	Устойчивая молочная дисперсия
2	Сорбитана монопальмитат	Span 40	6,7	Молочная

				дисперсия после встряхивания
3	Сорбитан моностеарат	Span 60	4,7	Слабое диспергирование
4	Сорбитана моноолеат	Span 80	4,3	Слабое диспергирование
5	Сорбитана монотриолеат	Span 85	1,8	Диспергирование не происходит
6	Монолаурат полиоксиэтилен сорбитана	Tween 20	16,7	Прозрачный раствор
7	Монопальмитат полиоксиэтилен сорбитана	Tween 40	15,6	Прозрачный раствор
8	Моностеарат полиоксиэтилен сорбитан	Tween 60	14,9	Прозрачный раствор
9	Моноолеат полиоксиэтилен сорбитана	Tween 80	15,0	Прозрачный раствор

Факторы, влияющие на образование ниосом

Поверхностно-активное вещество, используемое для получения ниосом, должно иметь гидрофобный хвост и гидрофильную головку, которые могут захватывать как гидрофобные, так и гидрофильные препараты. Существуют различные категории поверхностно-активных веществ, по-разному влияющих на свойства ниосом. Гидрофобный хвост состоит из углеводородной цепи, которая может быть линейно разветвленной или ароматической. Кластеризация этой цепи создает гидрофобную среду (Das K., Ram A., 2013).

Эфир сорбитановой жирной кислоты является наиболее часто используемым неионогенным поверхностно-активным веществом. Для эффективного получения ниосом можно использовать различные виды, такие как Span 20, 40, 60, 80. Длина алкильной цепи влияет на величину гидрофильно-липофильного баланса поверхностно-активного вещества и чем ниже значение этого баланса поверхностно-активного вещества, тем ниже будет эффективность улавливания. Исследование показало, что tween 20 и Span 60 показали самую высокую эффективность улавливания. Более высокая степень захвата обусловлена высокой температурой фазового перехода, твердой структурой, гидрофобностью поверхностно-активного вещества (Ruckmani K., Sankar V., 2010).

Поверхностно-активные вещества на основе сахарозы состоят из жирных кислот в качестве липофильной группы и сахарозы в качестве гидрофильной головной группы. Поверхностно-активные вещества обладают способностью образовывать везикулы и используются для создания систем доставки лекарственных средств (Muzzalupo R., Tavano L., Cassano R., 2011).

А. Абдул-Эльбари с соавт. разработали проносомы кромоллина натрия на основе сахарозы. Разработанные носомы показали высокое высвобождение лекарственного средства и хорошую стабильность, а также минимизировали проблемы, связанные с традиционными носомами, такие как агрегация, слияние или осаждение (Abd-Elbary A., El-laithy H. M., Tadros M. I. et al., 2008).

Brij – это полиоксиэтиленалкиловые эфиры, которые считаются гидрофильными и стабильными (Bagheri A., Chu B. S., Yaakob H., 2014).

Различные сорта Brij, используемые для образования везикул, – это Brij 30, 35, 52, 58, 72, 76, 92 и 97. Сообщалось о различных исследованиях с использованием этих поверхностно-активных веществ (Sankhyan A., Pawar P., 2012). Brij 30 имеет значение гидрофильно-липофильного баланса 9,7 и температуру фазового перехода менее 10. В сочетании с холестерином он образует крупные однослойные везикулы (Mahale N. B., Thakkar P. D., Mali R. G. et al., 2012).

Были изготовлены носомы третинона с использованием полиоксителен-4-лаурилового эфира с образованием больших однослойных везикул с высокой эффективностью захвата (Manosroi A., Wongtrakul P., Manosroi J. et al., 2003). Brij 52, 56 и 58 являются цетильными производными полиоксиэтилена, которые обладают способностью к образованию везикул (Manconi M., Valenti D., Sinico C. et al., 2003).

Brij 72 и 76 являются стеариловыми производными полиоксиэтиленового эфира и обладают хорошей способностью к образованию пузырьков. Brij 72 образует многослойные пузырьки с высокой эффективностью инкапсуляции. Таким образом, везикулы, изготовленные из

Brij 72, инкапсулировали больше финастерида чем те, которые были приготовлены с использованием Brij 76. Вероятно, это связано с его низким значением гидрофильно-липофильного баланса – 4,9 по сравнению с Brij 76 из 12,44 (Kumarn Gannu P., Rajeshwarrao Pogaku, 2011).

Температура фазового перехода поверхностно-активного вещества играет ключевую роль в рецептуре везикул. Она влияет на текучесть, стабильность, размер везикул и захват лекарственных средств. Поверхностно-активные вещества с более высокой температурой фазового перехода подходят для получения ниосом. Чем длиннее алкильная цепь поверхностно-активного вещества, тем выше температура фазового перехода, это связано с более интенсивным взаимодействием соседних молекул (Srivastava N. S., Thakur S., Kaur J., 2016).

Span 20 имеет более низкую температуру фазового перехода и является жидким при комнатной температуре, в то время как Span 40 обладает температурой фазового перехода 46–47 °С, а Span 60 имеет температуру 55–58 °С. Это отражает то, что при Span 20 образуются негерметичные везикулы по сравнению со Span 40 или 60 (Srivastava N. S., Thakur S., Kaur J., 2016).

Эффективность инкапсуляции является важным аспектом фазового перехода. Чем выше температура перехода геля в золь, тем лучше инкапсуляция лекарственных средств (Pardakhti A., Moshefi M. H., Motesafi H., 2007; Bagheri A., Chu B. S., Yaakob H., 2014). Известны ниосомы гризеофульвина, с высокой степенью захвата Span 60 (76,8%), Span 20 показывает самую низкую степень захвата (Kazi K. M., Mandal A. S., Biswas N. et al., 2010).

Созданы ниосомы из тербинафина гидрохлорида, с использованием Tween 20, Tween 40, Tween 60 и Tween 80. Наибольшая инкапсуляция наблюдается при Tween 60 (84%), это указывает на то, что чем больше длина цепочки, тем выше будет инкапсуляция (P. S. Jadon, V. Gajbhiye, R. S. Jadon et al., 2009).

Температура гидратации является одним из факторов, влияющих на размер и форму ниосом. Температура гидратирующих жидкостей, используемых для изготовления ниосом, обычно должна быть выше температуры фазового перехода системы из геля в жидкость (Junyaprasert V. B., Teeranachaideekul V., Supapern T., 2008). Объем гидратационной жидкости и время гидратации также влияют на качество структуры ниосом. Разработанные ниосомы, содержащие Tween 80, гидратировали физиологическим раствором с фосфатным буфером, pH 7,4 (6 мл), что привело к образованию стабильных везикул. Время гидратации также влияет на образование везикул, увеличение данного показателя с 20 до 45 минут привело к высокому проценту захвата лекарственного средства (K. Ruckmani, V. Sankar, 2010).

Инкапсулированное лекарственное средство регулирует различные факторы ниосом, включая его характеристики и стабильность. Лекарственные средства в основном классифицируются в зависимости от их сродства к воде, то есть гидрофобные (нерастворимые в воде) и гидрофильные (растворимые в воде). Ниосомы, инкапсулирующие гидрофильные лекарственные средства, менее стабильны по сравнению с ниосомами, инкапсулирующими гидрофобные препараты (Sathali A. A. H., Rajalakshmi G., 2010; Gadhiya P., Shukla S., Modi D. et al., 2012; Bagheri A., Chu B. S., Yaakov H., 2014). Повышение концентрации лекарственного средства увеличивает инкапсуляцию из-за насыщения гидратационной средой.

Захват лекарственного средства влияет на размер везикул (Sharma P., Jain A.P., Pandey P. et al., 2013).

Ниосомы успешно используются для нацеливания лекарств на различные органы (Allen T. M., 1998; Gandhi A., Sen S. O., Paul A., 2012; Sarfaraz Md., Vasantakumar D., Hiremath D. et al., 2014). Также ниосомы изучены как потенциальные системы доставки лекарств для противоопухолевой, противовоспалительной, противогрибковой и

местной/трансдермальной доставки лекарств (Khan A., Sharma P. K., Visht S. et al., 2011; Tangri P., Khurana S., 2011; Gowri R., Balaji P., Vijayalakshmi P. et al., 2013; Reddy K. V. R., Vaishnavi S. T. P., Sravani K. et al., 2014).

Холестерин является одним из основных компонентов ниосом, его высокое содержание повышает стабильность и эффективность захвата ниосом. Он выполняет двойную функцию: увеличивает порядок цепочек бислоев в жидком состоянии при той же концентрации, уменьшает порядок цепочек бислоев в гелеобразном состоянии. При высокой концентрации холестерина гелеобразное состояние преобразуется в жидкоупорядоченную фазу (Hao Y., Zhao F., Li N. et al., 2002). Кроме того, текучесть бислоев ниосомы зависит от гидрофильной головной группы, длины алкильной цепи и содержания холестерина (Rahimpour Y., Namishehkar H., 2012).

Агенты, индуцирующие заряд (положительные, отрицательные или неионные), влияют на различные параметры, такие как размер везикул, захват лекарства, дзета-потенциал. Захват препарата зависит от типа лекарственного средства и заряда агентов, индуцирующих заряд (Gandhi A., Sen S. O., Paul A., 2012). Эти агенты имеют тенденцию увеличивать межслойное расстояние между последовательными бислоями в структуре многослойных везикул, а также увеличивают объем захвата. Включение холестерина в липидные бислои позволяет контролировать их когезию, механические свойства и водопроницаемость. За счет добавления холестерина хранение препарата возможно в течение более длительного периода времени, текучесть ниосом значительно изменяется вследствие увеличения жесткости и снижения проницаемости лекарств через мембрану (Hao Y., Zhao F., Li N. et al., 2002; Sathali A. A. H., Rajalakshmi G., 2010; Kumar G. P., Rajeshwarrao P., 2011; Makeswar K. B., Wasankar S. R., 2012; Ruwizhi N., Aderibigbe B. A., 2020).

Неправильный выбор вышеперечисленных факторов может привести к образованию непрочных ниосом или возникновению проблем с утечкой лекарственного средства.

Способы получения ниосомальных везикул

Метод гидратации тонкой пленкой/метод встряхивания руками:

Поверхностно-активное вещество и холестерин растворяют в летучем органическом веществе в колбе с круглым дном. Органический растворитель удаляют при комнатной температуре при 20 °С с помощью роторного испарителя, оставляя тонкий слой твердой смеси, оседающий на стенках колбы. Пленку поверхностно-активного вещества можно повторно гидратировать водной фазой при 0–60 °С при легком перемешивании. Водную фазу, содержащую лекарственное средство, добавляли медленно с периодическим встряхиванием колбы при комнатной температуре с последующей обработкой ультразвуком (Makeshwar K. B., Wasankar S. R., 2012).

Способ инъекции эфира:

Образование ниосом путем медленного введения раствора поверхностно-активного вещества, растворенного в диэтиловом эфире, в теплую воду, поддерживаемую при температуре 60 °С. Смесь поверхностно-активного вещества в эфире вводят в водный раствор. Испарение эфира приводит к образованию однослойных пузырьков. В зависимости от используемых условий диаметр пузырька колеблется от 50 до 1000 нм (Tangri P., Khurana S., 2011).

Метод обратного фазового выпаривания:

Холестерин и поверхностно-активное вещество (1:1) растворяют в смеси эфира и хлороформа. К этому добавляют водную фазу, содержащую лекарственное средство, и две фазы обрабатывают ультразвуком при температуре 4–5 °С. Образовавшийся прозрачный гель дополнительно обрабатывается ультразвуком после добавления небольшого количества физиологического раствора с фосфатным буфером. Органическую фазу удаляют при температуре 40 °С под низким давлением. Вязкую суспензию ниосом разбавляют фосфатным буфером и нагревают на водяной бане при

60 °C в течение 10 мин до получения ниосом (Tyagi S., Patel C. J., Parashar T. et al., 2012).

Обработка ультразвуком:

Водную фазу добавляют в смесь поверхностно-активного вещества и холестерина в сцинтилляционном флаконе. Затем ее гомогенизируют с помощью ультразвукового зонда. Полученные везикулы представляют собой небольшие ниосомы однослойного типа. С помощью обработки ультразвуком можно получить мелкие однослойные ниосомы (Chavda Y., Bhimani B., Patel U. et al., 2011; Gurjar P., Naik N., Chouksey S., 2014).

Микрофлюидизация:

Раствор поверхностно-активных веществ и лекарственного средства перекачивают под давлением из резервуара через камеру взаимодействия, заполненную льдом, со скоростью 100 мл/мин. Из камеры взаимодействия раствор пропускают через контур охлаждения для отвода тепла, выделяющегося при микрофлюидизации, и возвращают в резервуар для рециркуляции или выпускают из системы. Процесс повторяют до получения везикул желаемого размера (Manconi M., Valenti D., Sinico C. et al., 2003).

На биораспределение и биodeградацию ниосом влияет жесткость бислоя (Gadhiya P., Shukla S., Modi D. et al., 2012).

Способы применения ниосомальных препаратов

Ниосомы привлекают к себе большое внимание в области местной / трансдермальной доставки лекарств (таблица 3) из-за их преимуществ, таких как биоразлагаемость, нетоксичность, неиммуногенность, амфифильная природа, возможность модулировать биодоступность лекарств (Ag Seleci D., Seleci M., Walter J. G. et al., 2016), улучшение проникновения лекарственного средства, обеспечение солюбилизирующей матрицы и локального депо в более глубоких слоях кожи для замедленного высвобождения лекарственного средства (Shah P., Goodyear B., Haq A. et al., 2020).

Таблица 3 – Препараты, включенные в ниосомальные везикулы
(D. Kaur, S. Kumar, 2018)

Способ введения	Примеры лекарств
Назальный	Суматриптан
Трансдермальный	Пироксикам, нимесулид, эстрадиол
Внутривенный	Доксорубицин, инсулин, рифампицин
Глазной	Циклопентол

Ниосомальные везикулы улучшают биодоступность малорастворимых лекарственных средств при приеме внутрь, а также повышают проницаемость лекарственных средств для кожи при местном применении. Ниосомы обеспечивают преимуществами различные пути введения, а именно: перорально, парентерально, местно и т.д. Двойные слои ниосом защищают заключенный в них активный фармацевтический ингредиент от детергентных факторов, присутствующих как внутри, так и вне организма. Таким образом, ниосомы можно использовать для доставки лабильных и чувствительных лекарственных средств (Sankhyan A., Pawar P., 2012).

Придание устойчивости обеспечивается за счет расположения жесткого стероидного каркаса с молекулами поверхностно-активного вещества в бислое путем ограничения перемещения атомов углерода. Известно также, что холестерин предотвращает утечку, устраняя фазовый переход геля в жидкость (Dahiya N. K., Rao R., Nanda S., 2011).

Предполагается, что форма ниосомальных везикул сферическая, и их средний диаметр может быть определен с помощью метода рассеяния лазерного луча. Также диаметр этих везикул может быть определен с помощью электронной микроскопии, хроматографии, ультрацентрифугирования, фотонной корреляционной микроскопии, оптической микроскопии, а также электронной микроскопии (Varun T., Sonia A., Bharat P., 2012).

Содержание липидов, размер и состав ниосом являются основными факторами, влияющими на вязкость ниосомальных дисперсий (Marianecchi S., Marzio Di L., Rinaldi F., 2014).

Стабильность везикул повышается за счет индукции заряда на поверхности везикул. Он действует, предотвращая слияние пузырьков из-за сил отталкивания одного и того же заряда, и обеспечивает более высокие значения дзета-потенциала. Обычно используемыми индукторами отрицательного заряда являются дицетилфосфат, дигексадецилфосфат и липоаминовая кислота, а индукторами положительного заряда являются стериламин (Bandyopadhyay P., Johnson M., 2007; Shan W., Liu H., Shi J. et al., 2008). Был сделан вывод, что Span 60 обеспечивает высочайшую эффективность захвата и замедленное высвобождение, поэтому может быть одним из перспективных систем доставки (Jadon P. S., Gajbhiye V., Jadon R. S. et al., 2009; Sankhyan A., Pawar P., 2012).

Ниосомы использовались для доставки противотуберкулезных препаратов, закономерности высвобождения которых были изучены. Рифампицин и изониазид обладали фиксированным или диффузионным высвобождением, а пипразинамид – нефиксированным механизмом высвобождения (Mehta S. K., Jindal N., Kaur G., 2011).

Для определения целесообразности использования везикул с неионным поверхностно-активным веществом (ниосомы) в качестве носителей для офтальмологической контролируемой доставки водорастворимого местного антибиотика был исследован сульфат гентамицина, и результаты показали, что ниосомы являются перспективными офтальмологическими носителями для местного применения сульфата гентамицина (Abdelbary G., El-Gendy N., 2008). Получение и оценка цефподоксим-проксетилниосом показали контролируемое высвобождение 65,25% в течение 24 часов с кинетикой нулевого порядка (Sambathkumar R., Sekharbabu V., Perumal P. et al., 2011). Биодоступность цефуроксима аксетила составляет всего 25%, она была улучшена путем инкапсулирования в ниосомы. Полученные ниосомы показали хорошую эффективность захвата и высвобождения *in vitro*, а также были стабильны в солях желчных кислот (Sambhakar S., Singh B., Paliwal S. K. et al., 2011).

Изучено влияние везикул неионного поверхностно-активного вещества на физико-химические свойства, стабильность и чрескожную абсорбцию эноксацина *in vitro* и проведено сравнение с липосомами. Результаты показали способность ниосом модулировать доставку лекарственного средства без существенной токсичности, что делает их полезными для получения местного эноксацина (Jia-You F., Chi-Tzong H., Wen-Ta C. et al., 2001; Sankhyan A. et al., 2012).

Местная доставка лекарственного средства является одним из эффективных способов местного и системного лечения (Kaur L. P., Guleri T. K., 2013). Система местной доставки или носитель – это средство доставки лекарственного средства на поверхность или через различные слои кожи. Транспортировка лекарственного средства через кожный барьер является основной проблемой, с которой сталкиваются ученые. Проникновение через кожу сильно варьируется из-за липофильности и распределения лекарственного средства, а также вспомогательного вещества, используемого в носителе (Weiss S. C., 2011). Система доставки эффективна для лекарств, которые требуются для действия в очень малых концентрациях. Неправильная техника или чрезмерное использование местных препаратов могут увеличить риск побочных эффектов, а также изменить эффективность препарата (Durgaprasad S., Reetesh R., Kumar H. et al., 2011; Patel S. M., Rathod D. R., Patel K. N. et al., 2012). Системы доставки лекарственных средств на основе липидов могут быть модифицированы различными способами для удовлетворения широкого спектра требований к продукту в зависимости от состояния заболевания, способа введения, а также стоимости, стабильности продукта, токсичности и эффективности (Patel S. M., Rathod D. R., Patel K. N. et al., 2012).

Ниосомы являются перспективным носителем для местной доставки лекарственных средств и обладают потенциалом для улучшения терапевтического эффекта лекарств при одновременном снижении их побочных эффектов (Gopalakrishnan S., Chenthilnathan A., 2012). Неионное поверхностно-активное вещество является основным компонентом ниосом, что делает их более стабильными по сравнению с липосомами. Ниосомы менее подвержены

окислению, стоят дешевле и менее чувствительны к качеству материала, влияющему на форму и размер (Sankhyan A., Pawar P., 2012).

Ниосомы предназначены для доставки лекарственных средств контролируемым образом в течение длительного периода времени путем инкапсуляции действующих веществ в структуру везикул (Rahimpour Y., Namishehkar H., 2012; Gandhi A., Sen S. O., Paul A., 2012). Это один из новых подходов к нацеливанию лекарств путем модификации поверхности. Таким образом, снижается доза, необходимая для введения и достижения желаемого эффекта, а также количество побочных эффектов (Gandhi A., Sen S. O., Paul A., 2012; Sankhyan A., Pawar P., 2012). Терапевтическая эффективность повышается за счет защиты лекарственного средства путем его инкапсуляции, снижения скорости выведения и нацеливания на конкретное место.

Медленное проникновение лекарственного средства через кожу является основным недостатком трансдермального способа доставки. Увеличение скорости проникновения было достигнуто за счет трансдермальной доставки лекарственного средства, включенного в ниосомы (Tyagi S., Patel C. J., Parashar T. et al., 2012).

Антрациклический антибиотик доксорубицин, обладающий широким спектром противоопухолевой активности, проявляет дозозависимый необратимый кардиотоксический эффект. Период полувыведения препарата увеличился за счет его ниосомального захвата, а также продления его циркуляции и изменения метаболизма (Srivastava N. S., Thakur S., Kaur J., 2016).

При лечении мышей с опухолью S-180 введением ниосомального препарата, было замечено, что продолжительность их жизни увеличивалась, а скорость распространения саркомы уменьшилась. Метотрексат, заключенный в ниосомы, при внутривенном введении мышам с опухолью S-180 приводит к полной регрессии опухоли, а также к более высокому уровню в плазме и более медленному выведению (Ashutosh L., Rawat S., Sarka S., 2012).

В эпоху новых систем доставки лекарств особое внимание уделяется пространственному размещению действующего вещества. Целенаправленная доставка противоопухолевых и противомикробных препаратов

представляется сложной, но достижимой задачей с использованием новых систем доставки (Sonia A., Bharat P., Hitesh D. et al., 2012).

Ниосомы могут действовать как депо, при этом проводится контролируемое высвобождение лекарственного средства. Они повышают биодоступность, преодолевая анатомический барьер желудочно-кишечного тракта посредством транцитоза М-клеток пейеровых бляшек в лимфатических тканях кишечника (Jadon P. S., Gajbhiye V., Jadon R. S. et al., 2009).

Ниосомы обеспечивают терапевтическую концентрацию лекарственного средства в месте действия при пероральном, парентеральном и местном введении (Sonia A., Bharat P., Hitesh D. et al., 2012).

С технической точки зрения ниосомы являются перспективными носителями лекарственных средств, поскольку обладают большей стабильностью и отсутствием многих недостатков, связанных с липосомами, таких как высокая стоимость и проблемы различной чистоты фосфолипидов (Vora B., Khopade A. J., Jain N. K., 1998). Еще одним преимуществом является возможность производить ниосомальные везикулы в крупных масштабах без использования неприемлемых растворителей (Sonia A., Bharat P., Hitesh D. et al., 2012).

Система доставки может быть направлена к определенным участкам в организме с помощью антител. Многие клетки обладают врожденной способностью распознавать и связывать определенные углеводные детерминанты, и это может быть использовано для направления системы доставки к конкретным клеткам (Srivastava N. S., Thakur S., Kaur J., 2016).

Способность ниосом модулировать перенос лекарственного средства через двенадцатиперстную кишку можно объяснить несколькими механизмами, в том числе: адсорбция и слияние ниосом на поверхности двенадцатиперстной кишки облегчают проникновение лекарственного средства, везикулы действуют как усилители проникновения, снижая барьерные свойства места всасывания, а липидные бислои ниосом могут действовать как мембранный барьер, ограничивающий скорость всасывания лекарственных средств (Alsarra I. A., Bosela A. A., Ahmed S. M. et al., 2005). Также слияние везикул ниосом с поверхностью двенадцатиперстной кишки

может привести к увеличению потока лекарственного средства из-за прямого переноса лекарственного средства из везикул в место всасывания (Barry B. W., 2001; Naggar Viviane F., El Gamal Safaa S., Allam Ahmed N., 2012).

При воспалительных заболеваниях, инфекциях или раке дыхательных путей терапевтическая ценность введения препаратов в легкие может превышать терапевтическую ценность перорального или парентерального введения (таблица 4), а при заболеваниях, характеризующихся гиперсекрецией бронхиальной слизи, липофильным веществам, таким как кортикостероиды, может быть затруднено достижение их терапевтического эффекта.

Таблица 4 – Ниосомы при доставке в легкие

Состав	Препарат	Экспериментальная модель	Результаты	Ссылка
Tween 20/Chol	Беклометазона дипропионат	Эксперименты по проникновению <i>in vitro</i> (раствор муцина 0,1% в/в). Исследования размера капель в аэрозоле. Клеточная переносимость и цитотоксическое действие на первичные фибробласты легких человека. Оценка противовоспалительного эффекта на фибробласты легких	Увеличенная скорость проникновения через модельный слизистый барьер. Хорошая переносимость <i>in vitro</i> . Улучшенная противовоспалительная активность препарата	C. Terzano, L. Allegra, F. Alhaique et al., 2005. C. Marianecchi, D. Paolino, C. Celia et al., 2010
Span 60/Chol/sucrose (сахароза): proniosomes	Беклометазона дипропионат	Распыление с помощью распылителей Pari LC Sprint (воздушно-струйный), AeronebPro (с активно вибрирующей сеткой) и Omron MicroAir NEU 22: гравиметрическое определение выходной массы аэрозоля и анализ размера капель аэрозоля.	Высокая производительность препарата и мелкодисперсная фракция частиц всеми устройствами	A. I. Blazek-Welsh, D. G. Rhodes, 2001
Tween80/Chol niosomes encapsulating hydroxypropyl- γ -cyclodextrin/AMB	Амфотерицин В	Противогрибковая и антилейшманиальная активность ниосом AMB <i>in vitro</i> ; исследования доставки AMB <i>in vitro</i> . Исследования доставки <i>In vivo</i> в режиме реального времени;	Значительное снижение грибковой нагрузки на легкие на крысиной модели инвазивного	M. Alsaadi, J. L. Italia, A. B. Mullen et al., 2012.

		антилейшманиальная и противомаспергиллезная активность АМВ-ниосом in vivo	аспергиллеза легких и значительное подавление нагрузки на печень паразитами <i>Leishmania donovani</i>	
Span 60 and Tween 60/Chol	Ципрофлоксацин гидрохлорид	Определение МИС в отношении некоторых легочных патогенов. Анализ на клеточной линии карциномы легкого человека.	Безопасность и эффективность ниосом, содержащих ципрофлоксацин, in vitro	E. Moazeni, K. Gilani, F. Sotoudegan et al., 2010

Парентеральный способ введения является одним из наиболее эффективных способов доставки активных фармацевтических субстанций. Для поддержания терапевтически эффективной концентрации лекарственного средства требуются частые инъекции (Marianecchi C., Marzio Di L., Rinaldi F. et al., 2014).

При разработке лекарственных средств для парентерального введения достигнуты значительные успехи в области технологий изготовления ниосомальных везикул (таблица 5), которые в большинстве случаев способны обеспечить целенаправленное и длительное контролируемое высвобождение лекарственных средств, особенно для препаратов с узким терапевтическим индексом и низкой биодоступностью (Marianecchi C., Marzio Di L., Rinaldi F. et al., 2014).

Таблица 5 – Ниосомы при парентеральном введении

Состав	Препарат	Экспериментальная модель	Результаты	Ссылка
Span 60 or Span 40 / Chol / SA or DCP.	Nystatin	Исследования высвобождения in vitro, оценка нефротоксичности и гепатотоксичности in vivo, анализ грибковой нагрузки у экспериментальных животных, инфицированных <i>Candida albicans</i>	Сниженная токсичность ниосом и повышенная противогрибковая активность после парентерального введения.	M. Shafik El-Ridy, A. Abdelbary, T. Essam et al., 2011
Freeze dried Span 40 / Chol	Cisplatin	Противоопухолевая эффективность	Ингибирование роста опухоли и	J. Manosroi, N. Khositsuntiwong,

niosomes		у крыс с саркомой VX2	метастазирования опухоли в паховые лимфатические узлы и печень, снижение смертности по сравнению со свободным препаратом	W. Manosroi et al., 2013
Tween 61 / Chol / dodecyl dimethyl ammonium	Human tyrosinase plasmid (PE) and Tat / human tyrosinase plasmid (TPE)	Оценка цитотоксичности клеток B16F10 по концентрации меланина и активности фермента тирозиназы.	Отсутствие цитотоксического эффекта; высокая стабильность загруженной плазмиды при хранении при различных температурах; усиление экспрессии гена тирозиназы человека и выработки меланина	M. Wang, Y. Yuan, Y. Gao et al., 2012
pH-чувствительные ниосомы	5-фторурацил	Исследования высвобождения <i>in vitro</i> . Распределение <i>in vivo</i> в очагах опухоли	Высокая концентрация препарата в очаге опухоли	S. Shilpa, B. P. Srinivasan, M. Chauhan, 2012
Spans /, Chol / cetyl trimethyl ammonium bromide	Autoclaved Leishmania major (ALM)	Индукция иммунного ответа против кожного лейшманиоза у мышей BALB/c	Умеренный эффект в профилактике кожного лейшманиоза у мышей BALB/c	R. Cortesi, L. Ravani, F. Rinaldi, et al. 2013

В 2007 году проведено исследование, направленное на разработку и сравнение ацикловирсодержащих нано-везикулярных липосом и ниосом на основе холина, соевого L- α -лецитина и неионного поверхностно-активного вещества Sp 20. Ниосомы продемонстрировали лучшую стабильность по сравнению с липосомами (Mukherjee B., Patra B., Layek B. et al., 2007).

Нистатин инкапсулировали в ниосомы для получения безопасного и эффективного препарата, который можно вводить парентерально. Проводилась оценка высвобождения препарата из нейтральных и отрицательно заряженных ниосом, выявили профиль замедленного высвобождения. У ниосомальных препаратов регистрировалась низкая нефротоксичность и гепатотоксичность *in vivo*, наблюдался высокий уровень

нацеливания препарата на патологический очаг, выявлена выраженная терапевтическая эффективность в устранении грибковой инфекции у экспериментальных животных, инфицированных *Candida albicans*, по сравнению с теми, кого лечили свободным нистатином. Таким образом, ниосомальная инкапсуляция обеспечила возможность парентерального введения нистатина, снижая его токсичность и усиливая его противогрибковые свойства (Shafik El-Ridy M., Abdelbary A., Essam T. et al., 2011).

Известен парентеральный способ введения противоопухолевых препаратов. Преимуществом загрузки лекарственного средства в носитель с поверхностно-активным веществом является избирательная доставка цитотоксического агента в очаг опухоли, тем самым уменьшая токсические эффекты. Везикулы, нагруженные лекарственным средством, могут улучшить терапевтический результат и снизить лекарственную устойчивость к традиционным химиотерапевтическим препаратам за счет изменения фармакокинетики биораспределения лекарств. Например, внутривенное введение гидроксикамптотецина, инкапсулированного в ниосомы, мышам с асцитной опухолью саркомы 180 приводило к полной регрессии опухоли, а также к высокому уровню препарата в плазме и более медленному выведению (Shi B., Fang C., Pei Y., 2006).

Перспективной стратегией преодоления низкой иммуногенности антигена является разработка новых вакцинных адъювантов, или носителей, повышающих эффективность вакцин. Это происходит потому, что адъюванты действуют как иммуностимулирующие агенты. Учитывая постоянный интерес к вакцинам на основе везикул, важно понимать, как везикулярные носители взаимодействуют с иммунной системой и стимулируют иммунитет (Shilpa S., Srinivasan B. P., Chauhan M., 2012). Ряд авторов сообщили, что ниосомы являются мощным адъювантом с точки зрения иммунологической селективности, низкой токсичности и

стабильности (Brewer J. M., 1992). Ниосомы были также предложены в качестве носителей ДНК-вакцины (Jain S., Vyas S. P., 2005).

Ниосомальные везикулы были исследованы на предмет потенциального интраназального применения; они содержали либо секреторную рекомбинантную форму гликопротеина В вируса простого герпеса 1 типа, либо родственный богатый полилизинном пептид для индукции защитного иммунитета против генитальной герпетической инфекции у мышей (Cortesi R., Ravani L., Rinaldi F. et al., 2013). Кроме того, различные положительно заряженные ниосомальные препараты, содержащие холестерин и цетилтриметиламмоний бромид, были использованы для индукции иммунного ответа против кожного лейшманиоза у мышей (Pardakhty A., Shakibaie M., Daneshvar H. et al., 2012).

Другой интересной целью ниосомальных препаратов для парентерального введения является возможность получения успешных стратегий нацеливания, позволяющих избежать воздействия на здоровые ткани и органы и достичь только интересующей области в организме. Для разработки эффективного таргетинга лекарственных средств необходима модификация параметров везикулярного носителя для стимулирования предпочтительного биораспределения *in vivo*. Эти параметры включают размер, форму, заряд, химический состав и модификацию лиганда. В частности, после внутривенного введения поверхностно-активного вещества везикулы, в соответствии с их физико-химическими свойствами, окружены компонентами крови, включая многие типы циркулирующих сывороточных факторов, известных как опсонины, которые маркируют их для выведения макрофагами ретикуло-эндотелиальной системы. Соответственно ниосомы могут быть использованы для нацеливания лекарственных средств при лечении заболеваний, при которых патологический очаг находится в ретикуло-эндотелиальной системе, осуществляя своего рода пассивное нацеливание. Прикрепление молекул-мишеней к поверхности ниосом является одним из подходов к преодолению ограничений пассивного

нацеливания с использованием эффекта повышенной проницаемости (например, различной степени васкуляризации и пористости сосудов опухоли). Присоединение лиганда к ниосомальным везикулам позволяет направлять ниосомы к намеченной цели в организме (Marianecchi C., Marzio Di L., Rinaldi F. et al., 2014).

Лиганды и методы, используемые для модификации поверхности ниосом, аналогичны тем, которые используются в липосомальных препаратах (Allen T. M., Cullis P. R., 2013): сообщалось, что конъюгация ниосом глюкозой и трансферрином улучшает распределение везикул в головном мозге или солидных опухолях (Dufes C., Gaillard F., Uchegbu I. F. et al., 2004) и что функционализация ниосом N-пальмитоилглюкозамином позволила снизить концентрацию доксорубина и накопление в сердце, увеличить время циркуляции крови и повысить концентрацию и в головном мозге (Bragagni M., Mennini N., Ghelardini C. et al., 2012). Хотя лиганд-опосредованное нацеливание еще не достигло значительного прогресса, но является перспективным направлением, при возможности использования знаний, собранных при изучении нацеливания липосом, чтобы преодолеть их ограничения (Marianecchi C., Marzio Di L., Rinaldi F. et al., 2014).

Различные недостатки, такие как: нестабильность *in vivo*, низкая абсорбция, нерастворимость в воде и отсутствие необходимой концентрации препаратов в патологическом очаге приводят к тому, что терапевтическая эффективность антибактериальных препаратов низкая и возникают различные осложнения (Prusty K., Swain S. K., 2018). Таким образом, разработка систем доставки лекарств на основе нанотехнологий в качестве нового и альтернативного пути представляется необходимой для преодоления терапевтических трудностей, вызванных инфекционными агентами (Park S. B., Steadman C. S., Chaudhari A. A. et al., 2018).

Многочисленные липидно-щелочные везикулярные системы были изобретены в качестве новых подходов к искоренению инфекционных заболеваний. Липосомы являются старейшим типом липочастиц, которые

обеспечивали определенные результаты в борьбе с болезнями (Nwabuiife J. C., Pant A. M., Govender T., 2021). Однако из-за некоторых недостатков липосом, таких как высокая стоимость, необходимость специальных методов хранения и короткий период полураспада, интерес ученых сместился в сторону других везикулярных наночастиц, таких как ниосомы (Marianecci C., Marzio Di L., Rinaldi F. et al., 2014; Bhardwaj P., Tripathi P., Gupta R. et al., 2020).

Отличительными свойствами ниосом при доставке лекарств являются: отсутствие особых условий хранения, простота обращения, осмотическая активность, гибкость структуры и высокая нагрузочная способность (Abhinav K., Lal P. J., Amit J. et al., 2011). Кроме того, ниосомальные наночастицы обладают большим потенциалом для инкапсуляции как гидрофобных, так и водорастворимых лекарств из-за их везикулярной структуры. Липидные бислои этих частиц окружают водное ядро, которое подходит для гидрофильных соединений. В то время как липофильный слой допускает возможность транспортировки гидрофобных соединений (Marianecci C., Marzio Di L., Rinaldi F. et al., 2014; Mehrarya M., Gharehchelou B., Haghghi Poodeh S. et al., 2022). Тем не менее, ниосомальное применение в системах доставки лекарств может быть ограничено из-за некоторых недостатков, таких как агрегация, утечка захваченного препарата (Muzzalupo R., Tavano L., 2015; Kaur D., Kumar S., 2018). Практические решения для борьбы с этими недостатками включают сочетание правильной пропорции ингредиентов (неионогенных поверхностно-активных веществ, холестерина, молекул индуктора заряда и гидратационной среды), изменение состава загружаемых материалов и модификацию методов изготовления, которые играют значительную роль в эффективности ниосом (Bhardwaj P., Tripathi P., Gupta R. et al., 2020; Mehrarya M., Gharehchelou B., Haghghi Poodeh S. et al., 2022; Yasamineh S., Yasamineh P., Kalajahi H. G. et al., 2022).

Благодаря многочисленным преимуществам, ниосомальные везикулярные системы могут быть эффективными наноносителями для фармацевтических целей, особенно при бактериальных инфекциях (Yeo P. L.,

Lim C. L., Chye S. M. et al., 2018). В связи с этим была исследована антибактериальная активность различных ниосомальных препаратов в отношении грамположительных бактерий (Raeiszadeh M., Pardakhty A., Sharififar F. et al., 2018; Awate P. S., Pimple T. P., Pananchery J. F. et al., 2020; Pooprommin P., Manaspon C., Dwivedi A. et al., 2022) и грамотрицательных бактерий (Raeiszadeh M., Pardakhty A., Sharififar F. et al., 2018; Heidari F., Akbarzadeh I., Nourouzian D. et al., 2020; Rezaei-roshan A., Saeedi M., Morteza-Semnani K. et al., 2022). Результаты этих экспериментов показывают, что ниосомальные платформы перспективны в предотвращении и искоренении серьезных инфекций, связанных с этими микроорганизмами (Ghafelehbashi R., Akbarzadeh I., Tavakkoli Yarakhi M. et al., 2019; Mehrarya M., Gharehchelou B., Haghighi Poodeh S. et al., 2022). Различные ниосомальные составы успешно использованы для доставки различных соединений, и их антибактериальный эффект был доказан (Mehrarya M., Gharehchelou B., Haghighi Poodeh S. et al., 2022).

Разработана система доставки инкапсулирования в ниосомы ципрофлоксацина и норфлоксацина. Более 80% лекарственных средств успешно инкапсулированы для получения препаратов с замедленным высвобождением, также была повышена стабильность антибактериальных соединений (D'Souza S. A., Ray J., Pandey S., et al., 1997).

С целью разработки ниосом с инкорпорированным ципрофлоксацином для легочного введения была проведена оценка инкапсуляции и стабильности. Для приготовления составов использовались различные комбинации неионогенных поверхностно-активных веществ с холестерином. Препараты, состоящие из Span 60 и Tween 60 в сочетании с холестерином, продемонстрировали высокую эффективность включения и стабильность инкапсуляции. Минимальная ингибирующая концентрация ниосомального ципрофлоксацина в отношении легочных патогенов была ниже, чем свободного. На клеточной линии карциномы легкого человека ниосомальный ципрофлоксацин показал значительно меньшую цитотоксичность по

сравнению со свободным препаратом (Moazeni E., Gilani K., Sotoudegan F. et al., 2010).

Ниосомальные формы фторхинолонов (ципрофлоксацина, гатифлоксацина, левофлоксацина и норфлоксацина), полученные методом тонкопленочной регидратации, были исследованы по параметрам, контролирующим загрузку ниосом лекарственным средством, включая скорость испарения, температуру регидратации, время регидратации и объем регидратации, с использованием процентного соотношения лекарственного средства. Эффективность захвата фторхинолонов составила $71,11 \pm 1,39\%$ (ципрофлоксацин), $19,11 \pm 1,86\%$ (гатифлоксацин), $34,23 \pm 1,86\%$ (левофлоксацин) и $70,09 \pm 1,64\%$ (норфлоксацин) соответственно. Препараты демонстрировали стабильность в зависимости от температуры, причем наибольшая стабильность наблюдалась при 5°C , а наименьшая – при 37°C соответственно. Диффузия лекарственного средства через диализирующую мембрану из везикул происходила медленнее и имела более устойчивый профиль по сравнению с некапсулированным лекарственным средством. Анализ кинетики высвобождения лекарственного средства предполагает высвобождение первого порядка (зависящее от концентрации) из везикул. Наблюдалось 2-кратное снижение минимальной подавляющей концентрации против синегнойной палочки и кишечной палочки, а также 4-кратное снижение данного показателя против золотистого стафилококка. Данный факт говорит о возможности усиления доставки действующих веществ к целевым участкам в цитоплазме бактерий за счет введения в ниосомы (Satish J., Amusa A. S., Gopalakrishna P., 2012).

Наночастицы ниосом могут разрушать бактериальную биопленку за счет облегчения их проникновения в барьер, созданный биопленкой. Действительно, ниосомы взаимодействуют с клеточной стенкой бактерий, вызывая накопление адекватных лекарств внутри цитоплазматической мембраны. Механизм взаимодействия ниосом и клеточной стенки опосредован контактным высвобождением, приводящим к диффузии

содержимого нiosом во внутриклеточное пространство за счет создания градиента концентрации (Nisnevitch M., Nakonechny F., Nitzan Y., 2010). Кроме того, постоянная доступность лекарственного средства в матрице биопленки приводит к эффективному уничтожению биопленкообразующих бактерий и уничтожению существующих биопленок, что может быть обеспечено за счет профиля устойчивого высвобождения нiosом (Mehrarya M., Gharehchelou B., Haghghi Poodeh S. et al., 2022).

Плотность образовавшихся биопленок была значительно снижена в присутствии 1/8 МИК нiosом, нагруженных ципрофлоксацином, по сравнению с 1/8 МИК свободного ципрофлоксацина. Свободный ципрофлоксацин незначительно уменьшал количество образующейся биопленки по сравнению с необработанной культурой (Kashef Mona T., Saleh Nehal M., Assar Nouran H. et al., 2020).

Показатели нiosомальных препаратов, такие как: физико-химические свойства, размер, электростатический поверхностный заряд, липидный состав и жесткость / текучесть бислойа – могут влиять на биопленку (Rukavina Z., Vanic Z., 2016; Ferreira M., Pinto S. N., Aires-da-Silva F. et al., 2021). Проведены исследования ингибирующей и/или бактерицидной активности различных платформ на основе нiosоми высказано предположение, что нiosомы могут быть эффективной системой доставки лекарств для нацеливания на бактериальные биопленки. Исследование показало, что минимальные концентрации для ингибирования биопленок штаммов *S. aureus* были снижены при невысокой концентрации нiosомального ванкомицина, чем в свободном препарате (Barakat H. S., Kassem M. A., El-Khordagui L. K. et al., 2014). В другом эксперименте была доказана значительная антибиопленочная активность нiosом с амоксициллином в отношении штаммов *S. aureus*, где нiosомальные препараты в большей степени снижали количество колониеобразующих единиц биопленкообразующих бактерий (Shadvar P., Mirzaie A., Yazdani S., 2021). Также проводили исследование по оценке антибиопленочного эффекта

цефазолин содержащих ниосом в отношении изолятов *S. aureus*. Результаты этого исследования показали, что инкапсулированные препараты могут устранять 1, 3 и 5-дневную биопленку при более низких концентрациях, чем свободные антибиотики. Ниосомы, нагруженные лекарственными препаратами, снижали биомассу образующихся биопленок, а также резко снижали значение МВЕС испытуемых изолятов (Zafari M., Adibi M., Chiani M. et al., 2021). Влияние ниосомальных везикул, нагруженных ципрофлоксацином, на разрушение биопленки было подтверждено на изображениях сканирующего электронного микроскопа, плотность образующихся биопленок была значительно снижена ниосомальным антибиотиком по сравнению с плотностью, образующейся в культуре, обработанной свободным антибиотиком или необработанной культуре (Kashef M. T., Saleh N. M., Assar N. H. et al., 2020). Исследование *in vivo* показало, что антибиопленочная активность обычного препарата может быть улучшена путем включения в ниосомальные системы. Ниосомы с инкапсулированным ципрофлоксацином эффективны в генотипическом профиле биопленки и могут ингибировать образование биопленки путем подавления экспрессии генов, связанных с биопленкой (Mirzaie A., Peirovi N., Akbarzadeh I. et al., 2020). Ниосомы с инкапсулированным ванкомицином, могут предотвратить образование биопленки, а также способствовать борьбе с инфекцией (Dwivedi A., Mazumder A., Nasongkla N., 2018).

В целом авторы рассмотренных исследований представили ниосомы в качестве подходящего носителя антибиопленочных агентов, которые могут лечить сложные инфекции, образующие биопленку. Кроме того, модификации поверхности могут увеличить антибиопленочный потенциал ниосом, который может быть обеспечен за счет изменения ниосомального состава. Модификация ниосомальной поверхности с помощью ПЭГилирования может усиливать антибиопленочную активность ниосом с ванкомицином (Osman N., Omolo C. A., Devnarain N. et al., 2022).

Системы наноносителей могут улучшить местную доставку лекарств для эффективного переноса антибактериальных препаратов в ткани глаза, и в нескольких исследованиях для этой цели использовались платформы на основе ниосом. В связи с этим R. M. Khalil, G. A. Abdelbary, M. Basha et al. (2017) сообщили, что антибактериальная эффективность обычного антибиотика значительно возрастает при загрузке в ниосомальную дисперсию. В другом исследовании была синтезирована ниосомальная антибактериальная форма для офтальмологического применения. Доказано, что ниосомы обладают большей антибактериальной активностью по сравнению со свободным препаратом. Согласно тестам на раздражение глаз и гистопатологическим тестам, синтезированные ниосомы могут переноситься тканями глаза и обладают большим потенциалом для безопасного лечения бактериального конъюнктивита (Pandey V. P., Deivasigamani K., 2009). Кроме того, ниосомы, благодаря улучшенной биодоступности глазных препаратов, могут быть подходящими наноносителями для преодоления глазных инфекций, вызванных резистентными изолятами *Staphylococcus aureus* (Chatterjee S., Agrawal D., Gomase S. N. et al., 2022).

Хитозан представляет собой линейный полисахарид, полученный из хитина, и является благоприятным материалом для гибридных систем на основе ниосом благодаря своим уникальным биологическим свойствам, таким как нетоксичность, биосовместимость и биоразлагаемость (Cao Z., Gilbert R. J., He W., 2009). Ниосомальные препараты инкорпорировали в хитозан и получили биоадгезивную систему для доставки глазных лекарств. В целом, ниосомы, покрытые хитозаном, демонстрируют усиленное взаимодействие с бактериями из-за увеличения поверхностного электрического заряда, что делает их перспективными для эффективного лечения бактериального конъюнктивита (Maheshwari R. G., Thakur S., Singhal S. et al., 2015).

Ванкомицин, заключенный в ниосомы, был интегрирован в pH-индуцированную гелевую систему для офтальмологического применения.

Подтверждена физико-химическая стабильность, реологические свойства и биосовместимость ниосомального геля. Активность полученной гелеобразующей системы позволила предположить, что ниосомальный гель может лечить бактериальные инфекции глаз за счет усиления задержки препарата в области глаза (Allam A., El-Mokhtar M. A., Elsabahy M., 2019). В другом исследовании была предложена температурно-зависимая гелеобразующая система, содержащая ниосомы, нагруженные антибиотиками, для доставки офтальмологических лекарств. Ниосомальный гель может применяться как термочувствительный гель *in situ* для офтальмологической доставки, поскольку отличительными особенностями является физическая стабильность, облегчение образования геля и длительное время пребывания в роговице. Таким образом, системы гелеобразования ниосом *in situ* являются перспективными для офтальмологических патологий и могут служить альтернативой традиционным методам лечения (Gugleva V., Titeva S., Ermenlieva N. et al., 2020).

Гелевые системы на основе ниосом могут облегчить трансдермальную доставку лекарств и повысить эффективность антибиотиков для лечения ожоговых раневых инфекций. Исследование показало, что ниосомальный гель улучшает проникновение инкапсулированных препаратов, обеспечивая при этом контролируемую терапевтическую активность и длительное время пребывания. Кроме того, приготовленный ниосомальный гель обладал лучшими реологическими характеристиками, физической стабильностью и антимикробной эффективностью по сравнению с обычным гелем. Таким образом, ниосомальная гелеобразующая система является трансдермальным наноносителем и способствует лечению бактериальных заболеваний кожи, в частности, ожоговых инфекций (Alkilani Zaid A., Named R., Abdo H. et al., 2022).

Полимер хитозана рассматривался как кандидат для ниосомальной гибридной системы доставки. Ниосомы, внедренные в гель хитозана, были

представлены в виде антимикробной гибридной системы для локальной доставки антибиотиков при ожоговых инфекциях (Kong M., Chen X. G., Xing K., 2010). Также биоадгезивное свойство хитозана является важным фактором при перевязке раны, поскольку он вызывает длительную задержку и лучшее всасывание препарата в месте нанесения. Таким образом, включение ниосомального препарата в полимер хитозана улучшает фармакокинетический профиль инкапсулированного препарата и может быть подходящим решением для местной терапии при бактериальных раневых инфекциях, особенно *Staphylococcus aureus* (Sohrabi S., Haeri A., Mahboubi A. et al., 2016).

Внутриклеточные инфекции представляют собой серьезную проблему – способствуют растущей устойчивости к антибактериальным препаратам (Watkins K. E., Unnikrishnan M., 2020). Традиционная антибиотикотерапия может привести к низким результатам в борьбе с внутриклеточными инфекциями из-за короткого времени действия, а также ограниченного проникновения в клеточное пространство (Maurin M., Raoult D., 1996). В исследовании V. Akbari et al. (2013) оценивалась внутриклеточная активность ниосомального препарата в отношении макрофагов, инфицированных *Staphylococcus aureus*. Изображение флуоресцентной микроскопии показало, что количество включенного действующего вещества в ниосомальной форме было значительно выше, чем в свободной. Результаты этого исследования позволили предположить, что наносистема на основе ниосом может быть разработана в качестве безопасной стратегии для рецидивирующих латентных инфекций (Akbari V., Abedi D., Pardakhty A. et al., 2013).

1.6.1. Ниосомальные системы для доставки различных антибактериальных препаратов

Было проведено несколько экспериментов с использованием ниосомальных систем для доставки различных антибактериальных агентов.

Инкапсулированные материалы в ниосомальных наноносителях можно разделить на химические антибиотики и неантибиотические противомикробные агенты, включая природные соединения, антимицробные пептиды, металлические наночастицы и фотосенсибилизаторы (Hemmati J., Chegini Z., Arabestani M. R., 2023).

Ниосомальная везикулярная система может доставлять инкапсулированные антибиотики внутрь бактериальных клеток, используя двухслойную текучесть и фузогенные свойства, что направлено на снижение дозозависимых побочных реакций и улучшение результатов антибиотикотерапии. У грамположительных бактерий ниосомы индуцируют внутриклеточное высвобождение лекарств за счет взаимодействия с пептидогликановым барьером и создания градиента концентрации. В то время как фузогенные свойства ниосом вызывают проникновение лекарств в грамотрицательные бактерии путем слияния с внешней клеточной мембраной (Furneri P. M., Fresta M., Puglisi G. et al., 2000). Ниосомальные везикулы, помимо того, что обеспечивают массивное высвобождение лекарств в бактериальную клетку, могут защищать антибиотики от ферментативной деградации и используются в качестве подходящего способа борьбы с лекарственной устойчивостью (Mehrarya M., Gharehchelou B., Naghighi Poodeh S. et al., 2022).

Исследователями разработаны ниосомальные составы для различных фармацевтических целей, в частности, для доставки антибактериальных препаратов. Кроме того, ниосомы используются в качестве наноносителей для инкапсуляции различных классов антибиотиков, включая β -лактамы, фторхинолоны, цефалоспорины и гликопептиды (J. Hemmati, Z. Chegini, M. R. Arabestani, 2023).

β -лактамы

Амоксициллин, известный как полусинтетический пенициллин, с 1970-х годов является одним из наиболее широко назначаемых β -лактамных антибиотиков (Motiani K. K., Collado M. C., Eskelinen J.-j. et al., 2020). Этот

антибиотик необратимо связывается с пенициллин-связывающим белком и инактивирует синтез клеточной стенки, что приводит к повышению проницаемости и лизису бактериальных клеток (Huttner A., Bielicki J., Clements M. N. et al., 2020). Распространенность резистентности к амоксициллину у изолятов *Staphylococcus aureus* является глобальной проблемой, и включение антибиотиков в ниосомальные нанокapsулы может быть успешным терапевтическим подходом к устранению инфекций, устойчивых к лекарственным препаратам. В связи с этим в исследовании P. Shadvar et al. (2021) была проведена загрузка амоксициллина в наночастицы ниосом. Результаты этого исследования показали, что ниосомальный амоксициллин заметно снижает минимальные ингибирующие концентрации (в два-четыре раза) для всех штаммов, а также антибактериальные свойства синтезированной ниосомальной формы, которая была предложена в качестве агента против *Staphylococcus aureus* с незначительной цитотоксичностью (Shadvar P., Mirzaie A., Yazdani S., 2021). Бактерицидная активность может быть увеличена в ниосомальной форме за счет улучшения биодоступности и периода полувыведения (Westh H., Frimodt-Møller N., Gutschik E., 1991).

Фторхинолоны

Изменение трансклеточного транспорта является одним из основных механизмов резистентности *Staphylococcus aureus* к этому классу противомикробных препаратов, увеличение поглощения антибиотиками бактерий путем везикулярной доставки лекарств может быть перспективным подходом к снижению резистентности к фторхинолонам. Все ниосомы, нагруженные фторхинолонами, снижали МПК против *Staphylococcus aureus* (по крайней мере, в четыре раза) и обладали более выраженными антибактериальными эффектами, чем обычные антибиотики (Satish J., Amusa A. S., Gopalakrishna P., 2012). Кроме того, в другом исследовании оценивали ингибирующую активность ниосомальных препаратов ципрофлоксацина с двумя препаратами против клинических изолятов *Staphylococcus aureus*. Также было обнаружено, что ципрофлоксацин, включенный в ниосомы

заметно снижал МПК ципрофлоксацина (в 8–32 раза), а три из 45 изолятов потеряли свой фенотип резистентности (Kashef Mona T., Saleh Nehal M., Assar Nouran H. et al., 2020). Более того, было доказано, что ниосомальная форма снижает значения МПК и суб-МПК ципрофлоксацина в отношении штаммов MRSA, восстанавливая при этом эффективность обычных препаратов (Mirzaie A., Peirovi N., Akbarzadeh I. et al., 2020). Результаты этих исследований позволили предположить, что разработка ниосомальных составов может улучшить потенциал доставки лекарств в бактериальную клетку, а также применение ниосом может предотвратить быстрое появление резистентных штаммов к фторхинолонам, особенно среди штаммов MRSA (Schito G. C., 2006).

Цефалоспорины

Цефалоспорины представляют собой большую группу противомикробных препаратов, классифицируемых по разным поколениям, которые были введены для клинического применения в 1964 года. Цефалоспорины играют значительную роль в лечении различных бактериальных осложнений, включая инфекции кожи и мягких тканей, внебольничную пневмонию, бактериемию и менингит (Marshall W. F., Blair J. E., 1999). Тем не менее, введение цефалоспоринов было затруднено в связи с растущим появлением резистентности к β -лактамным антибиотикам среди штаммов *Staphylococcus aureus*, что привело к большей потребности в поиске альтернативных антибактериальных агентов (Saravolatz L. D., Stein G. E., Johnson L. B., 2011). Также низкая концентрация препарата в плазме крови, побочные эффекты и короткое время пребывания в месте действия являются основными проблемами, связанными с обычными лекарственными формами цефалоспоринов (Bezerra B. M. S., Mendonca Dantas de Y. A. S. E., Cordeiro de Macedo A. et al., 2022). Доказано, что ниосомы могут улучшать биодоступность лекарств за счет контроля профилей высвобождения, тем самым предотвращая побочные эффекты, вызванные лекарственными препаратами. Кроме того, неполная абсорбция цефалоспоринов является

ключевым фактором в развитии резистентности к этому классу антибиотиков (Levy J., 2000) и ниосомальная инкапсуляция может улучшить распределение плохо абсорбируемых лекарств в целевые участки (Stuchlík M., Zak S., 2001). Исследование *ex vivo* показало, что ниосомальная форма имеет высокий потенциал для перорального применения за счет улучшения кишечного проникновения обычных препаратов (Bansal S., Aggarwal G., Chandel P. et al., 2013). Ниосомальная инкапсуляция может быть благоприятным решением для защиты цефалоспоринов от фермента β -лактамазы, основного и адаптивного механизма резистентности к цефалоспоринам у штаммов *Staphylococcus aureus* (Fuda C. C., Fisher J. F., Mobashery S., 2005; Marianecchi C., Marzio Di L., Rinaldi F. et al., 2014). Антибактериальный потенциал цефалоспоринов был увеличен за счет включения этих антимикробных препаратов в ниосомы (Ghafelehbashí R., Akbarzadeh I., Tavakkoli Yarakí M. et al., 2019; Alhazza H. J., Al-Lami M. S., AlShaheen Z., 2022; Saim M. A. F., Bashir L., Naz S. et al., 2022).

Гликопептиды

Ванкомицин является гликопептидным антибиотиком, впервые представленным в 1958 году, и применяется в качестве препарата выбора для лечения и профилактики серьезных инфекций, вызванных *S. aureus*, в частности MRSA. К сожалению, восприимчивость штаммов MRSA к ванкомицину снижается (Howden B. P., Davies J. K., Johnson P. D. et al., 2010). Тем не менее, наночастицы ниосом в качестве наноформы могут обладать более высокой активностью против золотистого стафилококка, чем традиционная форма. В связи с этим H. S. Barakat, M. A. Kassem, L. K. El-Khordagui et al. (2014) показали, что ванкомицин в ниосомальной форме вызывает восьмикратное снижение МПК изолятов MRSA по сравнению со свободным препаратом. Помимо этого, для борьбы с резистентностью к ванкомицину у *Staphylococcus aureus* могут быть предложены ниосомные системы доставки, которые предотвращают ферментативную деградацию (Zhou K., Li C., Chen D. et al., 2018).

Функционализация поверхности с помощью ПЭГилирования может повысить производительность ниосомальной системы доставки лекарств. Включение полимерных материалов ПЭГ в структуры наночастиц может повысить эффективность загрузки и уменьшить утечку лекарств (Kurniawan A., Muneekaew S., Hung C. W. et al., 2019). Кроме того, ПЭГилирование может ингибировать распознавание и очистку ниосом иммунной системой хозяина и впоследствии повышать их биодоступность. Действительно, предотвращая адсорбцию белков крови на ниосомах, полимеры ПЭГ могут уменьшить опсонизацию и фагоцитарное поглощение. Также ПЭГилирование наночастиц, как пассивная адресная доставка лекарственных средств, эффективно усиливает антибактериальную активность ниосомальных систем (Osman N., Omolo C. A., Devnarain N. et al., 2022).

Ниосомальная система доставки лекарственных средств может быть разработана в качестве эффективной стратегии для снижения проблем, связанных с устойчивостью к противомикробным препаратам. Стабильность, экономичность, простота в обращении и биоразлагаемость являются одними из превосходных характеристик этих наночастиц, которые значительно улучшают терапевтические показатели лекарственных препаратов. Кроме того, ниосомы могут быть нацелены на усиление накопления лекарств в среде биопленки, тем самым устраняя персистирующие инфекции. Ниосомы могут предотвращать индукцию резистентности у различных штаммов, контролируя высвобождение лекарств и ингибируя их ферментативную деградацию. Ниосомы, обладающие высокой инкапсуляционной способностью, представляют собой мощную платформу для доставки как синтетических, так и натуральных препаратов, тем самым повышая их фармакокинетические свойства, антимикробную активность и клиническую эффективность. Везикулярные системы на основе ниосом хорошо зарекомендовали себя при глазных патологиях, а применение ниосомальных гелеобразующих систем может оказаться новым терапевтическим подходом против осложненных инфекций. Местная ниосомальная система может быть полезна для лечения кожных инфекций, вызванных *S. aureus*, а ниосомы, покрытые хитозаном, в качестве гибридной системы доставки могут

применяться для заживления ран. Оптимизация и модификация поверхности ниосомальных составов может улучшить способность этой системы доставки для бактериального таргетирования.

Использование наноплатформ для доставки лекарств открыло новые возможности для распространения лекарств в виде частиц, что, в частности, изменяет профиль. При создании подходящих систем доставки лекарств на основе наноматериалов для окончательной клинической оценки важно точное знание особенностей фармакокинетики. Таким образом, для выявления и прогнозирования реакции наноматериалов *in vivo* необходимо дальнейшее понимание взаимосвязи между их физико-химическими характеристиками и взаимодействием с организмом. Поскольку на рынке уже есть несколько одобренных регулирующими органами лекарств, а многие другие проходят завершающую фазу клинических исследований, у этой отрасли большое будущее.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и методы исследований

Работа выполнена в период с 2012 года по 2024 год на кафедре терапии и фармакологии, в лаборатории доклинических исследований, научно-испытательной лаборатории кафедры эпизоотологии и микробиологии, НДИЛВЦ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет, ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (рисунок 1).

Испытания терапевтической эффективности разработанных ниосомальных форм антибактериальных препаратов проводились в ООО «Колхоз Псынадаха» Кабардино-Балкарской Республики; КФХ Барсук Т. Л. Павловского района, Краснодарского края; сельскохозяйственном производственном кооперативе племенном репродукторе «Красный Маныч»; сельскохозяйственном производственном кооперативе «Владимировский» Туркменского района Ставропольского края; ИП «Демченко» Шпаковского района Ставропольского края.

В процессе диссертационных исследований использовано 800 белых мышей, 600 белых лабораторных крыс, 240 кроликов, 300 телят в возрасте 2,5–3,0 месяца. Группы были сформированы с учетом принципа аналогов.

В соответствии с ГОСТ 33215–2014 осуществлялось содержание и уход за лабораторными животными, по ГОСТ Р 50258–92 производилось кормление.

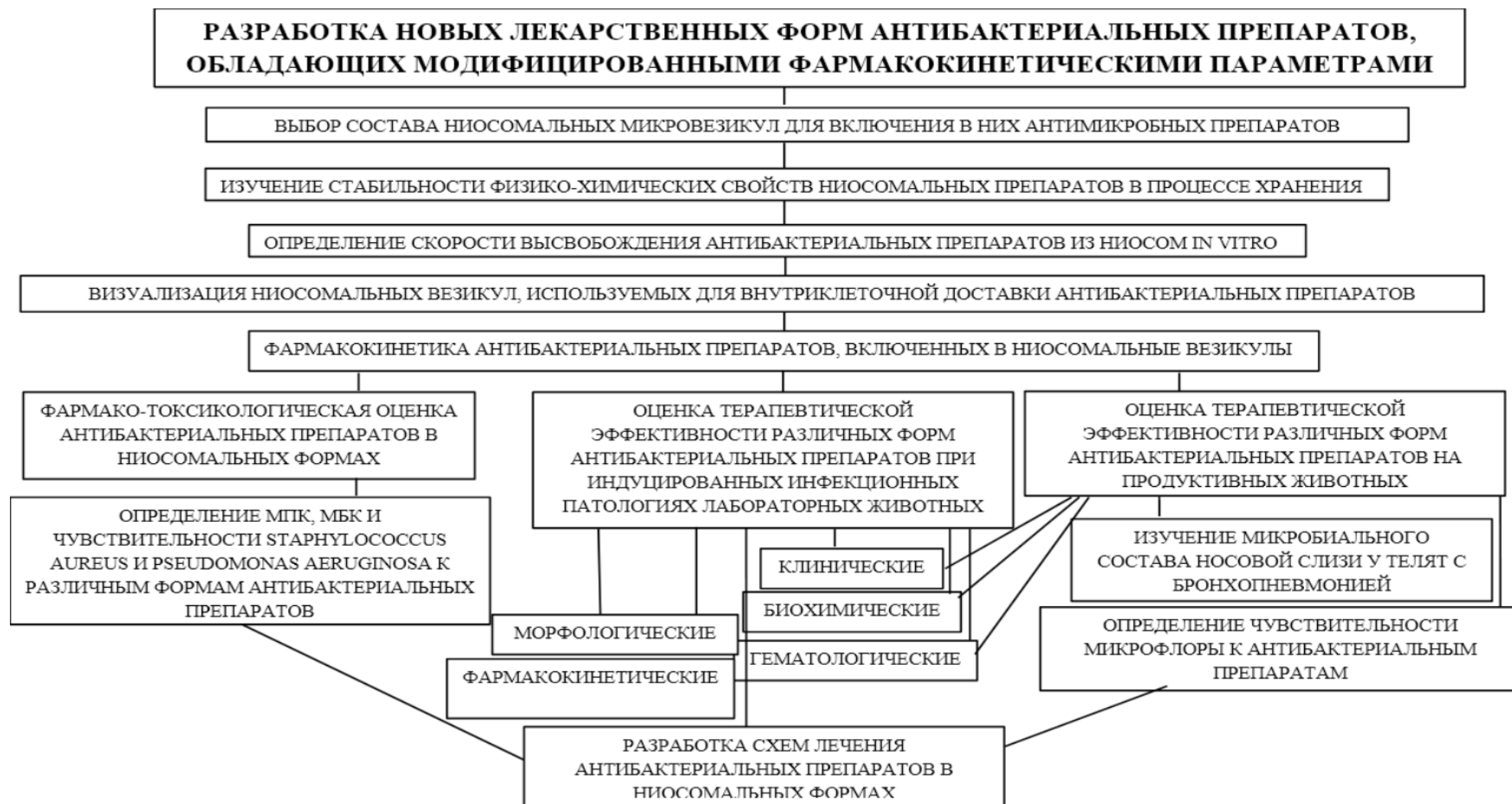


Рисунок 1 – Схема исследований

В работе использовались следующие средства измерения: весы прецизионные DX-1200 (Япония); набор автоматических дозаторов переменного объема на 0,5–10, 10–100, 20–200, 100–1000 мкл (Eppendorf, Германия); колбы мерные по ГОСТ 12738–77 50, 100, 200, 500, 1000 мл; иономер «рН 213» (Hanna Instruments, США); проточный цитометр с акустической фокусировкой Attune (Applied Biosystems, США); электронный микроскоп EVO LS 10 (Carl Zeiss, Германия); спектрофотометр NanoDrop 2000C (Thermo Fisher Scientific, США); высокоэффективный жидкостный хроматограф UltiMate 3000 Series (Dionex Corp., США).

Оборудование: твердотельный термостат TDB-120 (BioSan, Латвия), ротационный испаритель серии LABOROTA 4002 (Heidolph, Германия), магнитная мешалка с подогревом нагревом ИКАС-MAG HS7 (ИКА, Германия), гомогенизатор ультразвуковой Soniprep 150 (MSE, Великобритания), вортекс V-1 plus (Biosan, Латвия), колба круглодонная 250 мл ГОСТ 25336–82, стакан химический 100 мл – ГОСТ 25336–82, цилиндры мерные, 100 мл, 200 мл, ГОСТ 1770–74, якорь магнитный с тефлоновым покрытием – 4 см, холодильник бытовой («Атлант», Россия).

Вспомогательные изделия и материалы: емкость с дезинфицирующим раствором; штатив «рабочее место» для микропробирок на 0,2 мл, на 1,5 мл («ИнтерЛабСервис», Россия); диализные мембраны Cellu-SepT1 (Membrane Filtration Products Inc., США).

Были разработаны и получены ниосомальная форма цефотаксима (патент № 2687496) и ниосомальная форма гентамицина (патент № 2805933). Ниосомальную форму офлоксацина изготавливали согласно патента № 2583135.

Изображение ниосомальных везикул в составе полученных лекарственных форм проводили с помощью сканирующей зондовой микроскопии в электронном микроскопе для биологических исследований EVO LS 10 (Carl Zeiss, NTS Германия).

Для получения препаратов, пригодных к изучению в электронном микроскопе, взвесь везикул разводили в дистиллированной воде по стандарту мутности Государственного НИИ стандартизации и контроля медицинских и биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича. За единицу мутности была принята мутность суспензии живых клеток бактерий-возбудителей тифа в физиологических растворах, содержащих в 1 мл 100 млн клеток. Полученный раствор соответствующей мутности затем разводили водой I типа в соотношении 1:50 по объему. На двухсторонний углеродный диск наносили 1 мкл полученной взвеси, равномерно распределяя по поверхности. Полученные препараты высушивали на воздухе и сканировали в электронном микроскопе для определения формы и размера частиц (Д.А. Ковалев, А.М. Жиров, В.Н. Шахова и др., 2019).

Расчет индекса полидисперсности определяли по формуле:

$$\text{ИП} = \frac{r_w}{r_n} = \frac{\sum N_i r_i^4 / \sum N_i r_i^3}{\sum N_i r_i / \sum N_i},$$

где r_w – среднемассовый радиус, r_n – среднечисленный радиус, N_i – общее количество измеренных везикул, r_i – результат отдельного измерения радиуса частицы.

Средний размер частиц ниосомальных дисперсий с включенным гентамицином / цефотаксимом определяли методом динамического рассеяния света (Zetasizer Nano, Malvern Instruments, США) (Д. А. Ковалев, А. М. Жиров, В. Н. Шахова и др., 2019). Средний размер частиц ниосомальных дисперсий с включенным офлоксацином определяли методом зондовой микроскопии в режиме контактной АСМ (универсальная сканирующая зондовая нанолaborатория NTEGRA Prima, NT-MDT, Россия) (А. Н. Куличенко, М. Е. Михайлова и др., 2014).

Исследование гомогенности дисперсий с помощью проточной цитометрии проводили на приборе Attune. Параметры измерения: объем пробы – 300 мкл, скорость потока – 100 мкл/мин. Условия прекращения регистрации: 10000 частиц, 5 мин. Для анализа результатов выбирали оси

соответствующих гистограмм: Count – BL1-H, VL1-H – VL2-H (Патент № 2687496).

Количественный анализ на содержание антибактериальных препаратов проводили методом ультрафиолетовой спектрофотометрии и обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией. Эффективность включения антибиотика определяли относительно исходной концентрации по формуле:

$$\text{ЭВ} = \frac{C}{C_{\text{исх}}} \cdot 100\%,$$

где ЭВ – эффективность включения действующего вещества в нiosомы, %;

C – концентрация действующего вещества, мг/мл;

$C_{\text{исх}}$ – исходная концентрация действующего вещества в растворе, мг/мл.

Для определения концентрации цефотаксима методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии разработали следующий способ: исследуемый образец растворялся в смеси 0,02 М раствора ацетата аммония (рН=4,70) с ацетонитрилом в соотношении 90:10, фильтровался через 0,2 мкм фильтр и анализировался на приборе «Ultimate 3000» Dionex с ультрафиолетовым детектором при длине волны 252 нм, хроматографической колонкой размером 250×3 мм, заполненной сорбентом С18 с размером частиц 5 мкм. Режим элюирования изократический, с использованием в качестве подвижной фазы смеси 0,02 М раствора ацетата аммония (рН=4,70) с ацетонитрилом в соотношении 90:10, температура термостата колонки 25°С, объем вводимой пробы 10 мкл. Проводилось не менее пяти измерений для каждого раствора. Концентрацию цефотаксима в препаратах определяли с использованием предварительно построенной калибровочной кривой зависимости площади пика аналита от концентрации (рисунок 2, 3) (Патент № 2687493).

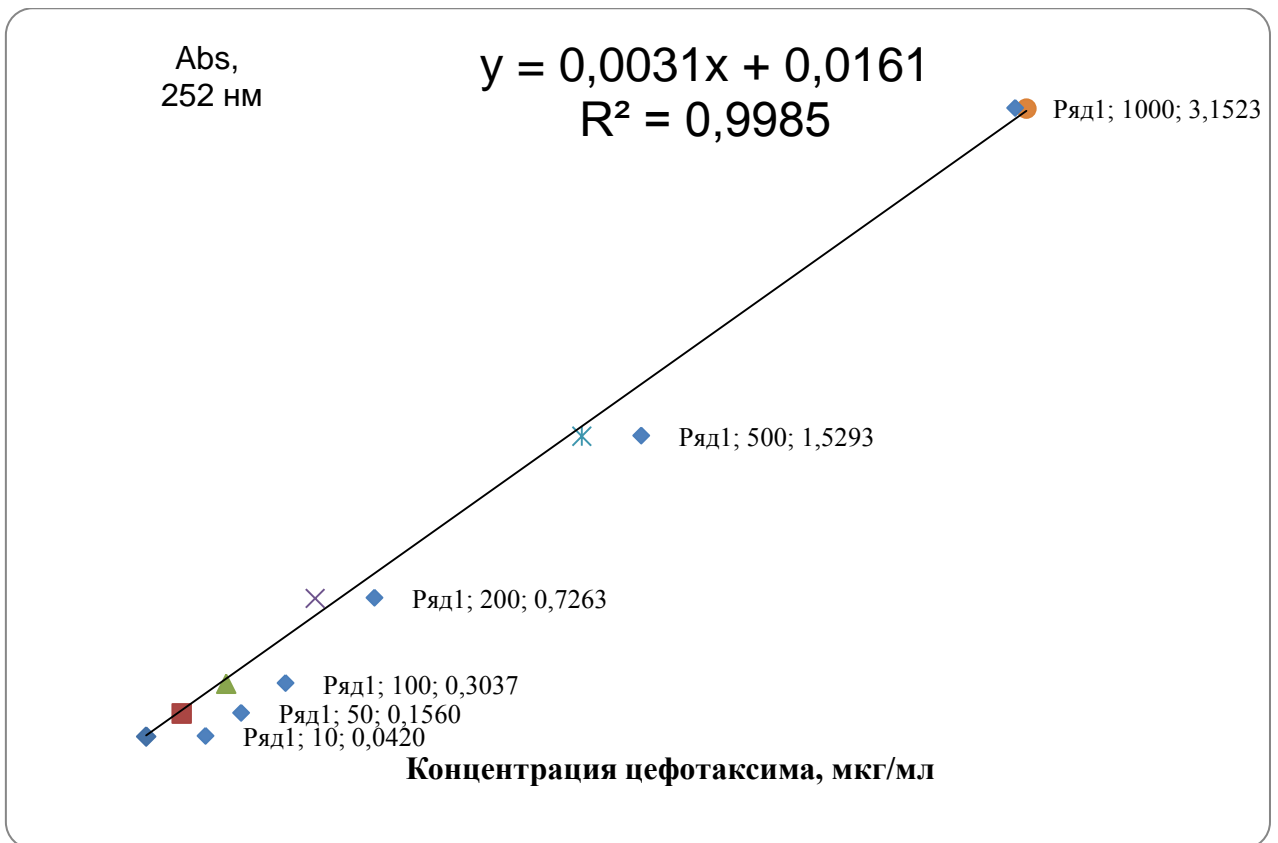


Рисунок 2 – Калибровочная кривая цефотаксима

На представленной хроматограмме образца предел обнаружения цефотаксима составляет 27 нг/мл, время удерживания $9,92 \pm 0,12$ мин (рисунок 3).

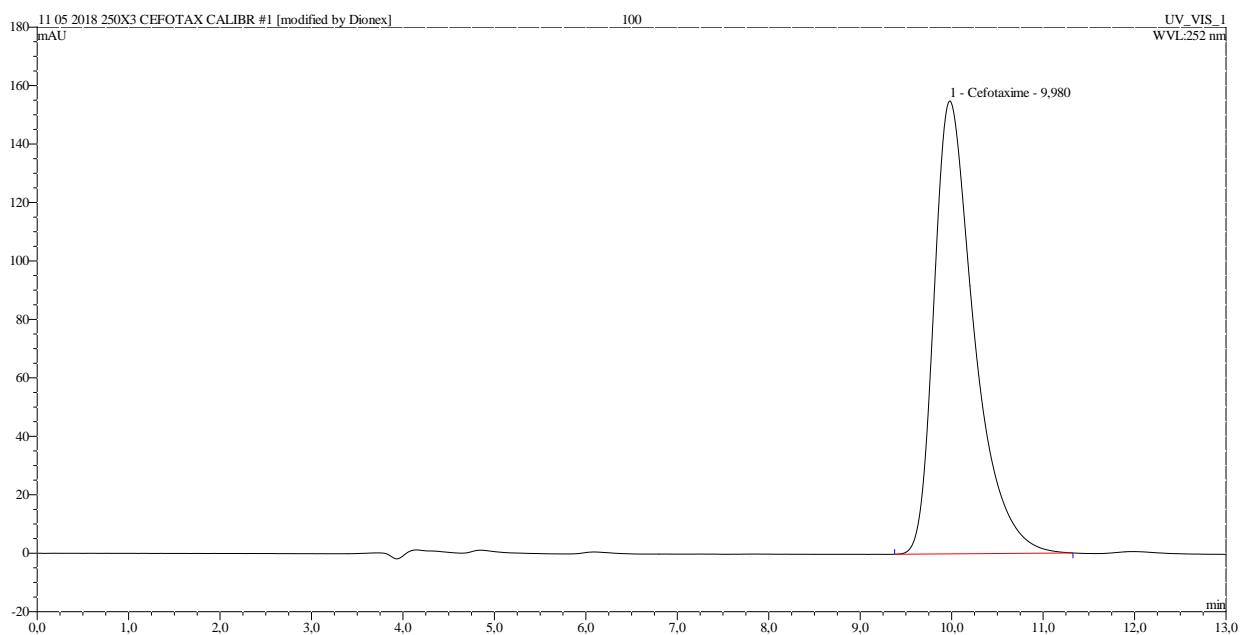


Рисунок 3 – Хроматограмма аналитического стандарта цефотаксима

Для определения концентрации гентамицина методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии разработали способ, включающий: пробу 10 мкл, изократический режим элюирования с использованием хроматографической колонки, с применением ультрафиолетового детектора. Заранее проводили дериватизацию гентамицина, к 100 мкл образца добавляли 25 мкл раствора карбоната натрия 5% в воде и 25 мкл раствора фенилизотиоцианата 5% в ацетонитриле, смесь интенсивно перемешивали на вортексе в течение 30 секунд и нагревали в течение 15 минут при 50°C в твердотельном термостате, затем реакцию смесь разбавляли 850 мкл смеси ацетонитрил/20 мМ ацетат натрия, pH 4,70 в соотношении 20:80, длина волны ультрафиолетового детектора 250 нм. Проводилось не менее пяти измерений для каждого раствора. Концентрацию гентамицина в препаратах определяли с использованием предварительно построенной калибровочной кривой зависимости площади пика аналита от концентрации (рисунок 4) (Патент № 2786839).

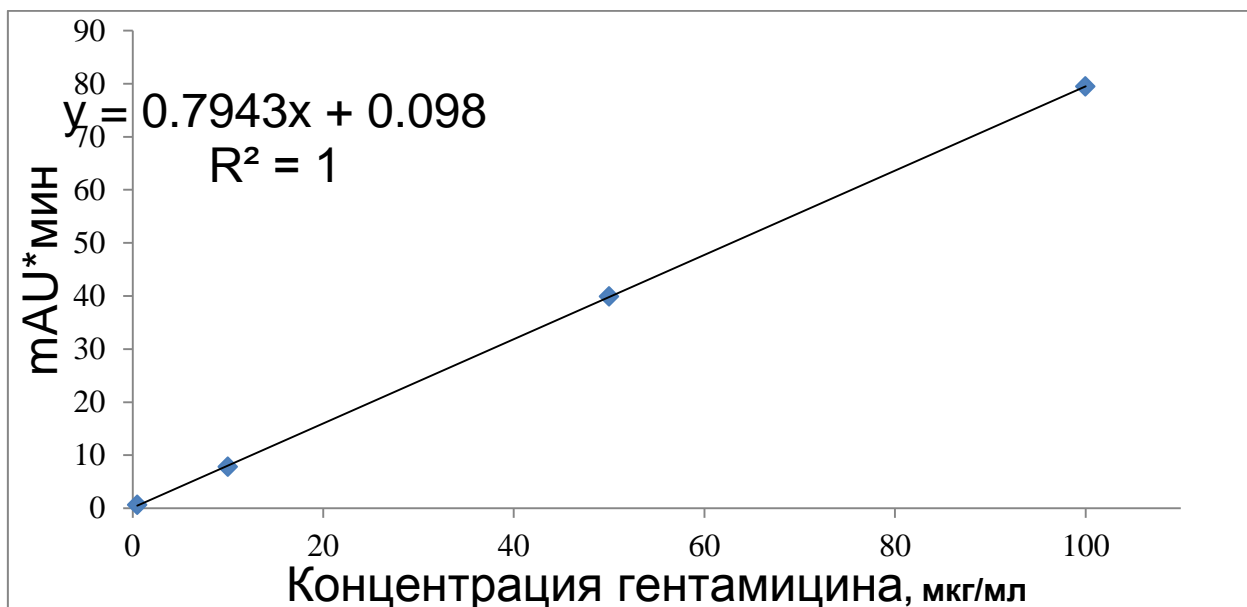


Рисунок 4 – Калибровочная кривая гентамицина

Для определения концентрации офлоксацина ниосомальные везикулы в составе свежеоочищенной дисперсии разрушали при помощи 50% раствора

изопропилового спирта. Смесь фильтровали через фильтр Millex-GV 0,22 мкм/33 мм и центрифугировали при 2700 оборотах в течение 10 минут. Супернатант использовали для количественного анализа содержания антибиотика и последующего расчета эффективности включения с помощью ВЭЖХ. Объем вводимой пробы составил 20 мкл. Температура термостата колонки — 30 °C; детекция — фотометрический детектор Konik UV-560 (Konik, Испания), определение проводили при аналитической длине волны $\lambda = 291$ нм. Время удерживания анализируемого пика офлоксацина составило $2,30 \pm 0,10$ мин. Калибровочную кривую строили на основании значений площади пика офлоксацина на хроматограммах, полученных при анализе образцов, содержащих офлоксацин в диапазоне концентраций 0,08–40,0 мкг/мл (А. Н. Куличенко, М. Е. Михайлова и др., 2014).

Спектры поглощения УФ-излучения антибактериальных препаратов получали на спектрофотометре Nano Drop 2000C (Thermo Fisher Scientific, США).

Неинкапсулированный антибактериальный препарат устраняли центрифугированием дисперсии при 12100 об/мин в течение 60 минут (для цефотаксима и гентамицина); при 13400 об/мин в течение 30 минут (для офлоксацина) после разбавления аликвоты препарата 0,025 М раствором KH_2PO_4 в соотношении 1:10 по объему. Супернатант в объеме добавленного буферного раствора отделяли и отбрасывали (А. Н. Куличенко, М. Е. Михайлова и др., 2014). Для полного удаления свободного антибиотика процедуру повторяли дважды. Концентрации антибиотиков определяли спектрофотометрией и ВЭЖХ по описанным выше методикам.

Для изучения стабильности ниосомальных форм антибактериальных препаратов использовались дисперсии, полученные методом обращенно-фазовой отгонки, при этом определялся размер, эффективность включения действующего вещества. Аликвоты препаратов хранили при следующих температурных режимах: 4 ± 2 °C и 22 ± 2 °C в течение 6 месяцев. В хранящихся образцах каждые 15 дней исследовали изменения основных

показателей качества ниосомальной дисперсии. Средний размер частиц определяли методом динамического рассеяния света (Zetasizer Nano, Malvern Instruments, США) и методом зондовой микроскопии. Проводили измерение концентрации антибактериального препарата инкапсулированного в ниосомы методом ВЭЖХ (В. Н. Шахова, А. М. Жиров, Д. А. Ковалев, и др., 2021).

Очистку ниосомальной дисперсии от крупных частиц и остатков компонентов ниосом проводили центрифугированием. Для этого 10 мл суспензии ниосом разбавляли 35 мл охлажденного 0,01 М фосфатно-солевого буфера (рН 7,2) в пробирке типа Falcon и центрифугировали при 2000 оборотов в минуту в течение трех минут при 4 °С. Затем супернатант переносили в чистую пробирку типа Falcon и центрифугировали при 12000 оборотов в минуту в течение одного часа при 4 °С. Осадок ниосом ресуспендировали в 0,01 М фосфатно-солевого буфера (рН 7,2) до объема в 10 мл и хранили при температуре 2–8 °С (патент на изобретение РФ № 2754849 от 20.07.2020).

Определение скорости высвобождения инкапсулированных в ниосомы антибактериальных препаратов *in vitro* включало ряд этапов: 1 мл очищенной ниосомальной дисперсии с инкапсулированным антибактериальным препаратом помещали в диализный мешок (10–14 кДа, ширина 10 мм), который в свою очередь, переносили в химический стакан, содержащий 100 мл 0,01 М фосфатно-солевого буфера (рН – 7,2–7,4). Раствор с погруженным диализным мешком перемешивали на магнитной мешалке при 37±1 °С. Образцы раствора отбирали через один, два, четыре, шесть, двадцать четыре часа. Раствор перед анализом разбавляли в десять раз раствором 0,02 М раствора ацетата аммония (рН – 4,7) и фильтровали через PVDF фильтр с размером пор 0,2 мкм. Концентрацию антибактериальных препаратов определяли методом обращенно-фазной ВЭЖХ в изократическом режиме элюирования. В ходе анализа использовали хроматографическую колонку C18 250×3 мм, размер частиц 5 мкм. Подвижная фаза – смесь 0,02 М раствора ацетата аммония (рН=4,7) с ацетонитрилом в соотношении 90:10. Детекцию

осуществляли ультрафиолетовым детектором при длине волны 252 нм. Объем вводимой пробы 10 мкл. Концентрацию антибиотика в растворе определяли методом ВЭЖХ (патент на изобретение РФ № 2754850 от 20.07.2020).

Для изучения взаимодействия ниосомальных везикул и компонентов крови с использованием оптической и электронной микроскопии объектом исследования были выбраны дисперсии ниосом, содержащие частицы размером от 20 до 950 нм, полученные методом обращенно-фазовой отгонки. Для создания ниосомальных везикул применяли Span 60 молярной массой 430,6 г/моль, холестерин молярной массой 513,67 г/моль, PEG 4000 молярной массой 4000 г/моль, дицетилфосфат молярной массой 546,9 г/моль, хлороформ – степень чистоты для ВЭЖХ, калия фосфат однозамещенный, кислоту трифторуксусную более 99 %, ацетонитрил степень чистоты для ВЭЖХ.

Окраску ниосом осуществляли синтетическими красителями – 1% спиртовым раствором сафранина, который практически нерастворим в воде, хорошо растворим в органических растворителях (хлороформе, ацетоне, эфире). Краситель имел интенсивную окраску от оранжевого до ярко-красного цвета. Препараты ниосом для световой микроскопии фиксировали в 96% этиловом спирте. Для проведения электронной микроскопии использовали стандарт мутности Государственного НИИ стандартизации и контроля медицинских и биологических препаратов (ГИСК) им. Л.А. Тарасевича. За единицу мутности принята была оптическая плотность суспензии живых клеток бактерий – возбудителей тифа в физиологических растворах, содержащих в 1 мл 100 млн. клеток.

Центрифугирование исследуемого материала осуществляли с использованием настольной центрифуги ЕВА 20 (Hettich, Германия). Взвешивание химических реактивов производили на лабораторных весах ВЛТ-150-П (Сартогосм, Россия). Инкубацию ниосом с клетками крови проводили в термостате ТС 1/80 СПУ (Россия). Для оптической микроскопии

использовали прямой микроскоп PrimoStar (Carl Zeiss, Германия), электронно-микроскопические исследования проводили с использованием растрового электронного микроскопа EVO LS 10 (Carl Zeiss, Германия).

Для визуализации ниосом в фагоцитирующих клетках использовали смешанную культуру лейкоцитов периферической крови, для чего в стабилизированную суспензию лейкоцитов вносили окрашенные сафранином ниосомальные везикулы и инкубировали при 37 °С в течение 20 мин. На предметном стекле из осадка делали мазок, высушивали на воздухе, фиксировали в этиловом спирте. Клетки крови дифференцировали, докрашивая ядра азуром II в течение 5 минут, при комнатной температуре (Ковалева Н. И. и др., 2015).

Токсикологическая оценка ниосомальных лекарственных форм антибактериальных препаратов проводилась в соответствии с руководствами Р. У. Хабриева (2005), А. Н. Миронова (2012), а также по межгосударственным стандартам по изучению токсичности, в соответствии с Приказом Минсельхоза России от 06.03.2018 № 101 и Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н.

Эксперименты на лабораторных животных осуществляли в соответствии с Директивой 2010/63/еу Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года, по охране животных, используемых в научных целях, Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях и приказом Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1977.

Оценку кумуляции проводили методом R. K. Lim (1961), позволяющим изучить не только кумулятивные свойства, но и привыкание. Алгоритм изучения кумуляции методом субхронической токсичности по R. K. Lim и соавторам представлен в таблице 6 (число животных в группе 10 особей).

Таблица 6 – Изучение кумуляции методом субхронической токсичности

Дни введения	Доля от ЛД ₅₀ при однократном введении
1–4	0,1
5–8	0,15
9–12	0,22
13–16	0,34
17–20	0,5
21–24	0,75

Максимальная продолжительность эксперимента составила 21±4 дня. Коэффициент определяли как частное из отношения ЛД₅₀ при однократном введении к ЛД₅₀ при повторных введениях (Миронов А.Н., 2012). Классификация химических веществ по кумуляции в организме животного представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Классификация химических веществ по кумуляции в организме животного (по Л. Н. Медведю, 1964)

Группа	Степень кумуляции	Величина коэффициента кумуляции
1-я	Сверкумуляция	< 1
2-я	Выраженная	от 1 до 3
3-я	Умеренная	от 3 до 5
4-я	Слабо выраженная	> 5

С целью определения аллергизирующих свойств ниосомальных форм антибактериальных препаратов использовали метод накожных аппликаций и конъюнктивальную пробу на кроликах – согласно руководству Р. У. Хабриева (2005), А. Н. Миронова (2012).

На первом этапе проводилось исследование местно-раздражающего действия ниосомальных форм антибактериальных препаратов на кожу животных. Для проведения эксперимента подбирались 10 здоровых кроликов с массой тела 3,0–3,3 кг, с чистыми кожными покровами. Каждую ниосомальную форму изучаемого антибактериального препарата разводили с дистиллированной водой в соотношении 1:1. По бокам у животных

выстригались участки размером 4×4 см. С одной стороны на обезжиренную выстриженную область капали один мл водного раствора ниосомальной формы цефотаксима, офлоксацина или гентамицина, а с другой стороны на выстриженную и обезжиренную область кожного покрова наносили 1 мл дистиллированной воды. При проведении исследования через 30 минут, затем 1, 3, 6 и 12 часов и через сутки регистрировались такие данные, как: общее состояние, осмотр выстриженных участков и выявление местной температуры, толщины кожной складки в месте нанесения ниосомальной формы, болезненности при пальпации, гиперемии, зуда, отека, появления трещин, корок.

На втором этапе проводилась конъюнктивальная проба. Для этого одну каплю ниосомальной формы изучаемого антибактериального препарата инстиллировали под верхнее веко правого глаза кролика, в левый глаз инстиллировали каплю физиологического раствора. После манипуляции веки соединяли и держали в таком положении в течение одной-двух секунд. Реакцию на введение препаратов наблюдали через 15 минут (быстрая реакция), 30 минут, а также через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 24 и 48 часов (замедленного типа) по определенным индикаторам: гиперемия конъюнктивы и роговицы, отек век и экскреция слезных желез.

Для получения фармакокинетических показателей исследуемых лекарственных форм использовали плазму крови и внутренние органы лабораторных животных – мышей. Пробы получали через определенное количество времени после однократного введения свободной или ниосомальной форм антибактериальных препаратов. Для изучения биораспределения выделяли головной мозг, печень, легкое, почку, опухоль, сердце и селезенку и промывали охлажденным изотоническим физиологическим раствором. Каждую ткань (1 г) гомогенизировали в 3 мл фосфатного буфера (рН 7,4). Гомогенат центрифугировали при 6000 об/мин при 4°C в течение 30 мин. Супернатант собирали в пробирки и хранили при температуре -20°C до использования. Концентрацию действующих веществ

в свободных и ниосомальных формах определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Ultimate 3000 (Dionex Corp., США). Значение максимальной концентрации антибактериальных препаратов в плазме крови, время достижения их максимальной концентрации в плазме и время полувыведения рассчитывали на основании кривой зависимости средней концентрации антибиотика от времени после однократного введения свободной или ниосомальной формы (А.Н. Куличенко, М.Е. Михайлова, Д.А. Ковалёв и др., 2014).

С целью определения чувствительности культур к свободным и ниосомальным формам антибактериальных препаратов использовали штаммы:

1. *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P = FDA 209-P = NCTC № 7447 = CCM 2022 = CIP 53,156 = WDCM 00033, номер штамма 201108, полученный из Американской коллекции типовых культур (ATCC).
2. *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, номер штамма ВКПМ В-6646, полученный из Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов ФГБУ «ГосНИИгенетика», г. Москва.
3. *Pseudomonas aeruginosa* № 453, номер штамма 190158, полученный из Института хирургии им. А.В. Вишневского, г. Москва.
4. *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, номер штамма ВКПМ В-8243, полученный из Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов ФГБУ «ГосНИИгенетика», г. Москва.

По чашкам Петри агар разливали слоем толщиной 4 мм и оставляли при комнатной температуре для застывания. Готовилась стандартная суспензия исследуемого микроорганизма, с концентрацией $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл оптическая плотность бактериальной суспензии с такой концентрацией при визуальном контроле соответствует стандарту мутности Тарасевича. Для приготовления инокулюма использовали суточную культуру микроорганизмов, выросших на плотных питательных средах. Петлей переносили незначительное количество материала с нескольких однотипных

изолированных колоний в пробирку с физиологическим раствором. Инокулюм использовали в течение 10 минут. Стандартный инокулюм наносили пипеткой на поверхность чашки Петри в объеме 1-2 мл, равномерно распределяя его по поверхности покачиванием. Не позднее 10 минут после инокуляции на поверхность питательной среды наносили диски с антибиотиками. Для определения чувствительности использовались диски, пропитанные антибиотиками (производство ООО «Нита-Фарм»), а также ниосомальные формы офлоксацина, цефотаксима, гентамицина. Аппликацию дисков производили стерильным пинцетом. Расстояние от диска до края чашки и между дисками не могло быть менее 20 мм. Диски аккуратно прижимали к агару пинцетом. Непосредственно после аппликации дисков чашки Петри помещали вверх дном в термостат и инкубировали в течение 18–24 часов при температуре 37 °С. После инкубации чашки помещали кверху дном на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на них под углом 45° (учет в отраженном свете). Диаметр задержки роста измеряли прозрачной линейкой с точностью до 1 мм. При изменении зон задержки роста ориентировались на зону полного подавления видимого роста (Светлакова Е. В., Шахова В. Н., 2020).

Чувствительность к антибактериальным препаратам проводилась согласно ГОСТ Р 51600-2010: Микробиологические методы определения наличия антибиотиков и руководству по клинической лабораторной диагностике «Определение чувствительности микроорганизмов к antimикробным препаратам» диско-диффузионным методом (2015).

На поверхность агаризованной среды в чашки Петри вносили по 1 мл изучаемой культуры, в концентрации 2 млрд микробных тел в 1 мл (стандарт мутности Тарасевича). Увлажняли всю поверхность среды путем покачивания и накладывали по всей площади диски с антибиотиками (производство ООО «Нита-Фарм»). В чашке Петри диаметром 9 см помещалось 6 дисков, а с диаметром 15 см – 8 штук. Затем ставили чашки в термостат с температурой 37 °С, предварительно перевернув, во избежание

формирования конденсата и через 24 часа учитывали результаты (Светлакова Е. В., Шахова В. Н. и др., 2022).

Изучение антимикробной активности антибактериальных препаратов производилось *in vitro*, на основании динамики роста культур в мясо-пептонном бульоне (МПБ) методом серийных разведений. Антибактериальную активность антибактериальных препаратов оценивали в диапазоне концентраций от 0,03 до 128 мкг/мл. Препараты предварительно разводили в физиологическом растворе натрия хлорида. Тестирование роста микроорганизмов осуществляли в 5 мл каждого разведения антибактериального препарата с конечной концентрацией микроорганизмов 5×10^5 микробных тел/мл. В качестве контроля роста микроорганизмов в МПБ использовали образцы, содержащие среду и тестируемые штаммы без антибактериальных препаратов. Культуры помещали в термостат на 24 часа при 37 °С, после чего учитывали наличие или отсутствие роста микроорганизмов и определяли минимальную подавляющую концентрацию (МПК) и минимальную бактерицидную концентрацию (МБК).

Расчет терапевтических доз ниосомальных форм антибактериальных препаратов для лабораторных животных с патологиями бактериальной этиологии проводили в соответствии с руководством А. Н. Миронова (2012).

С целью моделирования интраперитонеального стафилококкового инфекционного процесса (патент №2723745) использовали штамм *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P = FDA 209-P = NCTC № 7447 = ССМ 2022 = СІР 53,156 = WDCM 00033, номер штамма 201108.

Для моделирования внутрибрюшинного синегнойного инфекционного процесса (патент №2725136) использовали штамм: *Pseudomonas aeruginosa* № 453, номер штамма 190158, полученный из Института хирургии им. А. В. Вишневского, г. Москва.

Патогенность культур проверяли на лабораторных мышах (n=10). Для этого проводили подкожное заражение: пальцами левой руки оттягивали кожу и в образовавшуюся между ними кожную складку вводили иглу. Объем вводимого материала составлял 0,1 мл. Животные были угнетены и погибали

в первые-вторые сутки после заражения. После подтверждения патогенности культуры проводили экспериментальное заражение кроликов (n=30). Животных держали вниз головой, чтобы внутренности брюшной полости опустились к диафрагме. Дезинфицировали место инъекции – складку кожи и вводили в нее иглу, поворачивали под прямым углом и быстрым толчком прокалывали брюшную стенку. Культуру вводили в нижнюю треть, слева от белой линии живота.

Для изучения морфологических структур при смоделированных инфекционных процессах материал (органы лабораторных животных), полученный от кроликов, зараженных культурами *Staphylococcus aureus* или *Pseudomonas aeruginosa*. Вырезанный материал проходил гистологическую обработку на процессоре Thermo scientific Excelsior ES. Помещался в парафиновые блоки на системе заливки Thermo scientific Micro EC350-1. Срезы были произведены на роторном микротоме Varistain Gemini и окрашены по двум протоколам: 1. гематоксиллин - эозин (клеточные структуры), 2. метиленовый синий по Леффлеру (бактериальная микрофлора).

Заключительный этап исследований проводился в хозяйствах Ставропольского, Краснодарского краев и Кабардино-Балкарской республики с целью выявления действия ниосомальных форм антибактериальных препаратов в комплексной терапии телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии. Диагностика проводилась с учетом данных анамнеза, симптомов, результатов бактериологического анализа и выявления чувствительности к антибактериальным препаратам.

Отбор смывов осуществляли для проведения бактериологического исследования, а также оценки чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Для выделения смывов в носовые полости телят вводили одноразовым шприцом 1,0 мл тёплого стерильного изотонического раствора натрия хлорида. Промывную жидкость

аспирировали шприцом в стерильную сухую и чистую пробирку, которую плотно закрывали.

Проведение бактериологического исследования заключалось в посеве материала, полученного из носовой полости, на плотные питательные среды для выявления изолированных колоний на МПА, инкубации при 37 °С в течение 24 часов, изучении выросших колоний (макроскопическое и микроскопическое) и пересеве на скошенный агар для получения чистой культуры, затем идентификации возбудителя. Результат оценивали по измерению зоны задержки роста (диаметры зон подавления роста клеток вокруг дисков). По минимальному размеру или при отсутствии зоны задержки роста судят об антибиотикорезистентности, по максимальному размеру зоны задержки роста приходят к выводу о лучшем действии антибиотика, который и рекомендуется использовать для лечения больных животных. Проведение бактериологического исследования проводилось по ГОСТ Р 51600-2010: Микробиологические методы определения наличия антибиотиков; Н. М. Аль-Хаммаш, А. В. Игнатенко, 2012.

Взятие материала осуществляли с помощью стерильного одноразового шприца из носовой полости. Полученные образцы в объеме 1 мл засеивали в концентрации 2 млрд мк/мл (стандарт мутности Тарасевича) на поверхность мясо-пептонного агара, раскладывали бумажные диски, пропитанные антибиотиками (производство ООО «Нита-Фарм»), после этого чашки Петри устанавливали в термостат на 14 часов при температуре 37±0,5°С (патент № 2804102).

Для определения гематологических показателей крови у лабораторных животных и телят использовали ветеринарный автоматический гематологический анализатор DF 50 Vet. В данном анализаторе применялись следующие методы измерения: измерение полного электрического сопротивления (кондуктометрия) для определения эритроцитов и тромбоцитов; фотометрический метод для определения гемоглобина; лазерная проточная цитометрия для определения лейкоцитов. В каждом

аналитическом цикле производится забор пробы, разведение и смешение перед измерением каждого параметра.

Для определения биохимических показателей крови у лабораторных животных и телят использовали автоматический биохимический анализатор Ascent 200 соnраu. Анализы производились на основе прямой фотометрии. Определялись такие показатели, как: общий белок, альбумин, глюкоза, мочеви́на, креатинин, билирубин общий, билирубин прямой, холестерин, триглицериды, алт, аст, α -амилаза, щелочная фосфатаза.

Экономическая эффективность рассчитана по методике определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий, разработанной Ю. Е. Шатохиным и др., (1997).

Проводился с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 статистический анализ. Осуществлялся подсчет средней величины (M), средней ошибки (m). По t-критерию Стьюдента определяли оценку значимости различий средних величин. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$, где p – уровень значимости.

2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ АНАЛИЗ

В главе изложены результаты исследований, проведенных в период с 2012 по 2023 год опубликованные в научных трудах В. Н. Шаховой, В. А. Беляева, Е. В. Сафоновской, В. В. Михайленко, А. А. Дорохиной (2012), В. Н. Шаховой, В. А. Беляева, Е. В. Сафоновской, В. В. Михайленко (2012), В. Н. Шаховой, В. А. Беляева, Е. В. Сафоновской, В. В. Михайленко (2013), А. А. Дорохиной, А. В. Дегтяренко, В. А. Беляева, Е. В. Сафоновской, В. Н. Шаховой, Л. Ф. Сыч (2014), В. А. Беляева, Е. В. Сафоновской, В. Н. Шаховой, Л. Ф. Сыч, А. А. Дорохиной (2014), В. Н. Шаховой, В. А. Беляева, В. А. Оробец, А. А. Каниболоцкой, Л. Ф. Сыч (2015), В. Н. Шаховой (2015), В. А. Беляева, В. Н. Шаховой, Д. А. Ковалева, С. В. Писаренко, А. А. Каниболоцкой, П. К. Тараловой (2016), E. S. Kastarnova, V. A. Orobets, V. N. Shashova (2016), V. Shakhova, V. Belyaev, E. Kastarnova (2018), В. Н. Шаховой, В. А. Беляева, Е. С. Кастарновой, А. А. Каниболоцкой (2018), В. Н. Шаховой (2018), А. М. Жирова, Д. А. Ковалева, Ю. В. Сирица, В. Н. Шаховой, Е. С. Кастарновой, Д. В. Ульшиной, О. В. Бобрышевой, С. В. Писаренко (2019), Д. А. Ковалева, А. М. Жирова, В. Н. Шаховой, В. А. Беляева, Е. С. Кастарновой (2019), В. Н. Шаховой, Е. В. Пашковой (2019), А. М. Жирова, Д. А. Ковалева, Д. В. Ульшиной, С. В. Писаренко, О. В. Бобрышевой, А. Н. Куличенко, В. Н. Шаховой, В. А. Беляева, Е. С. Кастарновой, И. В. Кузнецовой, Ю. В. Сирица (2019), Д. А. Ковалева, А. М. Жирова, Д. В. Ульшиной, С. В. Писаренко, О. В. Бобрышевой, А. Н. Куличенко, В. Н. Шаховой, В. А. Беляева, Е. С. Кастарновой, А. А. Каниболоцкой, И. В. Кузнецовой, Ю. В. Сирица (2019), В. Н. Шаховой, В. А. Беляева, Е. В. Светлаковой, Е. С. Кастарновой, Д. А. Зинченко (2020), В. Н. Шаховой (2020), Е. В. Светлаковой, В. Н. Шаховой, Д. А. Ковалева, А. М. Жирова (2020), В. А. Беляева, В. Н. Шаховой, И. В. Беляева (2020), В. Н. Шаховой, В. А. Беляева, Е. В. Светлаковой, Е. С. Кастарновой, Д. А. Зинченко (2020), Д. А. Ковалева, А. М. Жирова, С. В. Писаренко, А. Н.

Куличенко, В. Н. Шаховой, В. А. Беляева, Е. С. Кастарновой (2021), В. Н. Шаховой, В. А. Беляева, Е. С. Кастарновой, Д. А. Зинченко, Е. В. Светлаковой, Д. А. Ковалева, А. М. Жирова (2021), В. Н. Шаховой, А. М. Жирова, Д. А. Ковалева, Е. С. Кастарновой (2021), Д. А. Ковалева, А. М. Жирова, С. В. Писаренко, А. Н. Куличенко, В. Н. Шаховой, В. А. Беляева, Е. С. Кастарновой (2021), В. Н. Шаховой, К. Гулян (2022), В. А. Беляева, В. Н. Шаховой, О. Э. Французова, Н. А. Гвоздецкого, Е. С. Кастарновой (2022), Е. В. Светлаковой, В. Н. Шаховой, В. А. Беляева, Н. А. Ожередовой (2022), В. Н. Шаховой, В. А. Беляева, Е. В. Светлаковой, О. И. Севостьяновой, А. М. Жирова, Д. А. Ковалева (2022), Е. В. Светлаковой, В. Н. Шаховой, В. А. Беляева, И. Г. Чичаговой, М. В. Говоровой (2023), В. Н. Шаховой, В. А. Беляева, Е. В. Светлаковой, Е. С. Кастарновой, М. В. Говоровой (2023), В. Н. Шаховой (2023), В. Н. Шаховой, Е. В. Светлаковой, В. А. Беляева, О. И. Севостьяновой, А. А. Усольцевой, М. В. Говоровой (2023), В. Н. Шаховой, В. А. Беляева, О. И. Севостьяновой, Е. В. Светлаковой, А. М. Жирова, Д. А. Ковалева (2023), М. В. Говоровой, В. Н. Шаховой (2024), V. Shakhova, V. Belyaev, E. Kastarnova, V. Orobets, E. Grudeva (2020), V. Shakhova, E. Svetlakova, V. Belyev, E. Kastarnova, V. Orobets, N. Gvozdetsky (2023), V. N. Shakhova, V. A. Belayev, V. A. Orobets, E. V. Svetlakova, N. A. Gvozdetskiy (2024).

2.2.1. Разработка, апробирование способов получения ниосомальных форм антибактериальных препаратов группы цефалоспоринов, фторхинолонов, аминогликозидов со сниженным индексом полидисперсности, но обладающих повышенной эффективностью включения

Для разработки технологии получения наноразмерных систем доставки антибактериальных препаратов совместно с ФКУЗ Ставропольским научно-исследовательским противочумным институтом Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека было создано, апробировано несколько ниосомальных форм лекарственных

препаратов с включенными антибактериальными препаратами, а именно цефотаксимом, гентамицином и офлоксацином. При выборе руководствовались показателями фармакокинетики и фармадинамики данных лекарственных средств. Регистрировали основные характеристики такие как: эффективность включения действующих веществ, индекс полидисперсности, размер и геометрические пропорции, способность формирования субпопуляций везикул у разработанных ниосомальных форм антибактериальных препаратов.

2.2.1.1. Разработка способа получения ниосомальной формы цефотаксима

Способ получения ниосомальной формы цефотаксима (патент № 2687496) путем обращенно-фазовой отгонки, включал смешивание таких компонентов как: НПАВ, холестерин, дицетилфосфат и ПЭГ-4000 в различном молярном соотношении с хлороформом и с раствором цефотаксима (3 мг/мл) в 0,01 М фосфатно-солевом буфере pH 7,4 в соотношении органической и водной фаз 5:1. Затем, смесь подвергали воздействию ультразвукового дезинтегратора течение 5 минут, амплитудой 7,5 мкм, с частотой 20 кГц; эмульсию перемещали в круглодонную колбу с тefлоновой мешалкой и отгоняли хлороформ на роторном испарителе в течение 20 минут при давлении 0,175 Бар, температуре $(26\pm 1)^\circ\text{C}$ и 150 оборотах в минуту, затем 25 минут при давлении 0,175 Бар, температуре $(55\pm 1)^\circ\text{C}$, 200 оборотах в минуту. К смеси добавляли 20% первоначального объема водной фазы и продолжали отгонку в течение 45 минут при давлении 0,175 Бар, температуре $(26\pm 1)^\circ\text{C}$ и 140 оборотах в минуту, препарат переносили в чистую посуду и оставляли при $(20\pm 5)^\circ\text{C}$ на 12 ч.

Для определения оптимального состава были использованы рецептуры, включающие Tween 60, холестерин в молярном соотношении 60:40; Tween 60, холестерин и дицетилфосфат – 60:35:5 соответственно. Эффективность включения цефотаксима $23,7\pm 1,2\%$. Опытные препараты ниосом содержали сферические или овальные везикулы со средним размером частиц

212,4±10,3 нм. Индекс полидисперсности препаратов составлял 0,28. Изменения в эффективности включения цефотаксима в ниосомы с Tween 60 представлены в таблицах 8, 9, 10.

Таблица 8 – Эффективность включения цефотаксима в ниосомы с НПАВ Tween 60, 60% (M±m)

№ п/п	Tween 60, мол.%	Chol, мол.%	DCP, мол. %	ЭВ, %
1	60	40	0	21,10±1,10
2	60	35	5	23,70±1,20
3	60	45	5	18,60±0,93
4	60	55	5	15,90±0,95*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с фоновыми показателями

Таблица 9 – Эффективность включения цефотаксима в ниосомы с НПАВ Tween 60, 50 % (M±m)

№ п/п	Tween 60, мол.%	Chol, мол.%	DCP, мол. %	ЭВ, %
1	50	40	0	20,30±1,22
2	50	35	5	22,20±1,33
3	50	45	5	17,50 ±0,88
4	50	55	5	15,40 ±0,77*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с фоновыми показателями

Таблица 10 – Эффективность включения цефотаксима в ниосомы с НПАВ Tween 60, 40% (M±m)

№ п/п	Tween 60, мол.%	Chol, мол.%	DCP, мол.%	ЭВ, %
1	40	40	0	19,20±1,00
2	40	35	5	20,80±1,00
3	40	45	5	16,20±1,00*
4	40	55	5	14,80±0,90*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с фоновыми показателями

Следующие рецептуры включали Span 80 и холестерин в молярном соотношении 60:40; Span 80, холестерин и дицетилфосфат в молярном соотношении 60:35:5 соответственно. Эффективность включения цефотаксима $45,4 \pm 2,3\%$. Опытные препараты ниосом содержали сферические или овальные везикулы со средним размером частиц $235,6 \pm 12,4$ нм. Индекс полидисперсности препаратов составлял 0,26. Изменения в эффективности включения цефотаксима в ниосомы со Span 80 представлены в таблицах 11, 12, 13.

Таблица 11 – Эффективность инкапсуляции цефотаксима в ниосомы с НПAB Span 80, 60% (M±m)

№ п/п	Span 80, мол.%	Chol, мол.%	DCP, мол.%	ЭВ, %
1	60	40	0	39,50 ±2,00
2	60	35	5	45,40 ±2,30*
3	60	45	5	17,30±1,00*
4	60	55	5	20,80±1,30*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с фоновыми показателями

Таблица 12 – Эффективность инкапсуляции цефотаксима в ниосомы с НПАВ Span 80, 50% (M±m)

№ п/п	Span 80, мол.%	Chol, мол.%	DCP, мол.%	ЭВ, %
1	50	40	0	35,30±1,77
2	50	35	5	43,10±2,60*
3	50	45	5	14,60 ±0,73*
4	50	55	5	19,50 ±1,00*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с фоновыми показателями

Таблица 13 – Эффективность инкапсуляции цефотаксима в ниосомы с НПАВ Span 80, 40% (M±m)

№ п/п	Span 80, мол.%	Chol, мол.%	DCP, мол.%	ЭВ, %
1	40	40	0	26,00±1,30
2	40	35	5	40,80±2,00
3	40	45	5	12,30±0,60
4	40	55	5	17,00±0,85

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с фоновыми показателями

Следующие рецептуры включали: Span 60, холестерина в молярном соотношении 60:40 соответственно. Эффективность включения цефотаксима 52,6±2,6%. Опытные препараты ниосом содержат сферические или овальные везикулы со средним размером частиц 217,7±10,9 нм. Индекс полидисперсности препаратов составлял 0,24. Изменения в эффективности включения цефотаксима в ниосомы со Span 60 представлены в таблицах 14, 15, 16.

Таблица 14 – Эффективность инкапсуляции цефотаксима в ниосомы с НПAB Span 60, 60% (M±m)

№ п/п	Span 60, мол.%	Chol, мол.%	DCP, мол.%	ЭВ, %
1	60	40	0	52,60±2,60
2	60	35	5	57,60 ±2,90
3	60	45	5	53,20±2,60
4	60	55	5	49,90±3,00*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с фоновыми показателями

Молярное соотношение сорбитана моностеарата, холестерина и дицетилфосфата составляло 60:35:5 соответственно. Эффективность включения цефотаксима 57,6±3,46%. Опытные препараты ниосом содержали сферические или овальные везикулы со средним размером частиц 222,4±13,34 нм. Индекс полидисперсности препаратов составлял 0,24.

Таблица 15 – Эффективность инкапсуляции цефотаксима в ниосомы с НПAB Span 60, 50% (M±m)

№ п/п	Span 60, мол.%	Chol, мол.%	DCP, мол.%	ЭВ, %
1	50	40	0	51,30±3,10
2	50	35	5	55,00±3,30
3	50	45	5	52,10±2,60
4	50	55	5	47,20±2,80

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с фоновыми показателями

Таблица 16 – Эффективность инкапсуляции цефотаксима в ниосомы с НПАВ Span 60, 40% (M±m)

№ п/п	Span 60, мол.%	Chol, мол.%	DCP, мол.%	ЭВ, %
1	40	40	0	50,50±3,00
2	40	35	5	54,90±2,80
3	40	45	5	50,60±2,50
4	40	55	5	44,70±2,20*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с фоновыми показателями

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о невысокой эффективности включения цефотаксима в ниосомальные везикулы. В связи с этими результатами в состав ниосомальных везикул был включен полиэтиленгликоль.

Для определения оптимального состава были использованы рецептуры, включающие Tween 60, холестерин в молярном соотношении 40:55; Tween 60, холестерин, дицетилфосфат - 40:55:5; Tween 60, холестерин, дицетилфосфат и ПЭГ-4000 в молярном соотношении 40:54:5:1; 50:44:5:1; 60:34:5:1. Эффективность инкапсуляции цефотаксима в ниосомы с ПЭГ и Tween 60 представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Эффективность включения цефотаксима в ниосомы с НПАВ Tween 60 и ПЭГ-4000 (M±m)

№ п/п	Tween 60, мол.%	Chol, мол.%	DCP, мол.%	ПЭГ-4000, мол.%	ЭВ, %
1	40	55	0	0	10,00±0,60
2	40	55	5	0	11,20±0,90
3	40	54	5	1	18,20±1,10*
4	50	44	5	1	19,60±0,90*
5	60	34	5	1	25,70±1,40*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с фоновыми показателями

Наиболее результативным оказался состав: Tween 60, холестерин, дицетилфосфат и ПЭГ-4000 в молярном соотношении 60:34:5:1, где эффективность включения цефотаксима составила $25,7 \pm 1,4\%$. Опытные препараты ниосом содержали сферические или овальные микровезикулы со средним размером частиц $252,0 \pm 55,0$ нм. Индекс полидисперсности препаратов 0,21; частицы на гистограмме VL1-H – VL2-H формировали одну субпопуляцию (рисунок 5).

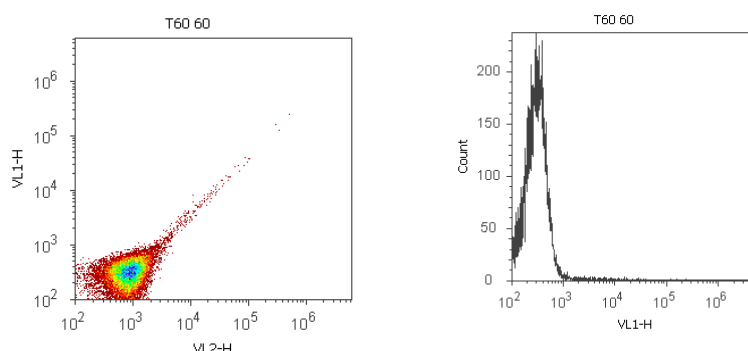


Рисунок 5 – Цитометрический анализ ниосомальных везикул в молярном соотношении 60:34:5:1 – Tween 60, холестерин, дицетилфосфат и ПЭГ-4000 соответственно

Эффективность включения с НПАВ Tween 60 оказалась низкой, поэтому продолжили поиск оптимального состава для синтеза ниосомальных везикул. Следующие рецептуры включали Span 80 и холестерин в молярном соотношении 40:55; Span 80, холестерин и дицетилфосфат 40:54:5; Span 80, холестерин, дицетилфосфат и ПЭГ-4000 в молярном соотношении 40:54:5:1; 50:44:5:1; 60:34:5:1. Эффективность инкапсуляции цефотаксима в ниосомы с ПЭГ и Span 80 представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Эффективность включения цефотаксима в ниосомы с НПАВ Span 80 и ПЭГ-4000 ($M \pm m$)

№ п/п	Span 80, мол.%	Chol, мол.%	DCP, мол.%	ПЭГ-4000, мол.%	ЭВ, %

1	40	55	0	0	36,40±2,20
2	40	54	5	0	38,40±1,90
3	40	54	5	1	40,20±2,40
4	50	44	5	1	46,60±2,80*
5	60	34	5	1	51,10±2,20*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с фоновыми показателями

Наиболее результативным оказался состав: Span 80, холестерин, дицетилфосфат и ПЭГ-4000 в молярном соотношении 60:34:5:1. Эффективность включения цефотаксима составила $51,1 \pm 2,2\%$. Опытные препараты ниосом содержали сферические или овальные везикулы со средним размером частиц 288 ± 42 нм. Индекс полидисперсности 0,19; частицы на гистограмме VL1-H – VL2-H формировали одну субпопуляцию (рисунок 6).

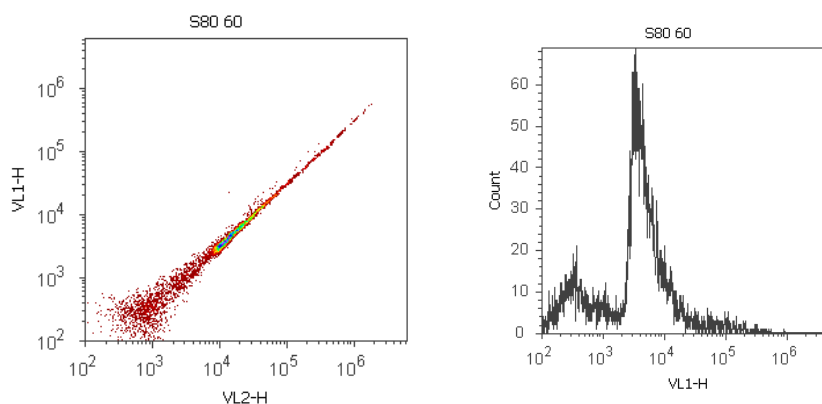


Рисунок 6 – Цитометрический анализ ниосомальных везикул в молярном соотношении 60:34:5:1 – Span 80, холестерин, дицетилфосфат и ПЭГ-4000 соответственно.

Эффективность включения с НПВ Span 80 оказалась невысокой, поэтому продолжили поиск оптимального состава для синтеза ниосомальных везикул. Для определения оптимального состава были использованы

рецептуры, включающие Span 60 (сорбитана моностеарат) и холестерин в молярном соотношении 40:55; Span 60, холестерин, дицетилфосфат - 40:54:5; Span 60, холестерин, дицетилфосфат и ПЭГ-4000 в молярном соотношении 40:54:5:1, 50:44:5:1, 60:34:5:1. Эффективность инкапсуляции цефотаксима в ниосомы с ПЭГ и Span 60 представлена в таблице 19.

Таблица 19 – Эффективность инкапсуляции цефотаксима в ниосомы различного состава с ПАВ Span 60 и ПЭГ-4000 ($M \pm m$)

№ п/п	Span 60, мол. %	Chol, мол. %	DCP, мол. %	ПЭГ-4000, мол. %	ЭВ, %
1	40	55	0	0	45,90±2,40
2	40	54	5	0	47,20±2,00
3	40	54	5	1	49,20±1,30
4	50	44	5	1	55,30±1,50*
5	60	34	5	1	63,70±1,20*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с фоновыми показателями

Наиболее результативным оказался состав: Span 60, холестерин, дицетилфосфат и ПЭГ-4000 в молярном соотношении 60:34:5:1. Эффективность включения цефотаксима составила 63,7±1,2%. Индекс полидисперсности 0,21; частицы на гистограмме VL1-Н – VL2-Н формировали одну субпопуляцию (рисунок 7).

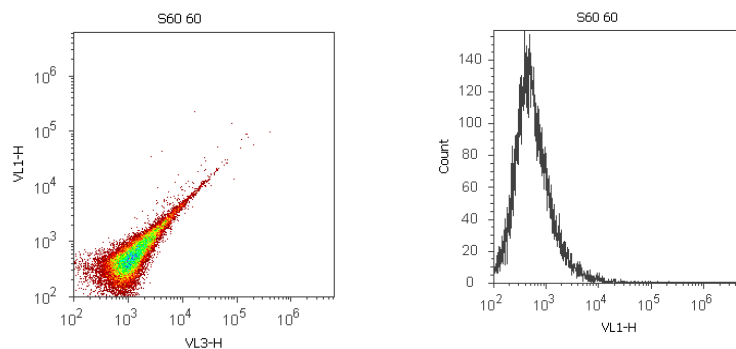
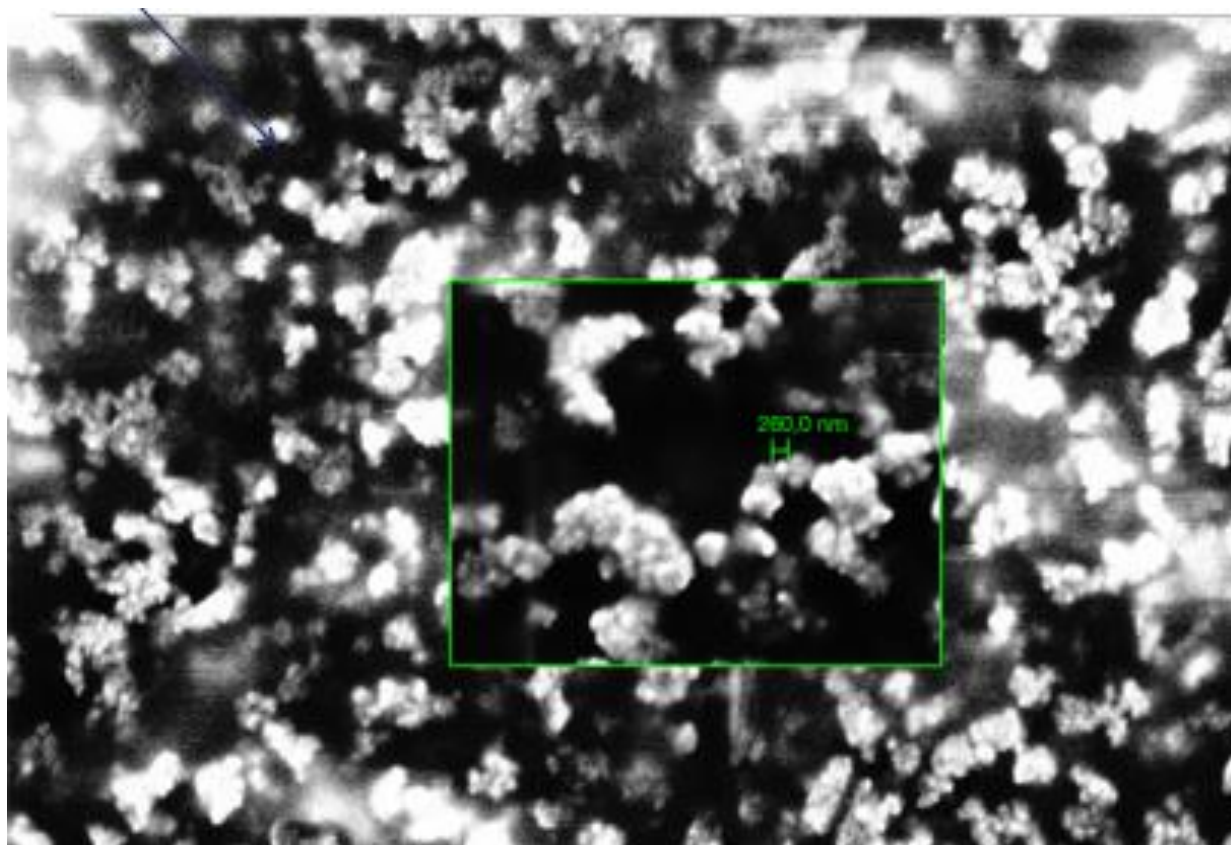


Рисунок 7 – Цитометрический анализ ниосомальных везикул в молярном соотношении 60:34:5:1 – Tween 60, холестерин, дицетилфосфат и ПЭГ-4000 соответственно.

Динамическое рассеяние света (DLS) – это метод исследования размеров коллоидных дисперсий, в котором суспензия частиц и молекул, находящихся в состоянии броуновского движения, освещается лазерным лучом. Возникающие при этом флуктуации интенсивности рассеянного света анализируются автокоррелятором, который строит автокорреляционную функцию сигнала, что позволяет определить коэффициенты диффузии, которые, в свою очередь, определяют размер частиц в составе ниосомальной дисперсии.

В приборах серии Zetasizer Nano используется технология бесконтактного обратного рассеяния, что позволяет производить измерение образцов со значительно большей концентрацией по сравнению с приборами, основанными на традиционном DLS методе.

Опытные препараты ниосом содержали сферические или овальные везикулы со средним размером частиц $280,0 \pm 6,0$ нм (рисунок 8).



1 μm

EHT = 7.85 kV Mag = 22.85 K X Signal A = SE1
WD = 5.0 mm Scan Speed = 15 Store resolution = 1024 * 768

Рисунок 8 – Микрофотография частиц готовой ниосомальной дисперсии состава Span 60 – холестерин – дицетилфосфат с включенным цефотаксимом, полученная на приборе EVO LS 10 (Carl Zeiss, NTS Германия)

Средний размер частиц дисперсий изучали методом лазерной дифракции. В работе было установлено, что среднее значение размера временных ассоциатов ниосом состава Span 60 – холестерин – дицетилфосфат с включенным цефотаксимом в исследуемых сериях препаратов составляет около 550 нм (рисунок 9), что согласуется с данными, полученными параллельно на приборе SALD-2300 (Shimadzu, США) с программным обеспечением WingSALDIv 3.0.4 (рисунок 10).

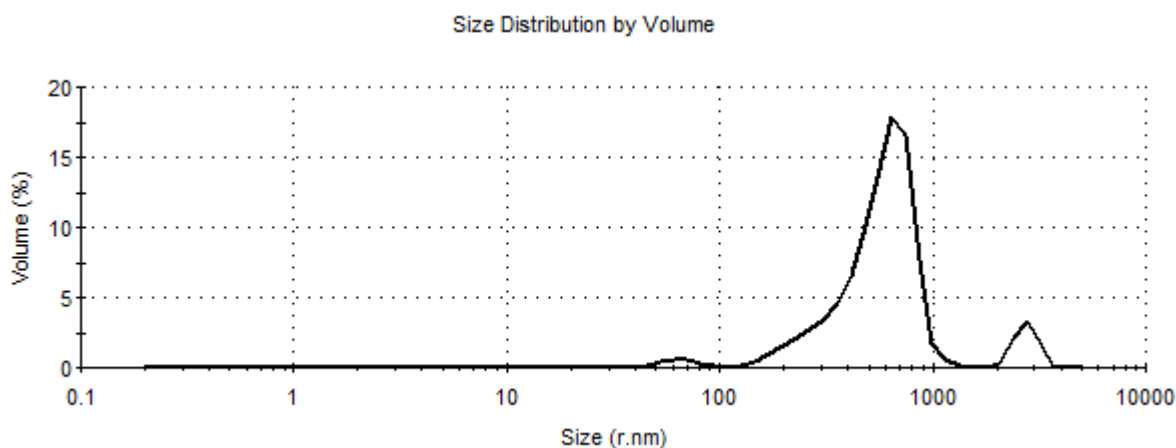


Рисунок 9 – Распределение по размеру частиц готовой ниосомальной дисперсии состава Span 60 – холестерин – дицетилфосфат с включенным цефотаксимом, полученное на приборе Zetasizer Nano (Malvern Instruments, США)

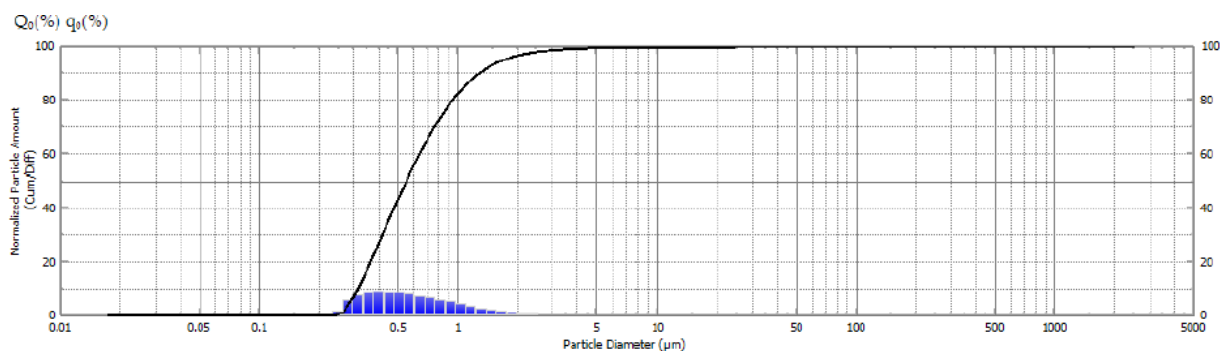


Рисунок 10 – Распределение по размеру частиц готовой ниосомальной дисперсии состава Span 60 – холестерин – дицетилфосфат с включенным цефотаксимом, полученное на приборе SALD-2300 (Shimadzu, США)

Наличие на диаграммах распределения частиц размером более 300 нм, вероятно, можно объяснить обратимым образованием непрочных ассоциатов ниосом в растворе, не влияющих на стабильность препарата. Образование непрочных ассоциатов в растворах, содержащих ниосомы, было подтверждено в ходе исследования образцов после предварительной фильтрации дисперсий через фильтр с размером пор 220 нм методом зондовой и электронной микроскопии.

Таким образом, разработанный способ позволил получить ниосомы содержащие униламеллярные сферические или овальные везикулы со средним размером $280,0 \pm 6,0$ нм, с содержанием Span 60, холестерина, дицетилфосфата и ПЭГ-4000 в соотношении 60:34:5:1, что позволило

достичь индекса полидисперсности в 0,21, что свидетельствовало о высокой степени гомогенности системы. Эффективность включения цефотаксима в ниосомы составила $63,7 \pm 1,2\%$.

2.2.1.2. Разработка способа получения ниосомальной формы гентамицина

Способ получения ниосомальной формы гентамицина (патент № 2805933) путем обращенно-фазовой отгонки, включал смешивание таких компонентов как: НПАВ, холестерин, дицетилфосфат и ПЭГ-2000 в различном молярном соотношении с 50 мл хлороформа и с 10 мл водной фазы, представляющей собой раствор гентамицина в 0,02 М растворе фосфатно-солевого буфера с концентрацией 10 мг/мл. Затем смесь подвергали воздействию ультразвукового дезинтегратора в течение 5 минут, при амплитуде 7,5 мкм, частоте 20 кГц, из полученной эмульсии отгоняли хлороформ на роторном испарителе в режиме: в течение 25 минут при давлении 0,175 Бар, температуре $(26 \pm 1)^\circ\text{C}$ и 150 оборотах в минуту, затем 30 минут при давлении 0,175 Бар, температуре $(55 \pm 1)^\circ\text{C}$, 200 оборотах в минуту, далее к смеси добавляли 20% первоначального объема водной фазы и продолжали отгонку в течение 45 минут при давлении 0,175 Бар, температуре $(26 \pm 1)^\circ\text{C}$, при 150 оборотах в минуту.

Для определения оптимального состава были использованы рецептуры, включающие Tween 60, холестерин в молярном соотношении 50:50; Tween 60, холестерин, дицетилфосфат - 50:45:5; Tween 60, холестерин, дицетилфосфат и ПЭГ-2000 в молярном соотношении 60:34:5:1; 50:44:5:1; 40:54:5:1. Эффективность инкапсуляции гентамицина в ниосомы с Tween 60 и ПЭГ-2000 представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Эффективность включения гентамицина в ниосомы с включением ПЭГ и НПАВ Tween 60

№ п/п	Tween 60, мол. %	Chol, мол. %	DCP, мол. %	ПЭГ-2000, мол. %	ЭВ, %
1	50	50	0	0	16,9±1,8
2	50	45	5	0	18,2±2,2
3	60	34	5	1	19,8±2,0
4	50	44	5	1	20,9±2,6
5	40	54	5	1	15,5±1,3

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с фоновыми показателями

Наиболее результативным оказался состав: Tween 60, холестерин, дицетилфосфат и ПЭГ-2000 в молярном соотношении 50:44:5:1, эффективность включения гентамицина составила 20,9±2,6%. Средний размер частиц 270,3±56,2 нм.

Эффективность включения с НПАВ Tween 60 оказалась низкой, поэтому продолжили поиск оптимального состава для синтеза ниосомальных везикул. Следующие рецептуры включали Span 80 и холестерин в молярном соотношении 50:50; Span 80, холестерин и дицетилфосфат 50:45:5; Span 80, холестерин, дицетилфосфат и ПЭГ-2000 в молярном соотношении 40:54:5:1; 50:44:5:1; 60:34:5:1. Эффективность инкапсуляции гентамицина в ниосомы с ПЭГ и Span 80 представлена в таблице 21.

Таблица 21 - Эффективность инкапсуляции гентамицина в ниосомы с включением ПЭГ и НПАВ Span 80

№ п/п	Span 80, мол. %	Chol, мол. %	DCP, мол. %	ПЭГ-2000, мол. %	ЭВ, %
1	50	50	0	0	38,5±2,2
2	50	45	5	0	40,8±2,7
3	60	34	5	1	42,5±3,0
4	50	44	5	1	48,7±1,4*
5	40	54	5	1	26,5±2,2*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с фоновыми показателями

При использовании Span 80 (сорбитана моноолеата), холестерина, дицетилфосфата и ПЭГ-2000 в молярном соотношении 50:44:5:1; максимальная эффективность включения гентамицина составила $48,7 \pm 1,4\%$. Средний размер частиц $296,4 \pm 62,0$ нм.

Эффективность включения с НПАВ Span 80 оказалась невысокой, поэтому продолжили поиск оптимального состава для синтеза ниосомальных везикул. Для определения оптимального состава были использованы рецептуры, включающие Span 60 (сорбитана моностеарат) и холестерин в молярном соотношении 50:50; Span 60, холестерин, дицетилфосфат - 50:45:5; Span 60, холестерин, дицетилфосфат и ПЭГ-4000 в молярном соотношении 40:54:5:1, 50:44:5:1, 60:34:5:1. Эффективность инкапсуляции гентамицина в ниосомы с ПАВ Span 60 и ПЭГ-2000 представлена в таблице 22.

Таблица 22 - Эффективность инкапсуляции гентамицина в ниосомы с включением ПЭГ и НПАВ Span 60

№ п/п	Span 60, мол.%	Chol, мол.%	DCP, мол.%	ПЭГ-2000, мол.%	ЭВ, %
1	50	50	0	0	$49,1 \pm 3,2$
2	50	45	5	0	$65,0 \pm 4,5^*$
3	60	34	5	1	$58,3 \pm 2,9^*$
4	50	44	5	1	$67,8 \pm 1,1^*$
5	40	54	5	1	$48,2 \pm 2,9$

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с фоновыми показателями

В результате анализа работы, наиболее оптимальным оказался состав: Span 60, холестерин, дицетилфосфат и ПЭГ-2000 в соотношении 50:44:5:1. Опытные препараты ниосом содержали униламеллярные сферические или овальные везикулы, средний размер $263,4 \pm 21,2$ нм. Эффективность включения гентамицина в ниосомы составила $67,8 \pm 1,4\%$. Индекс полидисперсности 0,21; частицы формировали одну субпопуляцию.

2.2.1.3. Апробирование способа получения ниосомальной формы офлоксацина

Имеющийся способ получения ниосомальной формы офлоксацина (патент № 2583135) путем обращенно-фазовой отгонки, включал смешивание таких компонентов как: НПАВ, холестерин, дицетилфосфат и ПЭГ-4000/ПЭГ-115 в различном молярном соотношении с хлороформенным раствором и с водной фазой, содержащей офлоксацин, в соотношении 5:1 по объему, эмульгировали с помощью ультразвукового дезинтегратора в течение 5 мин (амплитуда 7,5 мкм, 20 кГц).

Нами проведены исследования различных рецептов ниосомальной формы офлоксацина. Эффективность инкапсуляции офлоксацина в ниосомы различного состава с НПАВ Span 60 и ПЭГ-115 представлена в таблице 23.

Таблица 23 - Эффективность инкапсуляции офлоксацина в ниосомы с НПАВ Span 60 и ПЭГ-115 (M±m)

№ п/п	Span 60, мол. %	Chol, мол. %	DCP, мол. %	ПЭГ-115, мол. %	ЭВ, %
1	7	4	0	0	50,20±3,30
2	7	4	1	0	55,80±3,50
3	7	4	1	0,2	73,20±4,40*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с фоновыми показателями

Эффективность инкапсуляции офлоксацина в ниосомы с ПАВ Span 60 и ПЭГ-4000 представлена в таблице 24.

Таблица 24 - Эффективность инкапсуляции офлоксацина в ниосомы с НПАВ Span 60 и ПЭГ-4000 (M±m)

№ п/п	Span 60, мол. %	Chol, мол. %	DCP, мол. %	ПЭГ-4000	ЭВ, %
1	60	50	0	0	47,70±2,30
2	55	47	5	0	51,40±3,10

3	45	37	5	1	65,80±4,00*
4	35	27	5	1	76,10±1,70*
5	25	17	5	1	63,40±3,80*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с фоновыми показателями

С помощью сканирующей зондовой микроскопии установлено, что среднее значение размера ниосомальных везикул составляло $210 \pm 12,3$ нм, а состав ниосом, содержащий ПЭГ – $250 \pm 19,2$ нм (рисунки 11, 12). Следовательно, включение в состав ПЭГ приводит к незначительному увеличению среднего размера частиц дисперсии по сравнению с препаратами, не содержащими ПЭГ; при этом среднее значение индекса полидисперсности препарата снижается с 0,24 до 0,19, что свидетельствует о некотором повышении гомогенности дисперсий.

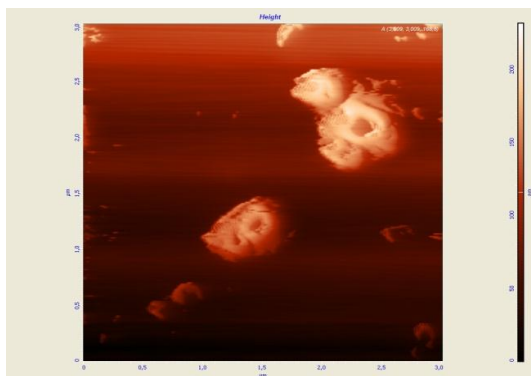


Рисунок 11 - Изображение образца препарата ниосом состава Span60-Chol-PEG-DCP (площадь фрагмента 3×3 мкм, размер зонда 10 нм)

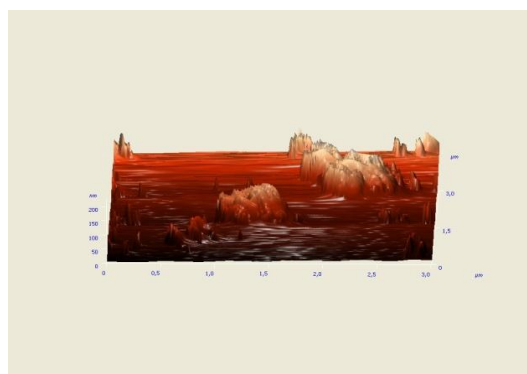


Рисунок 12 - 3D-модель образца препарата ниосом состава Span60-Chol-PEG-DCP (площадь фрагмента 3×3 мкм, размер зонда 10 нм)

Учитывая, что основная часть инкапсулированного гидрофобного офлоксацина, вероятно, локализована в мембране везикул, повышение эффективности включения можно объяснить тем, что полиэтиленгликоль в составе ниосомальной дисперсии формировал на поверхности везикул дополнительный гидрофильный слой, увеличивая при этом толщину мембраны ниосом. Повышению эффективности включения антибактериального препарата также способствовало увеличение среднего

размера частиц ПЭГ-содержащих препаратов по сравнению с несодержащими от 220 до 250 нм.

Таким образом, апробирование получения ниосомальной формы офлоксацина позволило использовать изображение образца препарата ниосом состава Span60-Chol-PEG-DCP для подтверждения размера и формы ниосомальных везикул, установлено что ниосомы содержали униламеллярные сферические или овальные везикулы, размером $250,0 \pm 19,2$ нм. Эффективность включения антибактериального препарата в ниосомы составила $76,1 \pm 1,7\%$, Индекс полидисперсности препаратов равнялся 0,19.

Результаты наших исследований по разработке способов получения ниосомальных форм антибактериальных препаратов согласуются с данными Д. А. Ковалева, С. В. Писаренко и др., (2012), А. Н. Куличенко, М. Е. Михайловой и др., (2014), Е. И. Дискаевой, О. В. Вечера и др., (2020), А. К. Srivastav, P. Das (2014), С. В. Fox, J. Kim et al., (2015), N. Ruwizhi, B. A. Aderibigbe (2020), H. S. Rahman, H. H. Othman et al., (2020), D. Han, Q. Chen et al., (2020), M. Mansouri, N. Khayam et al., (2021).

2.2.2. Определение скорости высвобождения действующих веществ из ниосом *in vitro*, подтверждающая изменения в фармакокинетики антибактериальных препаратов

Для определения скорости высвобождения антибактериальных препаратов из ниосом *in vitro* 1 мл очищенной ниосомальной дисперсии с инкапсулированным антибактериальным препаратом помещали в диализный мешок (10-14 кДа, ширина 10 мм), который в свою очередь, переносили в химический стакан, содержащий 100 мл 0,01 М фосфатно-солевого буфера (pH=7,2-7,4). Раствор с погруженным диализным мешком перемешивали на магнитной мешалке при (37 ± 1) оС. Образцы раствора отбирали через один, два, четыре, шесть, двадцать четыре часа. Анализируемый раствор перед

анализом разбавляли в десять раз раствором 0,02 М раствора ацетата аммония (pH=4,7) и фильтровали через PVDF фильтр с размером пор 0,2 мкм. Концентрацию антибактериальных препаратов определяли методом обращенно-фазной ВЭЖХ в изократическом режиме элюирования (патент на изобретение РФ № 2754850 от 20.07.2020 г.). Динамику высвобождения лекарственного вещества коррелировали с уменьшением эффективности включения препарата в ниосомы. В ходе анализа использовали хроматографическую колонку C18 250×3 мм, размер частиц 5 мкм. Подвижная фаза – смесь 0,02 М раствора ацетата аммония (pH=4,7) с ацетонитрилом в соотношении 90:10. Детекцию осуществляли ультрафиолетовым детектором при длине волны 252 нм. Объем вводимой пробы 10 мкл. Определение скорости высвобождения антибактериальных препаратов из ниосомальных везикул *in vitro* представлена в таблице 25.

Таблица 25 – Определение скорости высвобождения антибактериальных препаратов из ниосомальных везикул *in vitro*

Показатели	Время диализа против фосфатного буфера, ч							
	0	1	2,5	4	5	10	15	24
Эффективность включения, %	Состав ниосом Span 60-CH-ПЭГ-DSP-цефотаксим							
	63,70±1,20	61,00±1,90	60,50±2,20	27,22±1,36*	25,08±1,25	21,64±1,08	19,90±1,00*	15,50±0,80*
	Состав ниосом Span 60-CH-ПЭГ-DSP-офлоксацин							
	76,10±1,70	72,80±3,20	68,10±3,40*	55,5±2,78*	46,40±2,30*	28,00±1,40*	14,40±0,70*	8,60±0,50*
	Состав ниосом Span 60-CH-ПЭГ-DSP-гентамицин							
	67,80±1,10	63,50±3,20	50,00±2,80*	21,30±1,07*	20,16±1,01	15,50±1,00*	12,60±0,80*	10,70±0,60*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с фоновыми показателями

Согласно полученным данным высвобождение действующих веществ из ниосомальных частиц происходит неравномерно. Высвобождение цефотаксима из ниосом наиболее интенсивно происходило в первые 4 часа. В этот период наблюдалось снижение исходного количества

инкапсулированного антибиотика на 60-70%. Спустя 24 часа диализа ниосомы сохраняли 20-24% действующего вещества от исходного количества. Кроме того, скорость высвобождения цефотаксима в раствор уменьшалась с увеличением доли холестерина относительно Span 60. Наиболее интенсивно в указанных условиях процесс протекает первые 5 часов для офлоксацина, в этот период происходит высвобождение порядка 60-65% от исходного количества инкапсулированного антибактериального препарата. Спустя 24 часа диализа ниосомы сохраняли 10-12% от исходного количества инкапсулята. Высвобождение гентамицина из ниосомальных везикул наиболее интенсивно происходило в первые 4 часа. В этот период фиксировалось высвобождение 70-75% от исходного количества инкапсулированного антибиотика. Спустя 24 часа диализа ниосомы сохраняли 12-16% от исходного количества инкапсулята.

Таким образом, интенсивное высвобождение антибактериальных препаратов из ниосомальных везикул *in vitro* регистрировалось в первые 4-5 часов диализа, а через 24 часа исследования наблюдалось снижение высвобождения препаратов до 10-15%.

Результаты наших исследований по определению скорости высвобождения антибактериальных препаратов из ниосом *in vitro* согласуются с данными Д. А. Ковалева, С. В. Писаренко и др. (2012), А. Н. Куличенко, М. Е. Михайловой и др. (2014), Е. И. Дискаевой, И. А. Базикова и др., (2018), J. Satish, A. S. Amusa, P. Gopalakrishna (2012), C. B. Fox, J. Kim et al. (2015), H. S. Rahman, H. H. Othman et al. (2020), D. Han, Q. Chen et al. (2020), M. Mansouri, N. Khayam et al. (2021),

2.2.3. Изучение стабильности ниосомальных форм антибактериальных препаратов в процессе хранения

В процессе хранения стабильность везикул может претерпевать некоторые изменения, за счет частичной деструкции частиц ниосомальных форм, соответственно – снижаться эффективность включения антибактериальных препаратов.

2.2.3.1. Изучение стабильности ниосомальной формы цефотаксима

Исходная эффективность включения цефотаксима в готовых препаратах, содержащих ниосомы на основе Span 60, составила $63,70 \pm 1,20$ %. Полученные в опыте данные позволяют сделать вывод, что эффективность включения цефотаксима в исследованных модельных препаратах в течение 30 сут. хранения при температуре 4 ± 2 °C изменяется незначительно. Стабильность ниосомальной формы цефотаксима при хранении представлена в таблице 26.

Таблица 26 – Стабильность ниосомальной формы цефотаксима при хранении

№ п/п	Срок хранения, дни	Средний размер, нм		Эффективность включения, %	
		4±2 °C	22±2 °C	4±2 °C	22±2 °C
1	0	274,50±5,50	274,50±5,90	63,70±1,20	63,70±1,20
2	15	280,00±5,90	282,20±6,80	63,00±2,20	60,20±3,50
3	30	282,10±6,20	285,50±7,20	62,80±2,90	58,10±3,30
4	45	283,30±6,50	287,70±7,60	60,50±3,30	56,60±3,00*
5	60	284,00±6,80	288,00±8,80	59,70±3,60	52,30±2,60*
6	75	284,50±7,10	290,80±8,90	59,20±2,50	50,00±3,00*
7	90	286,10±7,60	293,20±10,30	58,40±3,00*	48,10±2,40*
8	105	286,80±7,40	294,90±10,90	56,60±2,80*	46,30±2,90*
9	120	287,00±7,70	295,40±11,50	55,30±2,20*	45,50±2,70*
10	135	290,20±8,00	300,00±12,20*	53,80±3,30*	43,70±3,00*
11	150	292,00±8,30	303,30±14,90*	51,70±4,10*	43,10±2,50*
12	165	293,10±8,70*	306,20±15,50*	51,40±2,70*	42,80±2,00*
13	180	295,20±8,80*	310,60±16,80*	50,90±2,50*	41,30±1,90*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с фоновыми показателями

По истечении 6 месяцев времени хранения при температуре $4 \pm 2^\circ\text{C}$ отмечалась стабильность ниосомальных форм, что позволяло сохранить до 80% инкапсулированного в них цефотаксима относительно исходного значения. Установлено, что при хранении при температуре ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) ниосомы могут терять до 35% включенного в ниосомы цефотаксима в течение 6 месяцев, при незначительном изменении средних размеров частиц (до 12%).

2.2.3.2. Изучение стабильности ниосомальной формы офлоксацина

Исходная эффективность включения офлоксацина в ниосомальную форму, содержащую ниосомы на основе Span 60, составила $76,1 \pm 4,6\%$. Стабильность ниосомальной формы офлоксацина при хранении представлена в таблице 27.

Таблица 27 – Стабильность ниосомальной формы офлоксацина при хранении

№ п/п	Срок хранения, дни	Средний размер, нм		Эффективность включения, %	
		$4 \pm 2^\circ\text{C}$	$22 \pm 2^\circ\text{C}$	$4 \pm 2^\circ\text{C}$	$22 \pm 2^\circ\text{C}$
1	0	$245,00 \pm 4,80$	$245,00 \pm 5,00$	$76,10 \pm 4,60$	$76,10 \pm 4,40$
2	15	$250,50 \pm 5,10$	$260,20 \pm 18,30$	$75,80 \pm 3,80$	$72,90 \pm 4,00$
3	30	$250,90 \pm 5,40$	$260,50 \pm 19,00$	$73,60 \pm 4,40$	$68,80 \pm 4,13$
4	45	$251,20 \pm 5,60$	$260,60 \pm 18,10$	$72,30 \pm 3,80$	$63,20 \pm 3,48^*$
5	60	$251,50 \pm 6,00$	$260,80 \pm 20,90$	$70,40 \pm 3,52$	$60,60 \pm 3,60^*$
6	75	$250,40 \pm 6,30$	$260,90 \pm 18,40$	$69,95 \pm 3,85$	$54,30 \pm 3,30^*$
7	90	$260,30 \pm 6,60$	$270,00 \pm 16,10$	$68,67 \pm 3,43$	$53,80 \pm 2,50^*$
8	105	$261,10 \pm 6,80$	$277,50 \pm 13,90^*$	$67,21 \pm 4,03$	$52,70 \pm 3,20^*$
9	120	$261,80 \pm 7,20$	$284,20 \pm 14,50^*$	$67,00 \pm 3,35$	$52,50 \pm 3,00^*$
10	135	$262,50 \pm 7,30$	$291,60 \pm 17,70^*$	$66,80 \pm 4,00^*$	$52,00 \pm 2,80^*$
11	150	$262,60 \pm 7,50$	$292,00 \pm 15,00^*$	$66,17 \pm 3,97^*$	$51,40 \pm 5,00^*$
12	165	$262,80 \pm 7,70$	$300,30 \pm 18,20^*$	$65,92 \pm 4,00^*$	$51,90 \pm 3,10^*$
13	180	$263,40 \pm 8,00^*$	$307,70 \pm 16,40^*$	$65,10 \pm 3,25^*$	$50,50 \pm 2,50^*$

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с фоновыми показателями

Во время хранения ниосомальной формы офлоксацина при температуре $4 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 6 месяцев отмечалось незначительное увеличение размеров ниосомальных везикул (до 7,0%) и сохранение до 85,6% инкапсулированного в ниосомы офлоксацина относительно исходного значения. Хранение при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$ сопровождается потерей ниосомами до 33% включенного вещества в течение 6 месяцев при незначительном изменении размеров частиц (до 20%). Учитывая этот факт, был сделан вывод о том, что предпочтительным является кратковременное хранение ниосомальной формы офлоксацина при температуре $4 \pm 2^\circ\text{C}$.

2.2.3.3. Изучение стабильности ниосомальной формы гентамицина

Исходная эффективность включения гентамицина в ниосомальную форму, содержащую ниосомы на основе Span 60, составила $67,8 \pm 1,1\%$. Стабильность ниосомальной формы гентамицина при хранении представлена в таблице 28.

Таблица 28 – Стабильность ниосомальной формы гентамицина при хранении

№ п/п	Срок хранения, дни	Средний размер, нм		Эффективность включения, %	
		$4 \pm 2^\circ\text{C}$	$22 \pm 2^\circ\text{C}$	$4 \pm 2^\circ\text{C}$	$22 \pm 2^\circ\text{C}$
1	0	$255,80 \pm 8,00$	$255,80 \pm 8,80$	$67,80 \pm 1,10$	$67,80 \pm 1,10$
2	15	$263,40 \pm 8,60$	$270,20 \pm 14,20$	$67,20 \pm 2,90$	$62,00 \pm 3,70$
3	30	$281,80 \pm 15,20$	$285,30 \pm 16,10$	$66,60 \pm 4,00$	$58,40 \pm 3,00^*$
4	45	$283,30 \pm 17,00$	$286,60 \pm 14,80$	$65,90 \pm 3,30$	$55,70 \pm 3,30^*$
5	60	$283,60 \pm 16,20$	$288,70 \pm 17,40$	$64,60 \pm 3,70$	$51,90 \pm 2,60^*$
6	75	$284,00 \pm 14,60$	$290,40 \pm 16,70^*$	$64,00 \pm 3,20$	$47,00 \pm 2,40^*$
7	90	$285,90 \pm 16,80$	$292,70 \pm 17,90^*$	$63,30 \pm 3,90$	$44,90 \pm 2,20^*$
8	105	$286,20 \pm 15,50$	$294,50 \pm 15,00^*$	$61,50 \pm 3,50^*$	$40,60 \pm 2,00^*$
9	120	$287,70 \pm 14,40$	$298,10 \pm 17,70^*$	$58,80 \pm 2,90^*$	$38,80 \pm 2,30^*$

10	135	288,30±17,30	302,00±18,00*	55,20±3,00*	36,00±1,80*
11	150	290,00±16,80*	305,40±18,10*	54,60±2,70*	33,70±2,00*
12	165	290,90±15,60*	308,80±15,50*	54,00±3,20*	31,50±1,60*
13	180	291,50±14,30*	315,60±19,00*	52,80±2,80*	29,60±1,50*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с фоновыми показателями

У ниосомальной формы гентамицина при температуре $4\pm 2^\circ\text{C}$ в течение 6 месяцев отмечалось незначительное увеличение размеров ниосомальных везикул (до 12,0%) и сохранение до 78,0% инкапсулированного в ниосомы гентамицина относительно исходного значения.

Таким образом, предпочтительным является хранение ниосомальных форм антибактериальных препаратов при температуре $4\pm 2^\circ\text{C}$ в течение 6 месяцев. Следует отметить, что динамика изменения показателей качества ниосомальных дисперсий в большой степени зависит от природы включаемой в ниосомы субстанции. В частности, скорость высвобождения из ниосом высокомолекулярных биологически активных веществ (например белков, нуклеиновых кислот) и гидрофобных соединений при хранении, как правило, значительно меньше по сравнению с гидрофильными и низкомолекулярными веществами.

Результаты наших исследований по изучению стабильности ниосомальных форм антибактериальных препаратов в процессе хранения согласуются с данными Д. А. Ковалева, С. В. Писаренко и др., (2012), И. А. Базикова, В. А. Аксененко и др., (2012), М. Е. Михайловой, Д. А. Ковалева и др., (2015), М. В. Дмитриевой, Т. А. Тимофеевой и др., (2018), С. В. Fox, J. Kim et al., (2015), М. Gharbavi et al., (2018), D. Han, Q. Chen et al., (2020), М. Mansouri, N. Khayam et al., (2021).

2.2.4. Токсикологическая оценка ниосомальных форм антибактериальных препаратов

2.2.4.1. Определение острой токсичности ниосомальных форм антибактериальных препаратов

Для определения острой токсичности **ниосомальной формы цефотаксима** были проведены опыты на лабораторных животных (крысах и мышях). Подбирали животных в группы по пять самцов и пять самок с идентичной массой тела, которая составляла 200-220 г у крыс и 18-22 г у мышей. Свободную или ниосомальную форму цефотаксима вводили однократно внутривентрикулярно при помощи зонда, животным контрольных групп вводили соответствующие объемы физиологического раствора. Лабораторные животные содержались на стандартном рационе. В течение двух недель проводилось изучение данных показателей: качество шерстного покрова, цвет видимых слизистых оболочек, обращение к корму и воде, подвижность, изменения массы тела, ритма и частоты дыхательных движений, количества сердечных сокращений, оценивали тяжесть и характер возможной интоксикации, ее обратимость, фиксировали сроки гибели. Параметры острой токсичности (рисунки 13, 14) ниосомальной формы цефотаксима представлены в таблице 29, 30, 31.

Таблица 29 – Изучение острой токсичности ниосомальной формы цефотаксима

№ группы	Доза препарата, мг/кг	Количество животных	Пало животных	Выжило животных	Летальность, %	Пробиты
Белые мыши						
1	5000	10	0	10	0	3,04
2	6000	10	3	7	30,0	4,48
3	7000	10	5	5	50,0	5,00
4	8000	10	7	3	70,0	5,52
5	9000	10	10	0	100,0	6,96
Белые крысы						
1	5000	10	0	10	0	3,04
2	6000	10	1	9	10,0	3,72

3	7000	10	2	8	20,0	4,16
4	8000	10	6	4	50,0	5,25
5	9000	10	10	0	100,0	6,96

Таблица 30 – Параметры острой токсичности при введении мышам
ниосомальной формы цефотаксима

LD ₀	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₁₀₀	SLD ₅₀
5000,00	5666,67	7000,00	8333,33	9000,00	53,33

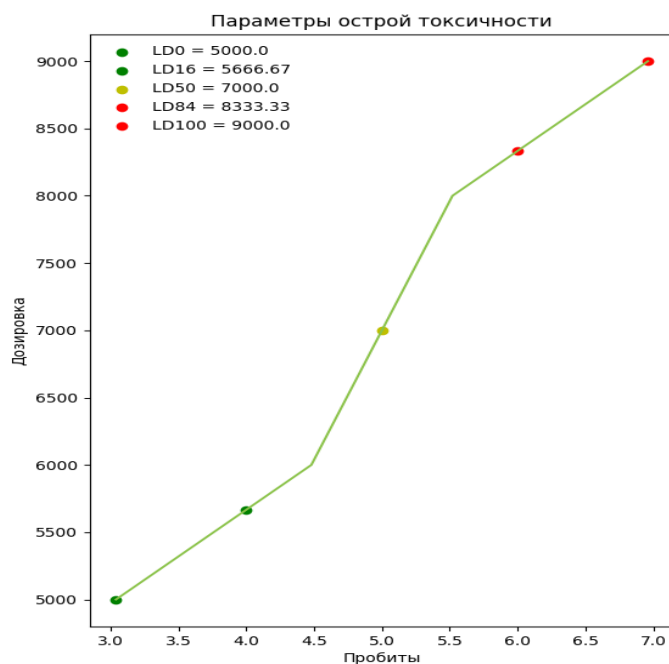


Рисунок 13 – Данные по острой токсичности мышей при введении
ниосомальной формы цефотаксима

Таблица 31 – Параметры острой токсичности при введении крысам
ниосомальной формы цефотаксима

LD ₀	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₁₀₀	SLD ₅₀
5000,00	6636,36	7600,00	8438,60	9000,00	36,05

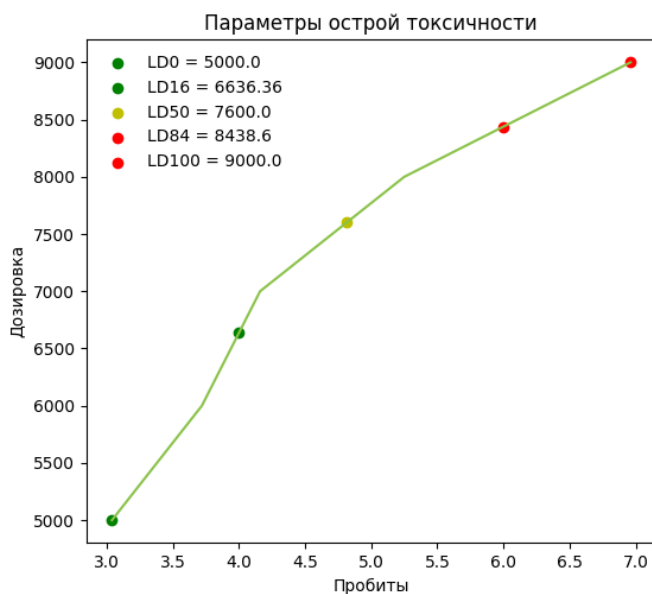


Рисунок 14 – Данные по острой токсичности крыс при введении ниосомальной формы цефотаксима

Регистрировали изменения массы тела лабораторных животных перед введением ниосомального цефотаксима, через определенные промежутки после применения препарата, которые представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Изменения массы тела лабораторных животных при изучении острой токсичности ниосомальной формы цефотаксима при внутрижелудочном введении

№ группы	Масса тела животных на сутки после введения ниосомальной формы цефотаксима						
	До введения	1	3	5	7	10	15
Белые мыши							
Контроль	18,80±1,13	19,40±0,97	20,00±1,00	22,60±1,40	25,00±1,25	28,10±1,41	32,00±1,60
1	19,00±0,95	19,70±1,20	20,10±1,21	22,40±1,12	25,60±1,54	27,90±1,70	32,30±1,94
2	19,50±1,17	20,40±1,22	20,90±1,10	22,00±1,32	24,80±1,50	26,70±1,30	31,50±1,60
3	18,40±0,92	19,10±1,15	19,80±1,20	21,20±1,27	23,40±1,17	25,80±1,30	30,90±1,55
4	19,80±0,99	20,10±1,20	20,40±1,22	21,20±1,10	22,30±1,34	24,90±1,49	26,70±1,60
5	20,20±1,01	20,20±1,210	–	–	–	–	–
Белые крысы							
Контроль	191,70±9,50	192,30±11,50	195,60±9,80	199,00±11,90	207,30±12,40	211,90±10,60	215,40±10,80
1	189,50±11,40	190,40±9,50	194,10±9,71	198,50±9,93	205,70±10,30	210,20±12,60	218,20±13,10
2	192,30±9,62	193,90±11,60	196,20±9,81	199,70±11,90	204,20±12,25	208,00±10,40	211,10±12,70
3	194,00±11,60	195,70±9,80	198,40±9,92	201,00±10,10	203,10±10,12	206,70±10,34	209,00±10,50
4	190,90±9,55	191,60±11,50	193,50±11,60	195,90±11,75	197,70±11,80	201,50±12,10	205,60±10,30
5	196,60±9,85	197,30±11,80	–	–	–	–	–

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с показателями группы контроля

Изменения физиологических показателей лабораторных животных при изучении острой токсичности ниосомальной формы цефотаксима представлены в таблице 33.

Характерными признаками отравления у лабораторных животных были сонливость, нарушение дыхания, наблюдалось тахипноэ, а также тахикардия. Летальный исход констатировали в течение первых суток с момента введения ниосомальной формы цефотаксима в высоких дозах.

LD₅₀ при внутрижелудочном введении ниосомального цефотаксима для мышей и крыс составил 7000±53,33 и 7600±36,05 мг/кг соответственно. В контрольной группе физиологическое состояние лабораторных животных во время опыта находилось в пределах нормы, интоксикации и гибели животных не наблюдалось.

Таблица 33 – Изменения физиологических показателей лабораторных животных при изучении острой токсичности ниосомальной формы цефотаксима

№ группы	Температура тела (°C) животных на сутки после введения ниосомальной формы цефотаксима						
	До введения	1	3	5	7	10	15
Белые мыши							
Контроль	38,80±0,150	38,90±0,23	38,70±0,10	38,80±0,14	38,60±0,17	38,70±0,12	38,80±0,16
1	39,00±0,31	39,20±0,24	39,00±0,11	39,10±0,17	39,10±0,15	39,00±0,17	39,00±0,35
2	38,90±0,25	39,20±0,21	38,90±0,20	38,80±0,24	38,90±0,28	38,70±0,14	38,90±0,13
3	38,80±0,18	39,30±0,16	38,80±0,12	38,90±0,14	38,90±0,11	38,70±0,19	38,80±0,12
4	38,60±0,11	38,90±0,28	38,70±0,16	38,80±0,16	38,70±0,18	38,80±0,14	38,60±0,12
5	38,70±0,17	38,90±0,19	–	–	–	–	–
Белые крысы							
Контроль	37,60±0,16	37,70±0,14	37,50±0,18	37,60±0,21	37,60±0,17	37,50±0,23	37,50±0,27
1	37,30±0,19	37,60±0,22	37,40±0,15	37,50±0,35	37,40±0,22	37,50±0,14	37,30±0,17
2	37,50±0,23	37,80±0,2	37,70±0,16	37,60±0,19	37,70±0,26	37,60±0,21	37,50±0,18
3	37,50±0,21	37,70±0,16	37,60±0,11	37,70±0,23	37,60±0,2	37,50±0,25	37,60±0,15
4	37,80±0,38	38,00±0,45	37,90±0,34	37,70±0,36	37,80±0,34	37,80±0,12	37,70±0,11
5	37,70±0,32	37,90±0,26	–	–	–	–	–
№ группы	Частота дыхательных движений (в минуту) животных на сутки после введения ниосомальной формы цефотаксима						
	До введения	1	3	5	7	10	15
Белые мыши							
Контроль	188,80±9,40	189,10±11,10	189,30±10,50	189,00±11,50	188,90±9,20	188,60±9,20	189,80±10,60
1	186,50±11,20	192,40±10,40	188,80±11,00	189,60±10,00	190,20±9,90	191,00±9,70	187,30±10,00

2	184,60±9,20	189,90±9,80	187,20±10,10	185,00±10,30	188,10±9,60	186,20±10,80	187,00±9,80
3	183,50±11,00	188,70±10,00	185,50±10,60	187,80±10,90	186,20±9,30	184,30±11,00	185,90±10,40
4	187,90±11,30	192,60±11,20	189,80±10,40	190,20±10,40	191,40±9,00	192,40±9,70	190,10±11,10
5	186,70±9,30	231,00±13,90*	–	–	–	–	–
Белые крысы							
Контроль	92,30±5,50	91,30±5,00	91,70±4,70	92,50±4,40	91,50±5,10	92,90±5,30	91,20±4,60
1	90,60±4,50	94,40±4,20	92,50±5,70	93,80±5,10	91,80±5,00	92,60±4,00	93,20±5,00
2	91,80±4,60	93,50±4,90	92,50±4,90	93,00±5,80	92,40±4,40	93,10±4,90	92,80±4,30
3	92,00±5,20	95,10±5,00	93,70±5,50	94,00±4,50	93,20±5,20	92,90±5,70	93,40±5,10
4	91,50±5,40	94,80±4,30	92,60±4,20	93,40±5,30	92,90±4,80	93,30±5,20	92,30±5,20
5	90,90±4,50	143,70±8,60*	-	-	-	-	-

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с показателями группы контроля

Ниосомальная форма цефотаксима в соответствии с классификацией согласно ГОСТ 12.1.007–76 по средней смертельной дозе при введении в желудок белым мышам и крысам относится к 4 классу опасности: вещества малоопасные.

Для определения острой токсичности **ниосомальной формы гентамицина** были проведены опыты на 2 видах лабораторных животных – крысах и мышах. Подбор в группы (5 самцов и 5 самок) проводили произвольно, используя в качестве критерия массу тела, которая составляла 200–220 г у крыс и 18–22 г у мышей. Свободную или ниосомальную форму гентамицина вводили однократно внутривентрикулярно при помощи зонда. Крысы и мыши контрольных групп получали аналогичные объемы физиологического раствора.

Лабораторные животные содержались на обычном рационе. В течение двух недель проводилось изучение данных показателей: качество шерстного покрова, цвет видимых слизистых оболочек, обращение к корму и воде, подвижность, изменения массы тела, ритма и частоты дыхательных движений, количества сердечных сокращений, оценивали тяжесть и характер возможной интоксикации, ее обратимость, фиксировали сроки гибели. Параметры острой токсичности (рисунки 15, 16) ниосомальной формы цефотаксима представлены в таблице 34, 35, 36.

Таблица 34 – Изучение острой токсичности ниосомальной формы гентамицина

№ группы	Доза препарата, мг/кг	Количество животных, голов	Пало животных, голов	Выжило животных, голов	Летальность, %	Пробиты
Белые мыши						
1	4500	10	0	10	0,00	3,04
2	5000	10	2	8	20,00	4,16
3	5500	10	4	6	40,00	4,75
4	6000	10	8	2	80,0	5,84
5	6500	10	10	0	100,0	6,96
Белые крысы						
1	4500	10	0	10	0	3,04
2	5000	10	1	9	10,0	3,72
3	5500	10	3	7	30,0	4,48
4	6000	10	6	4	60,0	5,25
5	6500	10	10	0	100,0	6,96

Таблица 35 – Параметры острой токсичности при введении мышам ниосомальной формы гентамицина

LD ₀	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₁₀₀	SLD ₅₀
4500,00	4928,57	5550,00	6071,43	6500,00	22,86

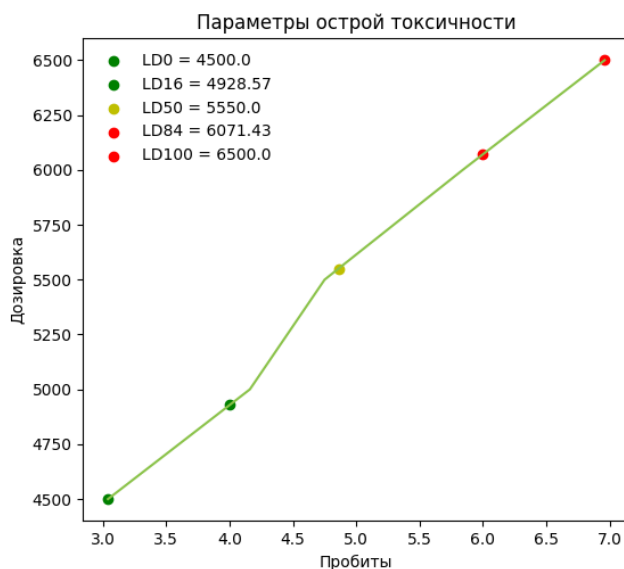


Рисунок 15 – Данные по острой токсичности мышей при введении ниосомальной формы гентамицина

Таблица 36 – Параметры острой токсичности при введении крысам ниосомальной формы гентамицина

LD ₀	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₁₀₀	SLD ₅₀
4500,00	5184,21	5750,00	6219,30	6500,00	20,70

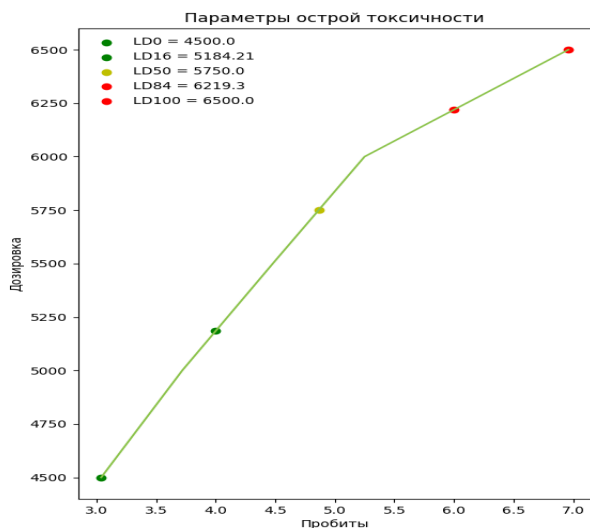


Рисунок 16 – Данные по острой токсичности крыс при введении ниосомальной формы гентамицина

Регистрировали изменения массы тела лабораторных животных перед введением ниосомального гентамицина, через сутки, 3, 5, 7, 10, 15 дней после внутрижелудочного введения ниосомальной формы гентамицина (таблица 37).

Таблица 37 – Изменения массы тела лабораторных животных при изучении острой токсичности ниосомальной формы гентамицина при внутрижелудочном введении

№ группы	Масса тела животных на сутки после введения ниосомальной формы гентамицина						
	До введения	1	3	5	7	10	15
Белые мыши							
Контроль	19,00±0,95	19,50±1,17	21,6±1,3	23,30±1,17	25,00±1,50	28,80±1,73	33,60±1,68
1	18,50±0,925	19,10±0,96	21,0±1,26	22,80±1,37	24,40±1,22	27,30±1,64	32,90±1,97
2	19,30±0,97	19,90±1,0	21,4±1,07	23,20±1,16	24,90±1,49	27,70±1,39	33,10±2,00
3	18,80±1,16	19,30±1,16	20,9±1,1	22,60±1,13	24,30±1,22	27,10±1,36	32,00±1,92
4	19,20±0,96	19,60±0,98	21,1±1,27	23,70±1,19	25,20±1,51	28,40±1,42	33,30±1,67
5	18,90±1,13	19,40±1,16	–	–	–	–	–
Белые крысы							

Контроль	191,10±11,47	191,70±9,59	194,00±11,60	197,70±9,89	200,00±10,00	203,30±12,20	209,00±10,45
1	189,80±9,50	190,40±11,42	192,70±9,64	195,00±9,75	197,40±9,87	200,70±12,04	205,20±10,26
2	190,30±9,520	190,90±9,55	193,30±11,60	195,10±11,71	196,90±11,80	199,10±11,95	203,60±12,20
3	192,00±11,52	192,80±9,64	195,60±11,74	197,00±11,82	199,80±12,00	201,20±10,10	205,40±10,30
4	188,50±11,31	189,30±9,47	191,10±11,47	193,30±9,67	195,20±11,71	198,80±9,94	202,80±10,14
5	189,40±11,36	190,00±11,40	–	–	–	–	–

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с показателями группы контроля

Летальный исход констатировали в течение первых суток с момента введения ниосомальной формы гентамицина в высоких дозах. Характерным признаком отравления была быстрая смена возбуждения (тахипноэ, тахикардия, нарушенная координация движений) на угнетение (урежение частоты и глубины дыхательных движений, заторможенность реакции, шаткость походки). Изменения физиологических показателей лабораторных животных при изучении острой токсичности ниосомальной формы гентамицина представлены в таблице 38.

LD_{50} при внутрижелудочном введении ниосомальной формы гентамицина для мышей и крыс составил $5550,00 \pm 22,86$ и $5750,00 \pm 20,70$ мг/кг соответственно.

Таблица 38 – Изменения физиологических показателей лабораторных животных при изучении острой токсичности ниосомальной формы гентамицина

№ группы	Температура тела ($^{\circ}C$) животных на сутки после введения ниосомальной формы гентамицина						
	До введения	1	3	5	7	10	15
Белые мыши							
Контроль	38,70±0,14	38,80±0,20	38,60±0,11	38,70±0,13	38,70±0,11	38,70±0,13	38,90±0,15
1	39,10±0,32	39,00±0,20	39,10±0,12	39,10±0,16	39,10±0,20	39,10±0,17	39,10±0,40
2	38,80±0,30	39,10±0,22	38,80±0,21	38,70±0,22	38,80±0,30	38,90±0,13	38,80±0,14
3	38,70±0,20	39,20±0,15	38,70±0,14	38,80±0,20	38,90±0,16	38,80±0,18	38,70±0,13
4	38,70±0,12	38,80±0,30	38,70±0,15	38,90±0,14	38,80±0,11	38,90±0,16	38,70±0,14
5	38,80±0,18	38,70±0,20	–	–	–	–	–
Белые крысы							
Контроль	37,70±0,18	37,60±0,13	37,50±0,20	37,70±0,20	37,60±0,20	37,70±0,22	37,60±0,30
1	37,40±0,20	37,50±0,20	37,50±0,16	37,30±0,17	37,50±0,20	37,60±0,15	37,40±0,18
2	37,60±0,24	37,80±0,21	37,50±0,18	37,60±0,22	37,60±0,30	37,70±0,22	37,50±0,20
3	37,50±0,17	37,80±0,20	37,70±0,14	37,50±0,20	37,80±0,20	37,50±0,30	37,70±0,17

4	37,70±0,40	38,10±0,25	37,80±0,33	37,60±0,40	37,70±0,30	37,80±0,11	37,70±0,15
5	37,60±0,30	37,80±0,24	–	–	–	–	–
№ группы	Частота дыхательных движений (в минуту) животных на сутки после введения ниосомальной формы гентамицина						
	До введения	1	3	5	7	10	15
Белые мыши							
Контроль	189,40±10,70	188,20±9,30	189,90±10,00	188,00±11,30	189,50±9,60	187,60±10,50	189,90±11,10
1	186,80±10,20	191,70±11,40	189,80±9,20	190,60±10,30	192,20±9,60	189,00±9,90	187,40±10,80
2	185,70±9,80	187,80±10,70	188,20±10,90	186,30±11,20	187,10±9,20	185,30±10,30	187,70±9,60
3	184,50±11,10	188,60±11,00	183,50±10,20	186,80±10,70	189,20±9,80	185,80±11,10	188,90±9,30
4	186,70±9,30	191,40±10,70	188,20±10,90	191,70±9,80	189,00±9,90	190,50±10,20	191,10±11,70
5	188,70±10,30	196,10±10,00	–	–	–	–	–
Белые крысы							
Контроль	92,60±5,40	91,70±5,20	91,80±4,90	92,70±4,70	91,60±5,00	93,00±4,20	91,90±4,80
1	91,80±4,70	94,80±4,30	91,50±5,80	93,20±5,00	91,50±5,30	92,20±4,70	93,60±5,10
2	91,30±4,20	93,70±5,00	90,80±5,20	92,20±5,40	91,80±4,80	93,20±5,00	92,40±4,00
3	92,10±5,30	94,10±4,50	93,30±5,10	94,40±4,80	93,80±5,00	93,00±5,20	94,10±5,30
4	91,60±4,80	94,20±4,60	92,80±4,70	93,80±5,10	93,00±4,60	93,90±4,70	92,20±4,40
5	90,30±4,20	99,00±5,50	–	–	–	–	–

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с показателями группы контроля

В контрольной группе физиологическое состояние лабораторных животных во время опыта находилось в пределах нормы, интоксикации и гибели животных не наблюдалось.

Таким образом, ниосомальная форма гентамицина согласно ГОСТ 12.1.007-76 по средней смертельной дозе при введении в желудок белым мышам и крысам относится к 4 классу опасности: вещества малоопасные.

Для определения острой токсичности ниосомальной формы **офлоксацина** были проведены опыты на 2 видах лабораторных животных – крысах и мышах. Подбор в группы (5 самцов и 5 самок) проводили произвольно, используя в качестве критерия массу тела, которая составляла 200–220 г у крыс и 18–22 г у мышей. Свободную или ниосомальную форму офлоксацина вводили однократно внутривентрикулярно при помощи зонда. Крысы и мыши контрольных групп получали аналогичные объемы физиологического раствора.

Лабораторные животные содержались на обычном рационе. В течение двух недель проводилось изучение данных показателей: качество шерстного

покрова, цвет видимых слизистых оболочек, обращение к корму и воде, подвижность, изменения массы тела, ритма и частоты дыхательных движений, количества сердечных сокращений, оценивали тяжесть и характер возможной интоксикации, ее обратимость, фиксировали сроки гибели. Параметры острой токсичности (рисунки 17, 18) ниосомальной формы офлоксацина представлены в таблице 39, 40, 41.

Таблица 39 – Изучение острой токсичности ниосомальной формы офлоксацина

№ группы	Доза препарата, мг/кг	Количество животных, голов	Пало животных, голов	Выжило животных, голов	Летальность, %	Пробиты
Белые мыши						
1	5000	10	0	10	0	3,04
2	5500	10	2	8	20,0	4,16
3	6000	10	6	4	60,0	5,25
4	6500	10	8	2	80,0	5,84
5	7000	10	10	0	100,0	6,96
Белые крысы						
1	5000	10	0	10	0	3,04
2	5500	10	1	9	10,0	3,72
3	6000	10	3	7	30,0	4,48
4	6500	10	6	4	60,0	5,25
5	7000	10	10	0	100,0	6,96

Таблица 40 – Параметры острой токсичности при введении мышам ниосомальной формы офлоксацина

LD ₀	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₁₀₀	SLD ₅₀
5000,00	5428,57	5950,00	6571,43	7000,00	22,86

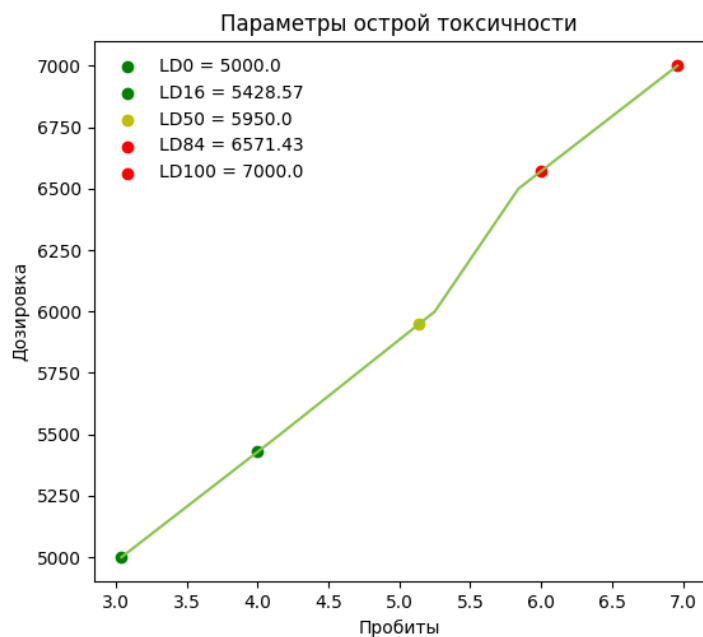


Рисунок 17 – Данные по острой токсичности мышей при введении ниосомальной формы офлоксацина

Таблица 41 – Параметры острой токсичности при введении крысам ниосомальной формы офлоксацина

LD ₀	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₁₀₀	SLD ₅₀
5000,00	5684,21	6250,00	6719,30	7000,00	20,70

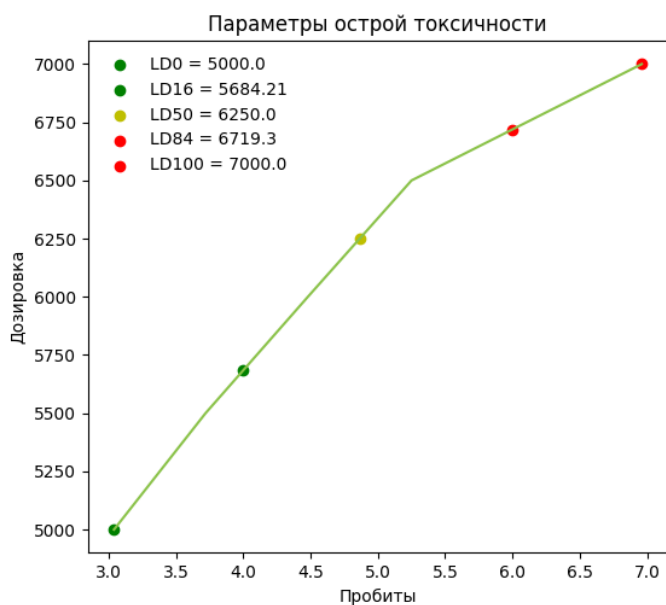


Рисунок 18 – Данные по острой токсичности крыс при введении ниосомальной формы офлоксацина

Регистрировали изменения массы тела лабораторных животных перед введением ниосомальной формы офлоксацина, через сутки, 3, 5, 7, 10, 15 дней после применения препарата (таблица 42).

Таблица 42 – Изменения массы тела лабораторных животных при изучении острой токсичности ниосомальной формы офлоксацина при внутрижелудочном введении

№ группы	Масса тела животных на сутки после введения ниосомальной формы офлоксацина						
	До введения	1	3	5	7	10	15
Белые мыши							
Контроль	19,00±0,950	19,70±1,18	21,20±1,060	23,90±1,43	25,80±1,55	29,00±1,74	34,50±1,73
1	18,80±1,130	19,50±0,98	21,90±1,10	23,60±1,18	25,00±1,25	27,60±1,66	32,30±1,62
2	18,60±0,93	19,40±1,16	21,50±1,29	23,00±1,38	25,10±1,51	28,00±1,40	33,70±2,00
3	18,40±1,10	19,00±0,95	20,80±1,04	22,40±1,12	24,90±1,49	26,90±1,35	31,00±1,86
4	19,20±1,150	20,00±1,00	21,70±1,10	22,80±1,40	24,50±1,47	27,80±1,39	31,60±1,58
5	19,50±0,98	20,20±1,01	21,40±1,28	–	–	–	–
Белые крысы							
Контроль	189,50±11,37	190,80±9,54	194,40±11,66	198,10±9,91	206,00±10,30	209,30±10,47	212,20±12,73
1	188,60±9,43	189,30±11,36	192,50±11,55	196,00±11,76	203,20±12,20	205,80±10,29	209,10±12,55
2	191,00±9,55	191,70±9,60	194,10±9,71	198,60±9,93	204,30±10,22	206,20±12,37	208,80±10,44
3	190,40±11,42	191,10±9,56	193,90±11,63	197,50±9,88	202,00±12,12	204,10±12,25	207,90±12,47
4	186,60±11,20	187,20±11,23	189,00±19,45	193,10±11,60	198,80±9,94	201,30±10,10	204,40±10,22
5	192,10±9,61	192,90±11,60	194,70±9,74	–	–	–	–

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с показателями группы контроля

Изменения физиологических показателей лабораторных животных при изучении острой токсичности ниосомальной формы офлоксацина представлены в таблице 43.

Таблица 43 – Изменения физиологических показателей лабораторных животных при изучении острой токсичности ниосомальной формы офлоксацина

№ группы	Температура тела (°C) животных на сутки после введения ниосомальной формы офлоксацина						
	До введения	1	3	5	7	10	15
Белые мыши							
Контроль	38,61±0,17	38,70±0,20	38,70±0,15	38,60±0,16	38,60±0,20	38,60±0,20	38,70±0,17
1	38,92±0,27	39,00±0,23	38,90±0,10	38,80±0,20	38,90±0,20	38,90±0,20	38,80±0,40
2	38,70±0,22	38,80±0,25	38,70±0,20	38,80±0,24	38,80±0,30	38,70±0,11	38,70±0,10
3	38,80±0,16	39,00±0,20	38,90±0,14	38,90±0,15	39,00±0,10	39,00±0,20	38,90±0,14
4	39,00±0,17	39,10±0,30	39,10±0,20	39,00±0,18	38,90±0,20	38,80±0,12	38,80±0,12
5	38,90±0,20	39,00±0,17	38,90±0,14	–	–	–	–
Белые крысы							
Контроль	37,40±0,14	37,50±0,15	37,60±0,20	37,50±0,18	37,50±0,15	37,60±0,21	37,50±0,30

1	37,50±0,20	37,60±0,25	37,50±0,20	37,60±0,40	37,50±0,20	37,40±0,16	37,40±0,20
2	37,30±0,25	37,50±0,21	37,50±0,20	37,40±0,20	37,30±0,30	37,30±0,22	37,40±0,20
3	37,60±0,22	37,60±0,20	37,50±0,14	37,30±0,24	37,50±0,22	37,40±0,30	37,60±0,17
4	37,70±0,40	37,80±0,40	37,70±0,32	37,60±0,40	37,60±0,25	37,70±0,11	37,50±0,16
5	37,50±0,33	37,60±0,30	37,60±0,40	–	–	–	–
№ группы	Частота дыхательных движений (в минуту) животных на сутки после введения ниосомальной формы офлоксацина						
	До введения	1	3	5	7	10	15
Белые мыши							
Контроль	183,20±9,70	184,40±10,30	184,00±10,90	185,80±10,60	183,60±9,90	186,20±11,50	184,70±11,10
1	184,60±10,00	188,30±9,50	187,50±10,40	186,60±11,00	186,00±9,20	185,90±9,90	186,10±10,30
2	187,00±9,90	189,80±10,40	186,70±10,20	185,30±11,50	185,60±10,10	186,10±11,20	187,80±10,00
3	185,40±11,50	190,90±10,10	188,60±10,00	188,20±9,30	186,30±11,40	183,90±10,30	184,80±10,70
4	186,60±10,60	191,40±11,10	191,10±9,80	189,70±9,20	188,00±11,30	189,20±10,50	188,50±9,60
5	184,10±9,90	192,20±9,70	–	–	–	–	–
Белые крысы							
Контроль	90,90±4,20	91,10±5,20	90,50±4,50	92,00±5,00	90,80±4,60	92,60±5,50	91,40±5,00
1	91,80±4,80	92,20±5,50	92,40±5,90	93,60±5,50	92,20±5,30	93,10±5,00	93,30±5,40
2	91,10±4,50	94,80±5,60	93,20±5,20	94,10±5,50	93,80±5,10	92,60±4,20	91,90±4,80
3	90,00±4,00	95,30±5,90	95,70±5,90	93,40±5,10	94,40±5,80	94,00±5,30	93,80±5,30
4	92,60±5,10	96,90±6,20	97,00±6,40	96,60±6,00	96,30±6,10	92,70±4,60	92,50±5,00
5	91,40±4,80	97,10±5,00	–	–	–	–	–

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с показателями группы контроля

Летальный исход констатировали в течение первых суток с момента введения препарата в высоких дозах. Характерными признаками отравления были сонливость, нарушение дыхания, наблюдалось тахипноэ, а также тахикардия.

LD₅₀ при внутрижелудочном введении ниосомального офлоксацина для мышей и крыс составил 5950,00±22,86 мг/кг и 6250,00±20,70 мг/кг соответственно.

В контрольной группе физиологическое состояние лабораторных животных во время опыта находилось в пределах нормы, интоксикации и гибели животных не наблюдалось.

Таким образом, ниосомальная форма офлоксацина согласно ГОСТ 12.1.007–76 по средней смертельной дозе при введении в желудок белым мышам и крысам относится к 4 классу опасности: вещества малоопасные.

2.2.4.2. Изучение кумуляции методом определения субхронической токсичности

Оценка кумуляции у крыс методом определения субхронической токсичности **ниосомальной формы цефотаксима** позволила оценить не только кумулятивные свойства, но и привыкание. На протяжении 24 дней животным 1 группы вводили через зонд ниосомальную форму цефотаксима, 2 группе в идентичных дозах вводили стерильный физиологический раствор. В таблице 44 приведена схема исследования кумуляции методом субхронической токсичности по R. K. Lim (1961) и соавторов.

Таблица 44 – Схема исследования кумуляции методом субхронической токсичности ниосомальной формы цефотаксима

Дни	Количество, голов	1 группа	2 группа
		ниосомальная форма цефотаксима, мг/кг	физиологический раствор, мг/кг
1–4	10	760	760
5–8	10	1140	1140
9–12	10	1672	1672
13–16	10	2584	2584
17–20	10	3800	3800
21–24	10	5700	5700

Нами было установлено, что многократное введение ниосомальной формы цефотаксима в дозах 760 мг/кг, 1140 мг/кг, 1672 мг/кг, 2584 мг/кг, 3800 мг/кг, 5700 мг/кг не приводит к изменениям у крыс с 1-го дня эксперимента и по 21-й день, как в опытной группе, так и в контрольной у лабораторных животных в это время показатели пульса, количества дыхательных движений и температуры оставались в пределах физиологической нормы. У крыс отсутствовало нарушение режима кормления и поения, расстройства в работе желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы не наблюдалось. Двигательная активность и реакции на внешние раздражители у крыс опытной и контрольной групп были аналогичными.

Динамика массы тела крыс при установлении субхронической токсичности ниосомальной формы цефотаксима представлена в таблице 45.

Таблица 45 – Динамика массы тела крыс при установлении субхронической токсичности ниосомальной формы цефотаксима

Группа животных	Масса животных, г			
	До введения	1 неделя	2 неделя	3 неделя
1	185,90±11,20	194,70±11,70	205,10±10,30	179,20±10,80*
2	184,10±9,20	193,50±9,70	204,80±12,20	213,80±12,80

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с показателями группы контроля

На 23-и сутки опыта через 8 часов после введения ниосомальной формы цефотаксима произошел падеж 2 мышей. Через сутки погибло еще 3 мыши. В группе, где вводился физиологический раствор у лабораторных животных изменений в клиническом состоянии не наблюдалось. Эксперимент завершили на 24 сутки в связи с гибелью 50% животных из опытной группы. Суммарная доза, введенная одному животному за 24 дня составила : $3040 + 4560 + 6688 + 10336 + 15200 + 22800 = 62624$ мг/кг.

$$K_{\text{кум}} = 62624 : 7600 = 8,24$$

В соответствии с принятой классификацией ниосомальная форма цефотаксима относится к группе веществ, обладающих слабовыраженными кумулятивными свойствами, так как коэффициент кумуляции равен 8,24. Вещества с величиной $K_{\text{кум}} > 5,5$ относятся к IV группе токсичности, степень кумуляции слабовыраженная.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ниосомальная форма цефотаксима относится по степени кумуляции к 4 группе по классификации веществ (по Л. Н. Медведю, 1964), то есть к веществам со слабо выраженной кумуляцией.

Оценку кумуляции у крыс **ниосомальной формы гентамицина** проводили методом определения субхронической токсичности. На протяжении 20 дней животным 1 группы вводили через зонд ниосомальную

форму гентамицина, 2 группе в идентичных дозах вводили физиологический раствор. В таблице 46 приведена схема исследования по R. K. Lim (1961) и соавторам.

Таблица 46 – Схема исследования кумуляции методом субхронической токсичности ниосомальной формы гентамицина

Дни	Количество, голов	1 группа	2 группа
		ниосомальная форма гентамицина, мг/кг	физиологический раствор, мг/кг
1–4	10	575,0	575
5–8	10	862,5	862,5
9–12	10	1265,0	1265
13–16	10	1955,0	1955
17–20	10	2875,0	2875

Нами было установлено, что многократное введение ниосомальной формы гентамицина в дозах 575 мг/кг, 862,5 мг/кг, 1265 мг/кг, 1955 мг/кг не приводит к изменениям в состоянии лабораторных животных. Такие показатели как: частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, температура оставались в пределах физиологической нормы у животных как опытной группы, так и контрольной. У крыс отсутствовало нарушение режима кормления и поения, расстройства желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы не наблюдалось. Двигательная активность и реакции на внешние раздражители у крыс опытной и контрольной групп были аналогичными.

Динамика массы тела крыс при установлении субхронической токсичности ниосомального гентамицина представлена в таблице 47.

Таблица 47 – Динамика массы тела крыс при установлении субхронической токсичности ниосомального гентамицина

Группа животных	Масса животных, г			
	До введения	1 неделя	2 неделя	3 неделя
1	186,60±11,80	197,50±10,60	208,20±10,90	170,06±11,80*
2	185,30±10,10	194,70±10,60	205,40±11,00	215,20±12,10

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с показателями группы контроля

На 19 сутки опыта произошел падеж 2 мышей. Через сутки погибло еще 4 мыши. В группе, где вводился физиологический раствор у лабораторных животных изменений в клиническом состоянии не наблюдалось. Эксперимент завершили на 20 сутки в связи с гибелью 60% животных из опытной группы. Суммарная доза, введенная одному животному за 24 дня составила : $2300 + 3450 + 5060 + 7820 + 11500 = 30112$ мг/кг.

$$K_{\text{кум}} = 38755 : 5750 = 5,23$$

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ниосомальная форма гентамицина относится по степени кумуляции к 4 группе по классификации веществ (по Л. Н. Медведю, 1964) то есть к веществам со слабо выраженной кумуляцией.

Оценку кумуляции **ниосомальной формы офлоксацина** у крыс проводили методом определения субхронической токсичности. На протяжении 22 дня животным 1 группы вводили через зонд ниосомальную форму офлоксацина, 2 группе в идентичных дозах вводили физиологический раствор. В таблице 48 приведена схема исследования по R. K. Lim (1961) и соавторам.

Таблица 48 – Схема исследования кумуляции методом субхронической токсичности ниосомальной формы офлоксацина

Дни	Количество, голов	1 группа	2 группа
		ниосомальная форма офлоксацина, мг/кг	физиологический раствор, мг/кг
1–4	10	625	625
5–8	10	937,5	937,5
9–12	10	1375	1375
13–16	10	2125	2125
17–20	10	3125	3125
21–22	10	4687,5	4687,5

Нами было установлено, что многократное введение ниосомальной формы офлоксацина в дозах 625 мг/кг, 937,5 мг/кг, 1375 мг/кг, 2125 мг/кг, 3125 мг/кг не приводит к изменениям в состоянии лабораторных животных. Такие показатели как: частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, температура оставались в пределах физиологической нормы у животных, как опытных групп, так и контрольной. У крыс отсутствовало нарушение режима кормления и поения, расстройства желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы не наблюдалось. Двигательная активность и реакции на внешние раздражители у крыс опытных и контрольной группы были аналогичными.

Динамика массы тела крыс при установлении субхронической токсичности ниосомальной формы офлоксацина представлена в таблице 49.

Таблица 49 – Динамика массы тела крыс при установлении субхронической токсичности ниосомальной формы офлоксацина

Группа животных	Масса животных, г			
	До введения	1 неделя	2 неделя	3 неделя
1	184,30±9,20	192,90±9,70	200,60±12,00	191,70±13,10*
2	186,60±11,20	194,00±11,60	202,30±10,00	211,50±12,70

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с показателями группы контроля

На 21 сутки опыта произошел падеж 1 мыши. Через сутки погибло еще 4 мыши. В группе, где вводился физиологический раствор у лабораторных животных изменений в клиническом состоянии не наблюдалось. Эксперимент завершили на 22 сутки в связи с гибелью 50% животных из опытной группы. Суммарная доза, введенная одному животному за 22 дня составила : $2500 + 3750 + 5500 + 8500 + 12500 + 9375 = 42125$ мг/кг.

$$K_{\text{кум}} = 42125 : 6250 = 6,74$$

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ниосомальная форма офлоксацина относится по степени кумуляции к 4

группе по классификации веществ (по Л.Н. Медведю, 1964) то есть к веществам со слабо выраженной кумуляцией.

2.2.4.3. Определение алергизирующих свойств

После инстилляций животным ниосомальной формы цефотаксима было отмечено, что в течение первых минут проявлялось беспокойство. При осмотре конъюнктивы, роговицы и век у кроликов раздражение не отмечалось. В результате проведения осмотра, термометрии, подсчета пульса и количества дыхательных движений отклонений от нормы не выявлено.

В соответствии со временем проведения эксперимента не регистрировалось у животных гиперемии, инфильтрации и отека кожи, десквамации эпителия, а также общей токсической реакции. Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии у ниосомальной формы цефотаксима местно-раздражающего и алергизирующего действия, что позволяет отнести к классу веществ, не проявляющих раздражающего действия.

После инстилляций животным ниосомальной формы гентамицина было отмечено, что в течение первых минут проявлялось беспокойство. При осмотре конъюнктивы, роговицы и век у кроликов раздражение не отмечалось. В результате проведения осмотра, термометрии, подсчета пульса и количества дыхательных движений отклонений от нормы не выявлено.

В соответствии со временем проведения эксперимента не регистрировалось у животных гиперемии, инфильтрации и отека кожи, десквамации эпителия, а также общей токсической реакции. Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии у ниосомальной формы гентамицина местно-раздражающего и алергизирующего действия, что позволяет отнести к классу веществ, не проявляющих раздражающего действия.

После инстилляций животным ниосомальной формы офлоксацина было отмечено, что в течение первых минут проявлялось беспокойство. При

осмотре конъюнктивы, роговицы и век у кроликов раздражение не отмечалось. В результате проведения осмотра, термометрии, подсчета пульса и количества дыхательных движений отклонений от нормы не выявлено.

В соответствии со временем проведения эксперимента не регистрировалось у животных гиперемии, инфильтрации и отека кожи, десквамации эпителия, а также общей токсической реакции. Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии у ниосомальной формы офлоксацина местно-раздражающего и аллергизирующего действия, что позволяет отнести к классу веществ, не проявляющих раздражающего действия.

Результаты наших исследований по токсикологической оценке ниосомальных форм антибактериальных препаратов согласуются с работами К. А. Ротова, А. А. Мещерякова и др., (2003), Д. А. Ковалева, Д. Г. Пономаренко и др., (2013), Д. А. Ковалева, М. Е. Михайловой и др., (2013), А. Л. Гукасяна (2014), М. Е. Михайловой, Д. А. Ковалева и др., (2015).

2.2.5. Изучение взаимодействия ниосом с модифицированными фармакокинетическими параметрами с компонентами крови, участвующими в процессе доставки действующих веществ

Установлено, что ниосомальные частицы достаточно хорошо окрашиваются анилиновыми, ядерными и оксифильными красителями (Ковалева Н. И. и др., 2015).

На первом этапе исследований проводили подбор, оптимизацию методов фиксации и окрашивания ниосом в клетках крови. Были апробированы различные фиксаторы, используемые в лабораторных методах исследования. В результате проведенных экспериментов установлено, что наиболее оптимальным методом фиксации ниосом являлась инкубация мазков, полученных из периферической крови, после добавления гепарина и инкубации, в 96 % этиловом спирте – 5 минут.

Для визуализации ниосом использовали смешанную культуру лейкоцитов. В стабилизированную суспензию лейкоцитов вносили окрашенные сафранином ниосомальные везикулы и инкубировали при 37 °С в течение 20 мин. Из осадка на предметном стекле делали мазок, высушивали на воздухе, фиксировали в этиловом спирте. Клетки крови дифференцировали докрашивая ядра азуром II в течение 5 минут, при комнатной температуре. При микроскопии мазков внутри нейтрофильных гранулоцитов выявляли окрашенные ниосомы округлой формы (рисунок 19).

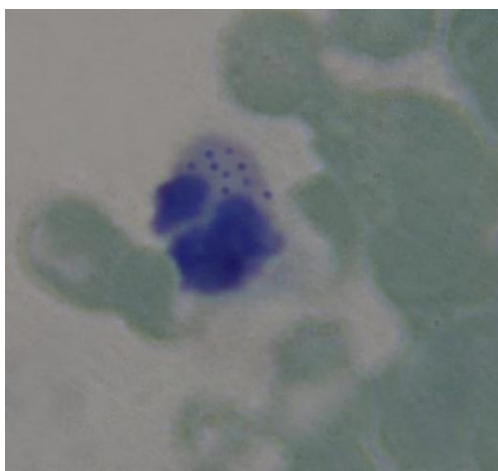


Рисунок 19 - Ниосомальные везикулы в цитоплазме нейтрофильного гранулоцита. Ув X 1000

Целью дальнейших исследований было определение оптимальной методики визуализации ниосомальных везикул методом растровой (сканирующей) электронной микроскопии в плазме крови.

Плазму крови получали от крыс с массой тела 250–300 г. После размораживания 1 мл образца плазмы крови центрифугировали в течение 10 мин при 5000 оборотах для удаления возможных остатков клеточного детрита. Затем супернатанты переносили в новые пробирки и центрифугировали в течение 10 мин при 16000 оборотах (К. А. Kondratova, 2017). В качестве подложки использовали углеродные пленки, на которые наносили предварительно разбавленную деионизированной водой суспензию ниосом и полученный супернатант. После подсушивания при комнатной температуре происходит адгезия с поверхности пленки. Поэтому мы

микроскопировали не окрашенные ниосомы, без напыления. Наиболее качественные изображения получены при высоком вакууме, ускоряющем напряжении от 10-17 kV, детекции вторичных электронов (режим SEI), расстоянии между сфокусированной поверхностью образца и краем объективной линзы (рабочее расстояние – WD) от 6 до 9 мм.

В результате проведенных экспериментов установлено наличие субпопуляций ниосомальных везикул, достигающих диаметра 500 - 900 нм (рисунок 20). Нами выявлено, что в одном поле зрения плазмы крови имеются от 25 до 30 субпопуляций ниосом округлой формы размером около 800 нм.

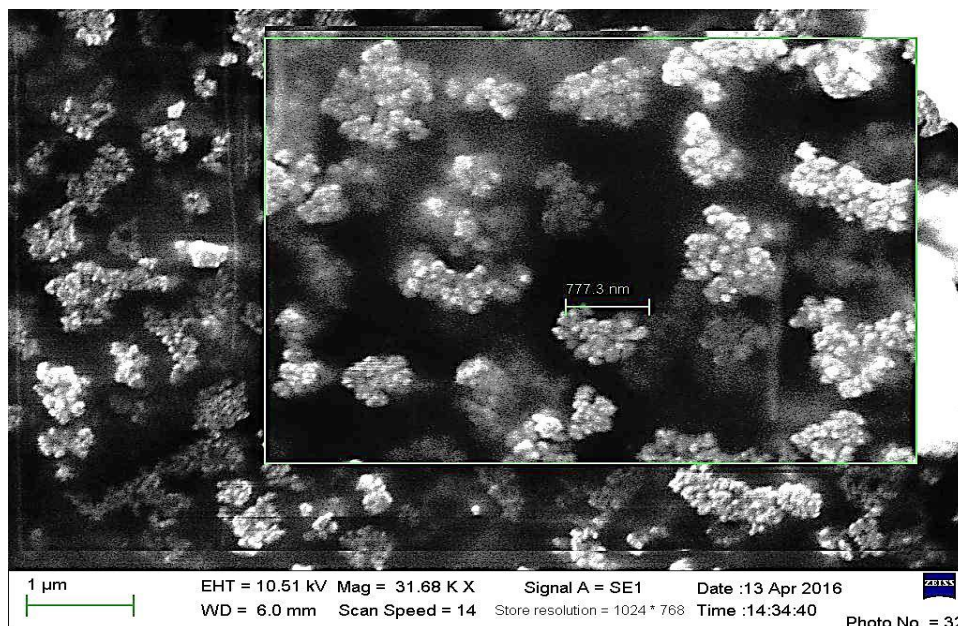


Рисунок 20 – Ниосомы без напыления на углеродной подложке. Ув. × 31680

Исследования по определению фармакокинетических параметров ниосомальных форм антибактериальных форм проводили на мышах. Через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4 и 5 часов после введения препаратов брали образцы, затем обрабатывали 30% по объему трифторуксусной кислотой и центрифугировали. Супернатант использовали в качестве образца для проведения ВЭЖХ по методике А. Н. Куличенко, М. Е. Михайловой и др. (2014).

В результате исследования, максимальная концентрация $8,6 \pm 0,52$ мкг/мл цефотаксима в составе ниосомальных везикул регистрировалась через 1-1,5 часа после введения. Время полувыведения ниосомальной формы цефотаксима составило 22 часа. Данный эффект способен предотвратить развитие резистентных штаммов бактерий в организме инфицированных животных.

В составе ниосомальных везикул офлоксацин регистрировался в максимальной концентрации $5,23 \pm 0,31$ мкг/мл через 4-4,5 часа после введения. Время полувыведения ниосомальной формы офлоксацина составило 24 часа. Данные параметры подтверждают модифицированную скорость высвобождения действующего вещества, которая способствует пролонгированному влиянию на организм антибактериального препарата.

Анализ фармакокинетических параметров гентамицина позволил установить, что максимальная концентрация $5,05 \pm 0,25$ мкг/мл антибиотика в составе ниосомальных везикул регистрировалась через 120 минут. Наблюдалось увеличение времени полувыведения антибиотика до 20 часов.

Таким образом, установлено взаимодействие ниосомальных везикул с лейкоцитами, где они представлены в единичных экземплярах, а также в плазме крови ниосомы представлены в виде субпопуляций.

Данные фармакокинетические параметры ниосомальных форм антибактериальных препаратов свидетельствуют об изменениях в их биораспределении, включающем: увеличение времени достижения концентрации в плазме крови, снижение максимальной концентрации, увеличение времени полувыведения действующих веществ из организма.

Результаты наших исследований по изучению взаимодействия ниосом с модифицированными фармакокинетическими параметрами с компонентами крови, участвующими в процессе доставки действующих веществ согласуются с работами А. Н. Куличенко, М. Е. Михайловой и др. (2014), Н. И. Ковалевой и др., (2015), И. А. Базикова и др., (2016).

2.2.6. Определение чувствительности *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* к различным формам антибактериальных препаратов

Исследователи выделили ряд причин, которые могут объяснить невысокую эффективность антибактериальной терапии: устойчивость бактерий к антибиотикам, обусловленная выработкой различных механизмов защиты; недостаточная биодоступность препаратов в очаге инфекции, что может быть обусловлено как неправильным режимом введения лекарств без учета их кинетических свойств, изменением фармакокинетики под влиянием инфузионной терапии, форсированного диуреза, синдрома «капиллярной утечки», применением экстракорпоральной детоксикации, нарушением системного и регионарного кровотока, особенно в очаге инфекции (Литвинова Т. И., Праворов А. В., Лучко В. С., Петельский Ю. В., Анацко С. В., 2017).

Бактерицидное действие антибактериальных препаратов зависит не от максимальной концентрации их в сыворотке крови, а от длительности периода поддержания уровня концентрации выше уровня минимальной ингибирующей концентрации для данного возбудителя. Поэтому для получения антибактериального эффекта достаточно поддержания максимальной концентрации на уровне 2–4-кратных значений минимальной ингибирующей концентрации (Ворошилова Т. М., Родионов Г. Г., Филиппова Ю. Н., Афиногенова А. Г., 2015).

Таким образом, необходима разработка лекарственных форм антибактериальных препаратов с заданными фармакокинетическими параметрами для борьбы с полирезистентными / антибиотикорезистентными микроорганизмами (Артемьева О. А., Никанова Д. А. и др., 2016, Соколова О. В., Шкуратова И. А. и др., 2021, Исакова М. Н., Соколова О. В. и др., 2022).

2.2.6.1. Определение чувствительности микрофлоры *Staphylococcus aureus* к свободным и ниосомальным формам антибактериальных препаратов

Золотистый стафилококк является доминирующим этиологическим фактором появления гнойно-септических инфекций. Стафилококк может поражать практически все системы, органы и ткани с клиническими проявлениями локальных или общих заболеваний, способен вызывать гнойно-воспалительные процессы. Лечение стафилококковых инфекций является достаточно трудной задачей, так как *Staphylococcus aureus* обладает значительной резистентностью к большинству антибиотиков и антибактериальных средств (Ходакова Н. Г. и др., 2008; Асташкина Е. А., Лебединская О. В., Грубер И. М., 2017).

Целью нашего исследования явилось определение чувствительности культур *Staphylococcus aureus* к антибактериальным препаратам в свободной и ниосомальной формах, которая представлена в таблице 50.

У ниосомальной формы офлоксацина высокие показатели ингибирования роста различных штаммов *Staphylococcus aureus*, диаметр зоны задержки роста при использовании ниосомальной формы офлоксацина колебался в пределах $29,9 \pm 1,31$ мм для штамма 201108, от $24,3 \pm 1,46$ мм для штамма ВКПМ В-6646, у свободной формы офлоксацина диаметр зоны задержки роста составил в пределах $27,2 \pm 1,63$ мм для первого штамма, $22,6 \pm 1,13$ мм для второго штамма.

Ниосомальная форма цефотаксима способствовала проявлению высоких показателей ингибирования роста различных штаммов *Staphylococcus aureus*, диаметр зоны задержки роста колебался в пределах $31,4 \pm 1,88$ мм для штамма 201108, для штамма ВКПМ В-6646 - $25,9 \pm 1,60$ мм, у свободной формы цефотаксима диаметр зоны задержки роста составил в пределах $28,0 \pm 1,54$ мм для первого штамма, $24,1 \pm 1,22$ мм для второго штамма.

Таблица 50 – Чувствительность культур *Staphylococcus aureus* к свободным и ниосомальным лекарственным формам

Название лекарственной формы		Диаметр зоны задержки роста <i>Staphylococcus aureus</i> (мм)	
		номер штамма 201108	номер штамма ВКПМ В-6646
Офлоксацин	Свободная	27,2±1,63	22,6±1,13
	Ниосомальная	29,9±1,31	24,3±1,46
Цефотаксим	Свободная	28,0±1,54	24,1±1,22
	Ниосомальная	31,4±1,88	25,9±1,60
Гентамицин	Свободная	25,2±1,26	20,6±1,03
	Ниосомальная	26,8±1,34	21,1±1,10

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с показателями свободных форм антибактериальных препаратов

При определении ингибирования роста различных штаммов *Staphylococcus aureus* ниосомальной формой гентамицина диаметр зоны задержки роста колебался в пределах 26,8±1,34 мм для штамма 201108, 21,1±1,10 мм для штамма ВКПМ В-6646, у свободной формы гентамицина диаметр составил в пределах 25,2±1,26 мм для первого штамма, 20,6±1,03 мм для второго штамма.

При определении чувствительности к различным штаммам *Staphylococcus aureus* свободных и ниосомальных антибактериальных форм, разницы в показателях ингибирования роста микроорганизмов выявлены не были.

2.2.6.2. Определение чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к свободным и ниосомальным формам антибактериальных препаратов

Одним из самых опасных оппортунистических патогенов является синегнойная палочка. Сложность проблемы резистентности состоит в том, что *Pseudomonas aeruginosa* может использовать разнообразные приемы для нейтрализации антибиотиков, часто сочетая их. В этом случае выбор и назначение эффективного курса антимикробных препаратов будет возможен только на основе понимания механизмов резистентности конкретного штамма. Необходимо внедрение новых антисинегнойных препаратов для

борьбы с растущей резистентностью *Pseudomonas aeruginosa*. Это утверждение подтверждается экспертами Всемирной организации здравоохранения, которые считают, что резистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* занимают второе место в приоритетном листе патогенов, требующих разработки новых антибиотиков (Благовидов Д. А., Симонова О. И. и др., 2015; Чеботарь И. В., Бочарова Ю. А., Маянский Н. А., 2017; Бочарова, Ю. А., 2018).

Целью данного этапа работы является изучение чувствительности культур *Pseudomonas aeruginosa* к свободным и ниосомальным лекарственным формам (таблица 51).

Таблица 51 – Чувствительность культур *Pseudomonas aeruginosa* к свободным и ниосомальным лекарственным формам

Название лекарственной формы		Диаметр зоны задержки роста <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (мм)	
		номер штамма 190158	номер штамма ВКПМ В-8243
Офлоксацин	Свободная	26,6±1,33	21,9±1,20
	Ниосомальная	28,0±1,68	23,3±1,17
Цефотаксим	Свободная	27,2±1,49	23,8±1,43
	Ниосомальная	29,3±1,76	24,6±1,35
Гентамицин	Свободная	24,4±1,22	19,5±1,07
	Ниосомальная	25,8±1,43	20,2±1,11

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с показателями свободных форм антибактериальных препаратов

У ниосомальной формы офлоксацина преобладали высокие показатели ингибирования роста различных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, диаметр зоны задержки роста при использовании ниосомальной формы офлоксацина колебался в пределах 28,0±1,68 мм для штамма 190158, 23,3±1,17 мм для штамма ВКПМ В-8243, у свободной формы офлоксацина диаметр зоны

задержки роста составил в пределах $26,6 \pm 1,33$ мм для первого штамма, $21,9 \pm 1,20$ мм для второго штамма.

Ниосомальная форма цефотаксима способствовала проявлению ингибирования роста различных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, диаметр зоны задержки роста колебался в пределах $29,3 \pm 1,76$ мм для штамма 190158, для штамма ВКПМ В-8243 $24,6 \pm 1,35$ мм, у свободной формы цефотаксима диаметр зоны задержки роста составил в пределах $27,2 \pm 1,49$ мм для первого штамма, $23,8 \pm 1,43$ мм для второго штамма.

При определении ингибирования роста различных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* ниосомальной формой гентамицина диаметр зоны задержки роста колебался в пределах $25,8 \pm 1,43$ мм для штамма 190158, $20,2 \pm 1,11$ мм для штамма ВКПМ В-8243, у свободной формы гентамицина диаметр составил в пределах $24,4 \pm 1,22$ мм для первого штамма, $19,5 \pm 1,07$ мм для второго штамма.

При определении чувствительности к различным штаммам *Pseudomonas aeruginosa* свободных и ниосомальных антибактериальных форм, разницы в показателях ингибирования роста микроорганизмов выявлены не были.

Результаты наших исследований по определению чувствительности *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* к различным формам антибактериальных препаратов согласуются с данными М. Е. Абдалкина, А. Е. Билёва и др., (2009), А. Г. Волкова (2016), Т. И. Литвиновой, А. В. Праворова и др., (2017), А. А. Бутовичева, Е. И. Антонова и др., (2022), Е. А. Гоптаревой (2019), Е. Moazeni, K. Gilani et al., (2010), H. S. Barakat, M. A. Kassem et al. (2014), A. A. Abdelaziz, T. E. Elbanna et al., (2014), M. Mansouri, N. Khayam et al., (2021).

2.2.7. Определение минимальной подавляющей и минимальной бактерицидной концентрации ниосомальных форм антибактериальных препаратов в отношении *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*

Для выявления количественных характеристик антимикробного спектра ниосомальных форм антибактериальных препаратов мы определили минимальную подавляющую и минимальную бактерицидную концентрации в отношении *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Уровни МПК и МБК свободных и ниосомальных лекарственных форм антибактериальных препаратов в тесте серийных разведений в мясо-пептонном бульоне представлены в таблице 52.

Таблица 52 – Уровни МПК И МБК свободных и ниосомальных лекарственных форм антибактериальных препаратов в тесте серийных разведений в мясо-пептонном бульоне, мкг/мл

Исследуемые штаммы	Staphylococcus aureus штамм 201108		Pseudomonas aeruginosa штамм 190158	
	МПК	МБК	МПК	МБК
Офлоксацин свобод.	1,0 ±0,05	2,5±0,15	2,8±0,14	3,5±0,4
Офлоксацин нисомал.	0,5±0,1*	1,3±0,07*	1,8±0,11*	2,2±0,13*
Гентамицин свобод.	2,5 ±0,13	4,2±0,21	3,4±0,2	5,8±0,35
Гентамицин нисомал.	1,1±0,06*	2,6±0,13*	2,0±0,1*	3,0±0,2*
Цефотаксим свобод.	4,0 ±0,22	5,5±0,28	4,9±0,25	6,8±0,41
Цефотаксим нисомал.	2,3±0,12*	3,3±0,2*	3,0±0,15*	3,5±0,15*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с показателями свободных форм антибактериальных препаратов

Для *Staphylococcus aureus* штамм 201108 уровень минимальной подавляющей концентрации у ниосомальной формы цефотаксима составил 2,3±0,12 мкг/мл, ниосомальной формы офлоксацина - 0,5±0,1 мкг/мл, ниосомальной формы гентамицина 1,1±0,06 мкг/мл; уровень минимальной бактерицидной концентрации у ниосомальной формы цефотаксима составил 3,3±0,2 мкг/мл, ниосомальной формы офлоксацина - 1,3±0,07 мкг/мл, ниосомальной формы гентамицина 2,6±0,13 мкг/мл.

Для *Pseudomonas aeruginosa* штамм 190158 уровень МПК у ниосомальной формы цефотаксима составил 3,0±0,15 мкг/мл, ниосомальной формы офлоксацина - 1,8±0,11 мкг/мл, ниосомальной формы гентамицина 2,0±0,1

мкг/мл, уровень МБК у ниосомальной формы цефотаксима составил $3,5 \pm 0,15$ мкг/мл, ниосомальной формы офлоксацина - $2,2 \pm 0,13$ мкг/мл, ниосомальной формы гентамицина $3,0 \pm 0,2$ мкг/мл.

Таким образом, значения минимальных подавляющих концентраций и минимальных бактерицидных концентраций антибактериальных препаратов в составе ниосомальных лекарственных форм были в целом сопоставимы и не противоречили основным механизмам действия включенных антибиотиков.

Результаты наших исследований по определению минимальной подавляющей и минимальной бактерицидной концентраций ниосомальных форм антибактериальных препаратов в отношении *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* согласуются с исследованиями E. Moazeni, K. Gilani, F. Sotoudegan et al. (2010), J. Satish, A. S. Amusa, P. Gopalakrishna (2012), M. T. Kashef et al. (2020), M. Mansouri, N. Khayam et al. (2021), A. Moammeri, E. Jamshidifar et al., (2021).

2.2.8. Расчет терапевтических доз ниосомальных форм антибактериальных препаратов для лабораторных животных с патологиями бактериальной этиологии

Для определения терапевтических доз ниосомальных форм антибактериальных препаратов (проводили в соответствии с методиками Р. У. Хабриева, 2005; А. Н. Миронова, 2012), моделировали интраперитонеальный стафилококковый инфекционный процесс (патент №2723745) у белых мышей внутрибрюшинным введением 1,0 мл суточной культуры *Staphylococcus aureus* в концентрации 10^8 млн. микробных тел в 1 мл, а также внутрибрюшинный синегнойный инфекционный процесс (патент №2725136) у белых мышей внутрибрюшинным введением 1,0 мл суточной культуры *Pseudomonas aeruginosa* в концентрации 10^8 млн. микробных тел в 1 мл. Проводился учет выживаемости мышей через один, три, шесть, двенадцать, двадцать четыре, сорок восемь часов, затем на 3-15 сутки после индуцирования процесса, продолжительности жизни животных, получавших лечение в сравнении с контрольными, в которых терапии не проводили. Также проводились исследования по определению концентрации действующих веществ в плазме крови и внутренних органах.

Ниосомальные и свободные лекарственные формы антибактериальных препаратов вводили однократно, внутримышечно. В каждом опыте было задействовано по 20 мышей на каждую группу (10 – для выявления оптимальной дозы, 10 – для определения концентрации действующего вещества в плазме крови и различных органах), в контрольной 10 животных.

Для определения терапевтических доз **цефотаксима** при стафилококковой инфекции белых мышей из расчета по действующему веществу вводили свободную форму первой группе – 15,0 мг/кг; ниосомальную форму второй группе из расчета – 5,0 мг/кг; третьей – 7,5 мг/кг; четвертой – 15,0 мг/кг массы тела, в группе контроля лечение не проводилось.

В контрольной группе – все подопытные погибли в течение 24 часов после заражения. В первой группе, где вводили свободную форму цефотаксима в дозе 15,0 мг/кг процент выживших составил 80. Во второй группе, где вводили ниосомальную форму цефотаксима в дозе 5 мг/кг выжило 8 особей, в дозах 7,5 мг/кг и 15,0 мг/кг по 10 животных соответственно. Таким образом, лучший эффект наблюдался при введении ниосомальной формы цефотаксима в дозе 7,5 мг/кг массы тела.

Для определения терапевтических доз цефотаксима при синегнойной инфекции белых мышей вводили из расчета по действующему веществу свободную форму первой группе - 15,0 мг/кг; ниосомальную форму второй группе - 5,0 мг/кг; третьей - 7,5 мг/кг; четвертой - 15,0 мг/кг массы тела соответственно, в группе контроля лечение не проводилось.

В контрольной группе – все подопытные погибли в течение 12 часов после заражения. В первой группе, где вводили свободную форму цефотаксима в дозе 15,0 мг/кг, выжило 6 животных. В группах, где вводили ниосомальную форму цефотаксима в дозе 5,0 мг/кг выжило 5 особей, в дозах 7,5 и 15,0 мг/кг по 10 животных соответственно. Таким образом, лучший эффект наблюдался при введении ниосомальной формы цефотаксима в дозе 7,5 мг/кг массы тела.

Полученные результаты, возможно, объяснить фармакокинетическими особенностями действующего вещества в различных формах. Так, при внутримышечном введении свободной формы цефотаксима лабораторным животным, зараженным синегнойной палочкой, определяли его концентрацию в плазме крови и различных органах через 30 минут после инъекции, в группах, где вводилась ниосомальная форма цефотаксима концентрацию определяли через 60 минут после его введения. Время для проведения исследования выбрано в соответствии с достижением максимальной концентрации данного антибиотика в крови. Определение концентрации цефотаксима в биологических жидкостях и тканях представлено в таблице 53.

Таблица 53 – Концентрация цефотаксима в биологических жидкостях и тканях, мкг/мл (n = 10; M±m)

Наименование	Концентрация, мкг/мл			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Плазма крови	12,5±0,15	2,0±0,1*	6,25±0,31*	8,6±0,52*
Печень	5,6±0,28	1,1±0,06*	4,8±0,24*	6,2±0,37
Почки	2,75±0,08	0,8±0,04*	3,05±0,15*	4,4±0,26*
Сердце	1,0±0,05	0,5±0,03	2,86±0,17*	4,08±0,2*
Легкие	0,75±0,04	0,3±0,2	2,51±0,15*	3,75±0,18*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с показателями первой группы

Таким образом, в третьей группе, где цефотаксим вводился в ниосомальной форме, в дозе 7,5 мг/кг в плазме крови и печени он регистрировался в минимальных бактерицидных концентрациях, а в легких, почках и сердце в минимальных подавляющих концентрациях у лабораторных животных с индуцированной внутрибрюшинной синегнойной инфекцией, что способствовало 100% выживаемости.

Для определения терапевтических доз **офлоксацина** при стафилококковой инфекции белых мышей первой группе вводили свободную форму из расчета по действующему веществу 10,0 мг/кг; ниосомальную форму второй группе из расчета 3,5 мг/кг; третьей - 5,0; четвертой - 10,0 мг/кг массы тела соответственно, в группе контроля лечение не проводилось.

В контрольной группе – все животные погибли в течение 24 ч после заражения. В группе, где вводили свободную форму, выжило 7 животных, в группах, где вводили ниосомальную форму офлоксацина в дозе 3,5 мг/кг, выжило 6 особей, в дозах 5,0 и 10,0 мг/кг – по 10 животных соответственно.

Таким образом, лучший эффект наблюдался при введении ниосомальной формы офлоксацина в дозах 5,0 мг/кг.

Для определения терапевтических доз офлоксацина при синегнойной инфекции белых мышей первой группе также вводили свободную форму из расчета по действующему веществу 10,0 мг/кг; ниосомальную форму второй группе из расчета 3,5 мг/кг; третьей - 5,0; четвертой - 10,0 мг/кг массы тела соответственно, в группе контроля лечение не проводилось.

В контрольной группе все подопытные погибли в течение 12 часов после заражения. В группе, где вводили свободную форму офлоксацина, в дозе 10,0 мг/кг выжило 6 животных. В группах, где вводили ниосомальную форму офлоксацина, в дозе 3,5 мг/кг выжило 5 особей, в дозах 5,0 и 10,0 мг/кг по 10 животных соответственно. Таким образом, лучший эффект наблюдался при введении ниосомальной формы офлоксацина в дозе 5,0 мг/кг.

При внутримышечном введении свободной формы офлоксацина лабораторным животным, зараженным синегнойной палочкой, определяли концентрацию антибиотика в плазме крови и внутренних органах через 60 минут после его введения, в группах, где вводилась ниосомальная форма офлоксацина через 240 минут после его введения. Время для проведения исследования выбрано в соответствии с достижением максимальной концентрации данного антибактериального препарата в крови.

Определение концентрации офлоксацина представлено в таблице 54.

Таблица 54 – Концентрация офлоксацина в биологических жидкостях и тканях, мкг/мл (n = 10; M±m)

Наименование	Концентрация, мкг/мл			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Плазма крови	7,55±0,38	1,52±0,1*	3,82±0,19*	5,23±0,31*
Печень	4,3±0,22	0,9±0,05*	2,77±0,14*	4,11±0,25
Почки	1,06±0,05	0,5±0,03*	1,88±0,09*	3,25±0,16*

Сердце	0,77±0,04	0,2±0,01*	1,62±0,1*	2,91±0,15*
Легкие	0,41±0,02	0,15±0,08	1,4±0,08*	2,64±0,13*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с показателями первой группы

Таким образом, в третьей группе, где офлоксацин вводился в ниосомальной форме, в дозе 5,0 мг/кг в плазме крови и печени он регистрировался в минимальных бактерицидных концентрациях, а в легких, почках и сердце в минимальных подавляющих концентрациях у лабораторных животных с индуцированной внутрибрюшинной синегнойной инфекцией, что способствовало 100% выживаемости.

Для определения терапевтических доз гентамицина при лечении стафилококковой инфекции белых мышей свободную форму вводили из расчета по действующему веществу первой группе 4,0 мг/кг; ниосомальную форму второй группе из расчета 1,0 мг/кг; третьей - 2,0 мг/кг; четвертой - 4,0 мг/кг массы тела соответственно.

В группе контроля лабораторные животные погибли в течение 24 часов после заражения. В группе, где вводили свободную форму гентамицина в дозе 4 мг/кг, выжило 6 животных. В группах, где вводили ниосомальную форму гентамицина в дозе 1,0 мг/кг, выжило 6 особей, в дозах 2,0 и 4,0 мг/кг по 10 животных соответственно. Таким образом, лучший эффект наблюдался при введении ниосомальной формы гентамицина в дозе 2,0 мг/кг массы тела.

Для определения терапевтических доз гентамицина при лечении синегнойной инфекции белых мышей свободную форму вводили из расчета по действующему веществу первой группе 4,0 мг/кг; ниосомальную форму второй группе из расчета 1,0 мг/кг; третьей - 2,0 мг/кг; четвертой - 4,0 мг/кг массы тела соответственно.

В группе контроля лабораторные животные погибли в течение 12 часов после заражения. В группе, где вводили свободную форму гентамицина в дозе 4

мг/кг, выжило 5 животных. В группах, где вводили ниосомальную форму гентамицина в дозе 1,0 мг/кг, выжило 6 особей, в дозах 2,0 и 4,0 мг/кг по 10 животных соответственно. Таким образом, лучший эффект наблюдался при введении ниосомальной формы гентамицина в дозах 2,0 мг/кг.

При внутримышечном введении лабораторным животным, зараженным синегнойной палочкой свободной формы гентамицина определяли концентрацию антибиотика в плазме крови и внутренних органах через 60 минут после его введения, в группа, где вводилась ниосомальная форма гентамицина через 120 минут.

Определение концентрации гентамицина при различных дозировках представлена в таблице 55.

Таблица 55 – Концентрация гентамицина в биологических жидкостях и тканях, мкг/мл (n = 10; M±m)

Наименование	Концентрация, мкг/мл			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Плазма крови	5,88±0,29	1,38±0,07*	3,33±0,17*	5,05±0,25
Печень	3,76±0,16	0,72±0,04*	2,85±0,11*	3,22±0,14
Почки	2,91±0,15	0,66±0,03*	1,97±0,1*	3,11±0,16
Сердце	0,60±0,03	0,15±0,08	1,70±0,09*	2,63±0,13*
Легкие	0,41±0,02	0,11±0,06	1,66±0,08*	2,20±0,11*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна в сравнении с показателями первой группы

Таким образом, в третьей группе, где гентамицин вводился в ниосомальной форме, в дозе 2,0 мг/кг в плазме крови и печени он регистрировался в минимальных бактерицидных концентрациях, а в легких, почках и сердце в минимальных подавляющих концентрациях у лабораторных животных с индуцированной внутрибрюшинной синегнойной инфекцией, что способствовало 100% выживаемости.

Снижение пиковой концентрации в плазме крови способствует отсутствию проявления побочных и токсических эффектов при проведении антибактериальной терапии. Введение антибактериальных препаратов в состав ниосомальных частиц приводит к увеличению времени полувыведения действующих веществ. Исходя из полученных результатов, становится возможным сделать вывод о том, что ниосомальные лекарственные формы могут быть использованы для создания эффективных лекарственных форм антибактериальных препаратов с пролонгированным действием.

Исходя из полученных результатов становится возможным сделать вывод о том, что суточная доза, рассчитанная по действующему веществу с учетом данных МБК и МПК, инкапсулированному в ниосомы оказалась меньше в связи с направленным транспортом везикул, но при этом не снижала качества применяемой фармакотерапии.

Оптимальными терапевтическими дозами в результате проведенных исследований следует считать: у ниосомальной формы цефотаксима 7,5 мг/кг массы; у ниосомальной формы офлоксацина 5,0 мг/кг массы тела; у ниосомальной формы гентамицина 2,0 мг/кг массы тела, так как они создают терапевтические концентрации в патологическом очаге организма.

Результаты наших исследований по выбору дозы согласуются с Д. А. Ковалев, Д. Г. Пономаренко и др. (2013), Д. А. Ковалева, М. А. Ашихминой и др. (2013), А. Н. Куличенко, М. Е. Михайловой и др. (2014), А. М. Жирова, Д. А. Ковалева (2016).

2.2.9. Оценка терапевтической эффективности различных форм антибактериальных препаратов при индуцированных инфекционных патологиях лабораторных животных

2.2.9.1. Моделирование интраперитонеального инфекционного процесса, вызванного *Staphylococcus aureus*

Для оценки терапевтической эффективности разработанных форм антибактериальных препаратов нами разработан и проведен опыт по моделированию интраперитонеального стафилококкового инфекционного процесса (пат. RU2723745C1).

Штамм, используемый для моделирования инфекционного процесса: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P = FDA 209-P = NCTC №7447 = CCM 2022 = CIP 53,156 = WDCM 00033, номер штамма 201108, полученный из Американской коллекции типовых культур (ATCC), США.

Моделирование интраперитонеального стафилококкового инфекционного процесса заключалось в заражении лабораторных животных (кроликов) различной концентрацией микробных клеток. Культуру готовили следующим образом: предварительно засекали с помощью бактериальной петли в пробирки с мясо-пептонным агаром, культивировали ее в термостате при температуре $37\pm 2^\circ\text{C}$ в аэробной среде в течение 24 ч. Ресуспендировали культуру *Staphylococcus aureus* физиологическим раствором. В стерильной зоне пастеровской пипеткой набирали культуру, доводили концентрацию микробных клеток по стандарту мутности Тарасевича в стерильной пробирке.

После подтверждения патогенности культуры проводили экспериментальное заражение кроликов интраперитонеально в объеме 5 мл, с концентрацией микробных клеток в первой группе в 1 мл до 10^6 , во второй в 1 мл до 10^7 , в третьей – в 1 мл до 10^8 . Опыт длился 5 дней. Для определения наличия инфекционного процесса в организме лабораторных животных проводили наблюдение за их состоянием, поведением, взятие крови для биохимического и гематологического анализа.

Через 24 – 48 ч после введения культуры *Staphylococcus aureus*, животные первой и второй группы активно поедали корм, поведение без признаков отклонений от нормы.

У животных третьей группы через 36 ч после введения культуры отмечалось угнетение общего состояния, повышение температуры тела до 41,0°C, частота пульса была в пределах 75–80 уд/мин, число дыхательных движений, также было увеличено и составляло 55–60 в минуту, сильная болезненность брюшной стенки. Гематологические показатели крови характеризовались лейкоцитозом ($17,4 \pm 0,87 \cdot 10^9/\text{л}$), гранулоцитозом ($10,1 \pm 0,44 \cdot 10^9/\text{л}$), увеличением числа лимфоцитов ($5,9 \pm 0,36 \cdot 10^9/\text{л}$), СОЭ ($3,1 \pm 0,16$ мм/ч). При этом количество эритроцитов ($4,3 \pm 0,26 \cdot 10^{12}/\text{л}$), уровень гемоглобина ($93,6 \pm 4,6$ г/л) и гематокрита ($0,28 \pm 0,01\%$) снизился. Биохимические показатели сыворотки крови: высокие значения уровня креатинина ($123,8 \pm 7,0$ мкмоль/л) и мочевины ($9,2 \pm 0,51$ ммоль/л), при этом снижение общего белка ($53,7 \pm 2,8$ г/л) и альбумина ($23,3 \pm 1,7$ г/л). Уровень глюкозы ($8,1 \pm 0,49$ ммоль/л) и триглицеридов ($1,63 \pm 0,1$ ммоль/л) также увеличился.

На 3-и сутки со дня введения культуры *Staphylococcus aureus* у животных второй группы отмечалось угнетение общего состояния, незначительное повышение частоты пульса и числа дыхательных движений, температура в пределах верхней границы физиологической нормы. Достоверные изменения в гематологических и биохимических показателях крови отсутствовали. В третьей группе пало 3 животных, у выживших – состояние угнетенное, температура, пульс и дыхание выше нормы. Отмечался лейкоцитоз ($18,9 \pm 1,1 \cdot 10^9/\text{л}$), гранулоцитоз ($13,4 \pm 0,51 \cdot 10^9/\text{л}$), эритропения ($3,8 \pm 0,22 \cdot 10^{12}/\text{л}$), диспротеинемия, гипергликемия ($10,5 \pm 0,63$ ммоль/л). В первой группе изменения в поведении животных и лабораторных анализах не регистрировались.

К 4-м суткам со дня введения культуры *Staphylococcus aureus* у кроликов первой группы отмечался отказ от воды и корма, частота пульса и

число дыхательных движений в пределах верхней границы физиологической нормы. Во второй группе – угнетение общего состояния, незначительное повышение частоты пульса, числа дыхательных движений, температуры. В третьей группе пало 7 животных. Лабораторные анализы животных третьей группы (рисунки 21, 22) указывают на развитие перитонита.

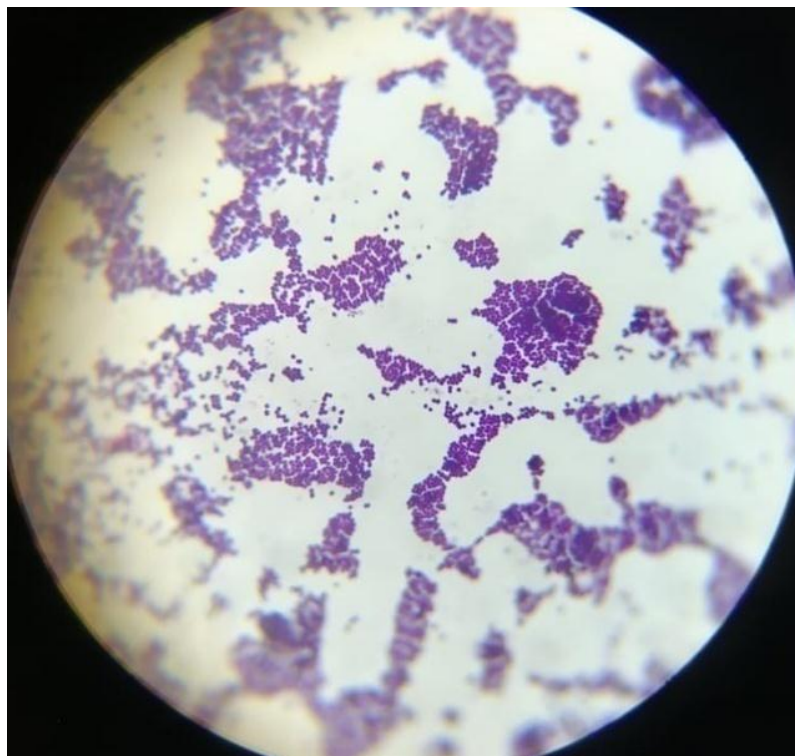


Рисунок 21 – Культура *Staphylococcus aureus*, выделенная из печени

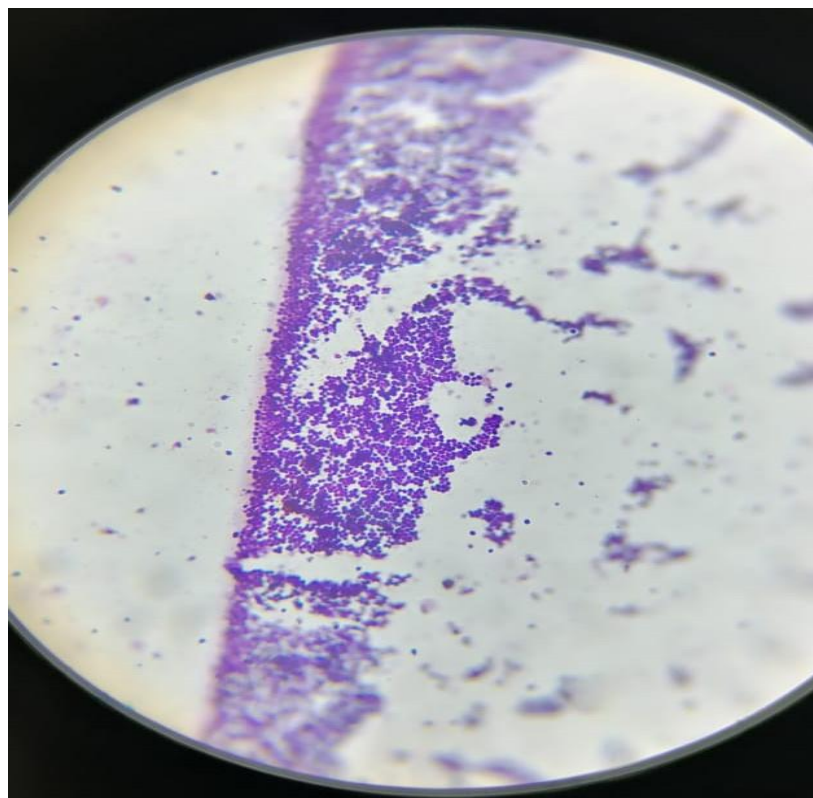


Рисунок 22 – Культура *Staphylococcus aureus*, выделенная из сердца

Таким образом, в 3-й группе наблюдалось развитие интраперитонеального инфекционного процесса, который без терапевтических мероприятий приводил к перитониту и гибели животных.

2.2.9.1.1. Фармакотерапия интраперитонеального инфекционного процесса, вызванного *Staphylococcus aureus*

Определение терапевтической эффективности ниосомальной формы офлоксацина в лечении индуцированного интраперитонеального инфекционного процесса (патент 2749374)

Для определения терапевтической эффективности офлоксацина при стафилококковой инфекции кроликам второй группы внутримышечно вводили свободную форму (2 раза в сутки) из расчета 10,0 мг/кг; третьей и четвертой ниосомальную форму (1 раз в сутки) в дозах 2,0 и 5,0 мг/кг массы тела соответственно; первая группа была контрольной, лечение не проводилось. Курс лечения длился 5 дней или в зависимости от показателей клинического статуса животных.

Терапию животных начинали спустя 24 часа после введения культуры *Staphylococcus aureus*, при условии клинического проявления заболевания.

**Динамика гематологических и биохимических показателей
у лабораторных животных при лечении индуцированной патологии**

В результате гематологического исследования крови установлено, что в первые сутки после введения культуры *Staphylococcus aureus* развивалась воспалительная реакция у животных всех исследуемых групп, характеризующаяся увеличением содержания лейкоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, СОЭ. Количество эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрит при этом ниже нормы. Гематологические показатели крови кроликов представлены в таблице 56.

Таблица 56 – Гематологические показатели крови кроликов, (n = 15; M±m)

Показатели	Фон	1 сутки				3 сутки				5 сутки				8 сутки			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Лейкоциты (WBC), *10 ⁹ /L	8,70± 0,44	17,40±0 ,87*	16,20± 0,85*	16,90± 0,80*	17,60± 0,63*	18,90± 1,10*	12,70± 0,76*	10,30± 0,40*	9,60± 0,48*	19,50± 1,00*	10,70± 0,60*	9,50± 0,50	8,90± 0,40	–	9,00± 0,50	9,00± 0,50	8,80± 0,40
Лимфоциты(Lym), *10 ⁹ /L	3,70± 0,19	5,90± 0,36*	5,10± 0,35*	5,30± 0,33*	5,70± 0,30*	6,20± 0,36*	4,80± 0,29*	4,30± 0,33*	3,80± 0,16	6,50± 0,40*	3,3,± 0,06*	4,00± 0,30*	4,00± 0,16	–	3,50± 0,10	4,00± 0,30	3,90± 0,16
Моноциты (Mon), *10 ⁹ /L	0,30± 0,02	0,40± 0,01	0,40± 0,02	0,40± 0,01	0,30± 0,01	0,40± 0,02	0,30± 0,02	0,40± 0,01	0,30± 0,01	0,40± 0,01	0,30± 0,01	0,40± 0,01	0,30± 0,01	–	0,30± 0,02	0,40± 0,01	0,30± 0,02
Гранулоциты (Gra), *10 ⁹ /L	4,00± 0,23	10,10± 0,44*	9,90± 0,35*	10,30± 0,41*	10,00± 0,45*	13,40± 0,51*	8,60± 0,46*	7,30± 0,31*	5,80± 0,20	13,70± 0,50*	6,90± 0,40*	6,00± 0,31*	4,50± 0,16	–	5,00± 0,16*	4,80± 0,10	4,10± 0,20
Лимфоциты(Lym), %	48,60± 2,40	30,60± 1,80*	32,30± 1,90*	31,40± 1,60*	30,90± 1,90*	24,80± 1,30*	38,10± 2,29	43,50± 1,60*	46,50 ± 2,20	22,60± 1,30*	48,30± 2,20	45,50± 1,60*	49,10± 2,20	–	45,30± 2,20	48,50± 1,60	49,90± 2,20
Моноциты (Mon), %	4,50± 0,25	4,10± 0,20	4,31± 0,10	4,30± 0,21	4,40± 0,21	4,10± 0,20	4,40± 0,20	4,00± 0,21	4,20± 0,20	4,00± 0,20	4,30± 0,10*	4,00± 0,21	4,20± 0,20	–	4,80± 0,10	4,40± 0,21	4,30± 0,20
Гранулоциты (Gra), %	46,50± 2,30	67,30± 3,40*	64,70± 3,00*	63,90± 3,10*	66,90± 3,19	72,50± 4,22*	56,50± 3,50	53,60± 3,00*	50,80± 2,40	74,50± 4,22*	49,90± 2,50	50,90± 3,00*	47,80± 2,20	–	49,90± 2,50	48,70± 2,40	46,90± 2,20
Эритроциты (RBC), *10 ¹² /L	5,90± 0,30	4,30± 0,26*	4,25± 0,19*	4,31± 0,23*	4,50± 0,30*	3,80± 0,22*	4,43± 0,20*	4,71± 0,23*	4,90± 0,20*	3,50± 0,22*	4,35± 0,10*	5,20± 0,23*	5,50± 0,28	–	4,80± 0,10*	5,40± 0,25	5,80± 0,30
Гемоглобин (HGB), g/L	145,70± 7,30	93,60± 4,60*	91,00± 5,20*	95,60± 4,20*	97,00± 5,80*	89,60± 4,50*	99,00± 5,70*	100,20± 5,00*	110,7± 5,20*	72,00± 4,30*	89,70± 2,10*	118,40± 6,00*	134,40± 5,10	–	123,30± 2,10*	136,70± 5,30	143,05± 5,60
Гематокрит (HCT), %	0,39± 0,01	0,28± 0,01*	0,27± 0,02*	0,29± 0,01*	0,27± 0,01*	0,23± 0,01*	0,28± 0,02*	0,29± 0,01*	0,31± 0,01*	0,22± 0,01*	0,30± 0,01*	0,32± 0,01*	0,36± 0,01	–	0,33± 0,01*	0,35± 0,01	0,38± 0,02
Тромбоциты (PLT), *10 ⁹ /L	250,60± 12,50	430,20± 21,50*	429,90± 21,50*	426,50± 25,30*	452,00± 22,60*	460,10± 21,50*	409,70± 20,50*	426,50± 25,30*	371,10± 18,60	519,20± 31,10*	413,00± 24,80*	348,30± 20,50*	302,00± 15,00	–	370,00± 13,60	307,50± 15,30*	254,10± 12,30
СОЭ, мм/ч	1,50± 0,09	3,10± 0,16*	3,30± 0,15*	3,20± 0,14*	3,30± 0,14*	3,90± 0,20*	3,00± 0,12*	2,80± 0,14*	2,50± 0,14*	4,20± 0,20*	2,90± 0,15*	2,50± 0,14*	2,00± 0,10*	–	2,50± 0,14*	2,10± 0,15*	1,70± 0,10

Примечание: *P≤0,05, разница достоверна по отношению к фоновым показателям

На 3-и сутки эксперимента у животных первой группы содержание лейкоцитов превышало данный показатель у здоровых животных на 54,0, гранулоцитов на 70, тромбоцитов на 45%. Количество эритроцитов ниже нормы на 35, уровень гемоглобина на 39, гематокрита на 41 %. Во второй группе содержание лейкоцитов выше на 31 %, гранулоцитов на 53, тромбоцитов на 39 %, чем у клинически здоровых животных. Количество эритроцитов ниже нормы на 25, уровень гемоглобина на 32, гематокрита на 28 %. В третьей и четвертой группах наблюдалось снижение воспалительной реакции, по сравнению с первым днем взятия крови, что подтверждалось снижением в крови лейкоцитов на 39 и 45 %, гранулоцитов на 29 и 42 %, соответственно. Количество эритроцитов в третьей группе ниже нормы на 20, уровень гемоглобина на 31, гематокрита на 26 %. В четвертой группе количество эритроцитов ниже нормы на 17, уровень гемоглобина на 24, гематокрита на 20 %.

К пятым суткам эксперимента в первой группе показатели лейкоцитов, гранулоцитов, а также скорость оседания эритроцитов оставались на уровне прежних значений. Количество эритроцитов и гематокрита, также ниже нормы, при этом уровень гемоглобина снизился еще на 20%. Во второй группе наблюдалось снижение воспалительной реакции, что подтверждалось снижением содержания лейкоцитов в крови на 16 % по сравнению с предыдущим показателем, гранулоцитов на 20, тромбоцитов на 18 %. Количество эритроцитов находилось на уровне прежнего взятия крови, уровень гемоглобина вырос на 15, гематокрита на 9 %. В третьей группе содержание лейкоцитов достоверно не отличалось от аналогичного показателя у здоровых животных, уровень гранулоцитов ниже на 18 % по сравнению с предыдущим взятием, но результатов здоровых животных не достиг. Количество эритроцитов в третьей группе увеличилось на 9, уровень гемоглобина на 15, гематокрита на 9 %. В четвертой группе показатели крови соответствовали данным клинически здоровых животных, что являлось

подтверждением выздоровления животных в группе, где применялся офлоксацин в ниосомальной форме.

На 8-е сутки эксперимента во второй группе содержание лейкоцитов и гранулоцитов находилось в пределах физиологической нормы, количество эритроцитов выросло на 9, уровень гемоглобина на 28 %, но параметров клинически здоровых животных достигнуто не было. В третьей и четвертой группах регистрировалась стабилизация вышеупомянутых показателей в пределах физиологической нормы.

В результате биохимического исследования крови, установлено, что в 1-е сутки после введения культуры *Staphylococcus aureus* отмечалось повышение во всех группах таких показателей, как: АЛТ, АСТ, амилаза, глюкоза, триглицериды, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, билирубин и снижение уровня общего белка и альбумина. Биохимические показатели крови кроликов представлены в таблице 57.

На 3-е сутки эксперимента в первой группе в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 39, АСТ на 25, амилазы на 23, глюкозы на 39, триглицеридов на 42, мочевины на 39, креатинина на 22, щелочной фосфатазы на 34 %, уровень прямого билирубина в 3 раза, общего билирубина в 2,3 раза. При этом наблюдалось снижение уровня общего белка на 25, альбумина на 30 %. Во второй группе также в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 27, АСТ на 17, амилазы на 15, глюкозы на 30, мочевины на 33, креатинина на 19 %, уровень прямого билирубина в 2,7, общего билирубина в 2,4 раза, количество триглицеридов и щелочной фосфатазы осталось на уровне 1-х суток исследования. При этом наблюдалось снижение уровня общего белка на 19, альбумина на 26 %.

Таблица 57 – Биохимические показатели сыворотки крови лабораторных животных, (n = 15; M±m)

Показатель	Фон	1 сутки				3 сутки				5 сутки				8 сутки			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
АЛАТ, Ед/л	55,90± 2,80	61,50± 3,10*	61,90± 3,20*	60,10± 3,10	62,90± 3,15	92,00± 3,70*	77,00± 4,60*	68,30± 3,40*	64,70± 3,90*	99,10± 2,90	69,80 ± 3,50*	62,10± 3,40*	59,60± 3,90*	–	60,50± 3,50	58,30± 3,00	56,10± 2,80
АСАТ, Ед/л	86,30± 5,12	98,30± 5,10*	99,00± 4,90*	97,50± 4,20*	99,90± 4,10*	115,30± 6,20*	104,60± 6,23*	103,10± 6,20	98,00± 5,70*	110,70± 6,20*	96,20± 4,50*	94,40± 4,00	90,70± 5,40*	–	90,90± 4,50	88,70± 4,00	86,50± 2,30
Амилаза, Ед/л	172,60± 10,40	199,60± 12,00*	196,30± 11,70*	195,30± 11,20*	198,50± 11,70*	223,70± 13,40*	204,10± 12,20*	199,80± 11,70*	190,10± 11,00*	226,70± 13,6*	199,40± 12,60*	191,50± 11,00*	180,30± 11,10*	–	183,70± 11,10	180,50± 11,00	173,10± 10,10
Щелочная фосфатаза, Ед/л	45,90± 4,00	64,20± 3,00*	68,00± 3,40*	66,30± 4,00	65,10± 3,90	70,10± 4,20*	69,70± 4,50*	66,70± 4,00	51,00± 3,50	78,50± 4,30*	76,20± 3,80*	60,50± 4,00	48,10± 4,70	–	52,30± 2,50	49,30± 2,50	45,00± 2,70
Глюкоза, ммоль/л	6,40 ± 0,32	8,10 ± 0,49*	8,40± 0,50*	8,70± 0,50*	8,30± 0,50*	10,50± 0,63*	9,40± 0,68	9,00± 0,44	7,51± 0,38*	11,30 ± 0,60*	9,20± 0,50	7,90± 0,42*	6,80± 0,34	–	7,60± 0,46*	6,90± 0,30	6,63± 0,40
Креатинин, мкмоль/л	108,20± 5,41	123,80± 7,00*	125,90± 7,20*	130,00± 7,50*	126,90± 7,10*	138,80± 8,30*	133,00± 7,90*	130,30± 6,70*	122,10± 7,10*	152,50± 7,60	125,80± 7,90*	121,20± 6,70*	113,40± 7,10*	–	115,40± 7,00	112,90± 7,70	109,00± 2,60
Мочевина, ммоль/л	7,60± 0,38	9,20± 0,51*	10,00± 0,60*	9,90± 0,60*	10,30± 0,70*	12,50± 0,75*	11,90± 0,70*	11,20± 0,60*	9,10± 0,70*	13,60± 0,70*	10,50± 0,70*	9,70± 0,60*	8,50± 0,70*	–	8,40± 0,70	8,00± 0,60	7,88± 0,50
Общий белок, г/л	60,80± 3,04	53,70± 2,80*	57,50± 2,90	54,50± 2,90	55,60± 3,30	45,60± 2,60*	49,00± 2,50*	52,10± 2,80	56,80± 3,40	43,70± 2,20*	53,60± 2,90*	55,80± 2,90	59,30± 3,00	–	57,10± 2,90	59,00± 2,70	60,60± 3,00
Альбумин, г/л	28,30± 1,42	23,30± 1,70*	20,10± 1,80	21,00± 1,60*	22,80± 2,00	19,70± 1,10*	20,90± 1,40	21,20± 1,60*	25,70± 2,00	19,10± 1,00*	20,70± 1,30	25,20± 1,20*	27,00± 1,35	–	26,00± 1,30	27,60± 1,20	29,10± 1,30
Триглицериды, ммоль/л	1,10± 0,05	1,63± 0,10*	1,80± 0,10*	1,70± 0,10	1,80± 0,08	1,90± 0,15*	1,90± 0,20	1,60± 0,10	1,33± 0,08	2,30± 0,20*	2,00± 0,20	1,40± 0,10	1,20± 0,08	–	1,40± 0,20	1,20± 0,10	1,20± 0,10
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,90± 0,01	1,60± 0,06*	1,80± 0,06*	1,60± 0,10	1,80± 0,10	2,70± 0,20*	2,40± 0,20	1,90± 0,10	1,60± 0,10	2,80± 0,20*	1,50± 0,10	1,00± 0,01	0,99± 0,06	–	1,10± 0,1	1,00± 0,01	0,90± 0,01
Билирубин общий, мкмоль/л	1,10± 0,06	1,50± 0,07*	1,40± 0,07*	1,70± 0,060*	1,90± 0,10	2,50± 0,10*	2,60± 0,20	2,00± 0,06*	1,70± 0,10	2,70± 0,10*	2,00± 0,12	1,20± 0,05	1,10± 0,10	–	1,40± 0,12	1,20± 0,05	1,10± 0,10

Примечание: *p ≤ 0,05, разница достоверна по отношению к фоновым показателям

В третьей группе в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 18, АСТ на 16, амилазы на 14, глюкозы на 29, триглицеридов на 31, мочевины на 32, креатинина на 17, щелочной фосфатазы на 30 %, уровень прямого и общего билирубина в 2 раза. При этом наблюдалось снижение уровня общего белка на 14, альбумина на 25 %. В четвертой группе также в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 14, АСТ на 12, глюкозы на 15, мочевины на 13, креатинина на 11 %, уровень прямого билирубина в 1,7, общего билирубина в 1,5 раза. Количество амилазы и щелочной фосфатазы не имеет достоверной разницы по отношению к фоновым показателям. При этом наблюдалось снижение уровня общего белка на 19, альбумина на 12 %.

На 5-е сутки эксперимента в первой группе не отмечали в исследуемых биохимических показателях достоверных изменений в сравнении с данными прошлого взятия крови. Во второй группе отмечалось снижение содержания АЛТ, АСТ, амилазы, мочевины, но достоверные изменения обнаруживались только в снижении уровня прямого билирубина на 37, общего билирубина на 23%. В третьей группе уровень глюкозы достоверно снизился на 12, мочевины на 14, уровень билирубина на 40 %. При этом наблюдалось достоверное повышение уровня альбумина на 16 %. В четвертой группе показатели крови соответствовали данным клинически здоровых животных, что являлось подтверждением выздоровления животных в группе, где применялся офлоксацин в ниосомальной форме.

На 8-е сутки эксперимента во второй, третьей и четвертой группах регистрировалась стабилизация вышеупомянутых показателей в пределах физиологической нормы.

При введении культуры *Staphylococcus aureus* регистрировался падеж 1 животного на 1-е сутки, 4 животных на 3-е сутки и 5 животных на 5-е сутки в первой группе, во второй группе 1 животного на 3-и сутки и 2 животных на 5-е сутки. Это объясняется высокой концентрацией стафилококка в органах и

биологических жидкостях. В третьей и четвертой группах на протяжении всего эксперимента гибель животных отсутствовала (Табл. 58).

Таблица 58 – Количество погибших и выживших животных при инфицировании культурой *Staphylococcus aureus*

Группа	Гибель животных с начала эксперимента				Количество выживших животных на 8-е сутки после заражения	% выживших животных
	1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	8-е сутки		
1	1	4	5	0	0	0
2	0	1	2	0	7	70
3	0	0	0	0	10	100
4	0	0	0	0	10	100

Морфологические исследования органов кроликов при индуцированном интраперитонеальном инфекционном процессе, вызванном *Staphylococcus aureus* и его фармакотерапии

При морфологическом исследовании срезов печени животных в первой группе дольчатая структура сохранена, балки сохранены (рисунок 23). Наблюдались разнообразные очаговые поражения печени. В триадах – набухание эндотелия артерий и некроз стенки вены. Гепатоциты, расположенные вблизи таких триад, находились в состоянии гидропической дистрофии, встречались очаги некроза (рисунок 24). В некоторых триадах такие изменения отсутствовали. В крупном желчном протоке наблюдалось отслоение (десквамация) эпителиального слоя слизистой оболочки. Присутствовали сохранившиеся, неподверженные патологии гепатоциты.

Дополнительное окрашивание выявило большое количество кокков.

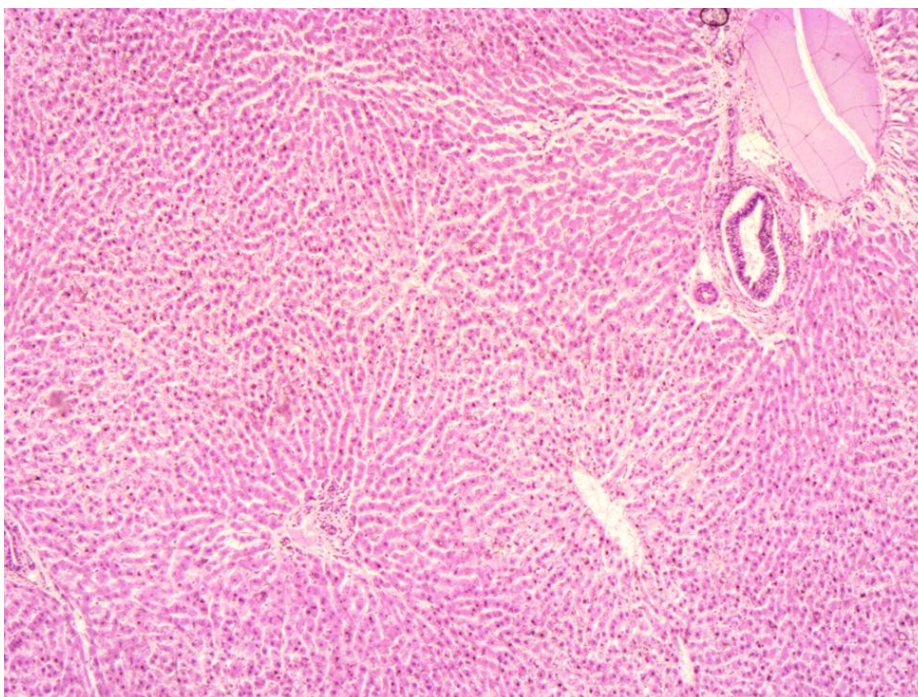


Рисунок 23 – Срез печени кролика первой группы.
Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x100

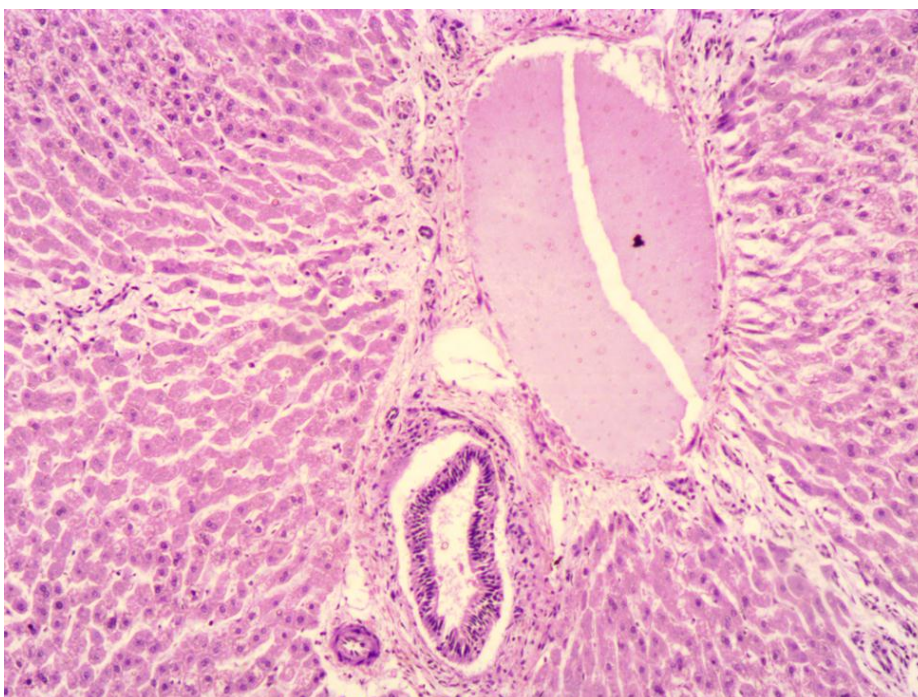


Рисунок 24 – Срез печени кролика первой группы.
Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x200

При оценке срезов легких животной первой группы выявлены обширные очаги геморрагической пневмонии – артериальная гиперемия (артерии, микроциркуляторное русло заполнено кровью), в альвеолах кровь,

в бронхах геморрагический экссудат, десквамация эпителиального слоя, инфильтрация подслизистой основы лимфоцитами (рисунки 25, 26). Оставшаяся часть легкого в состоянии эмфиземы (Рисунок 27).

Дополнительный метод окраски кокков не выявил.

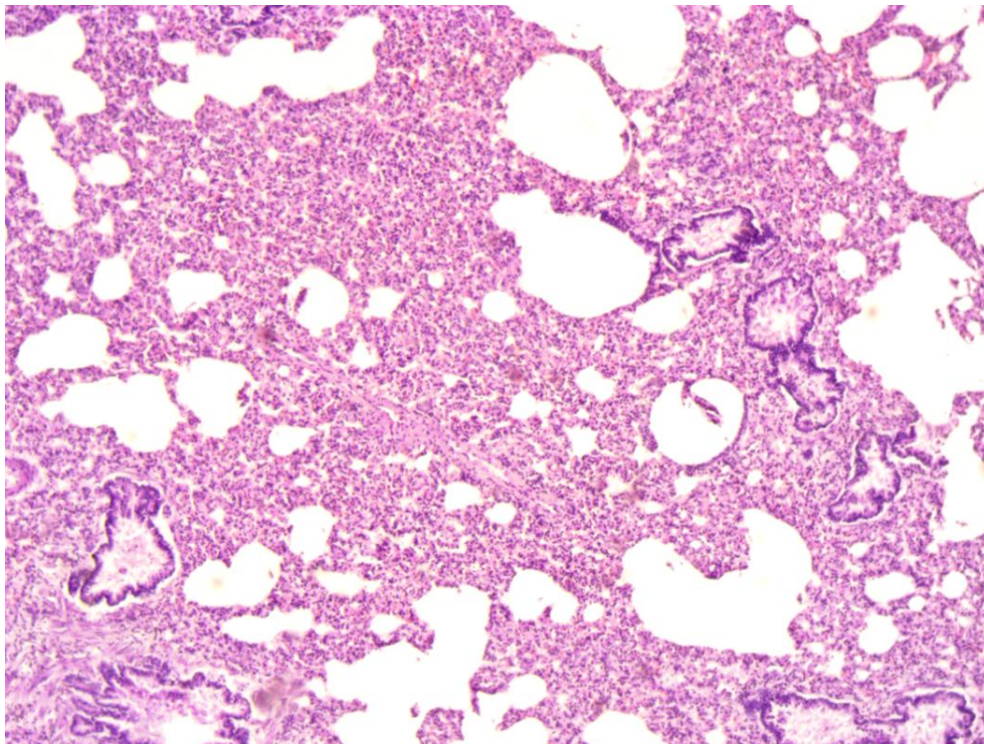


Рисунок 25 – Срез легкого кролика первой группы.
Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x100

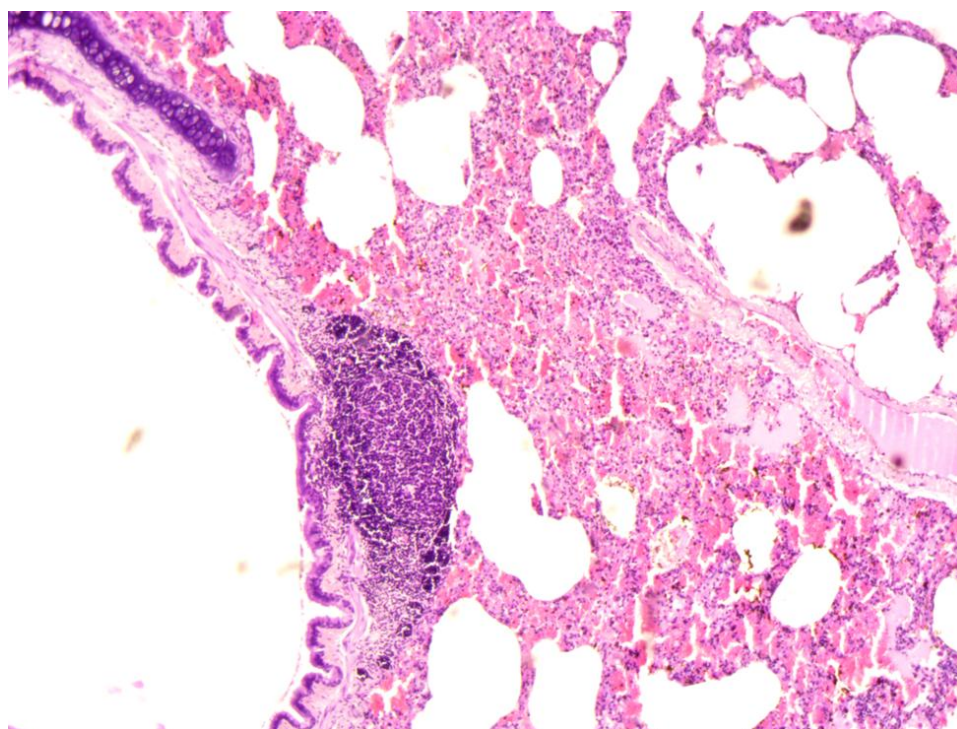


Рисунок 26 – Срез легкого кролика первой группы.
Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x200

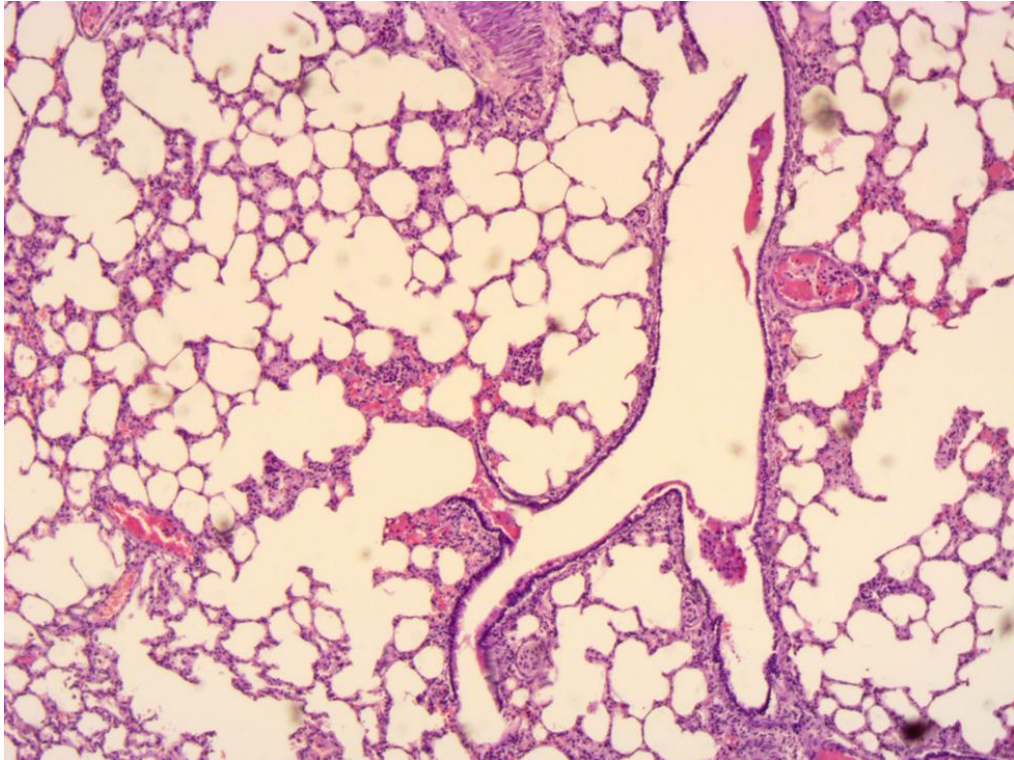


Рисунок 27 – Срез легкого кролика первой группы.
Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x200

При оценке срезов сердца животных первой группы выявлены патологические изменения со стороны сосудистого русла, повлекшие дальнейшие патологические процессы в миокарде. В артериях, прекапиллярах и капиллярах – переполнение кровью, вызвавшее периваскулярный отек. Следствием периваскулярного отека являлось расслоение мышечной ткани, истончение и дисконфлексация кардиомиоцитов (Рисунок 28).

При дополнительном методе окраски кокки не обнаружены.

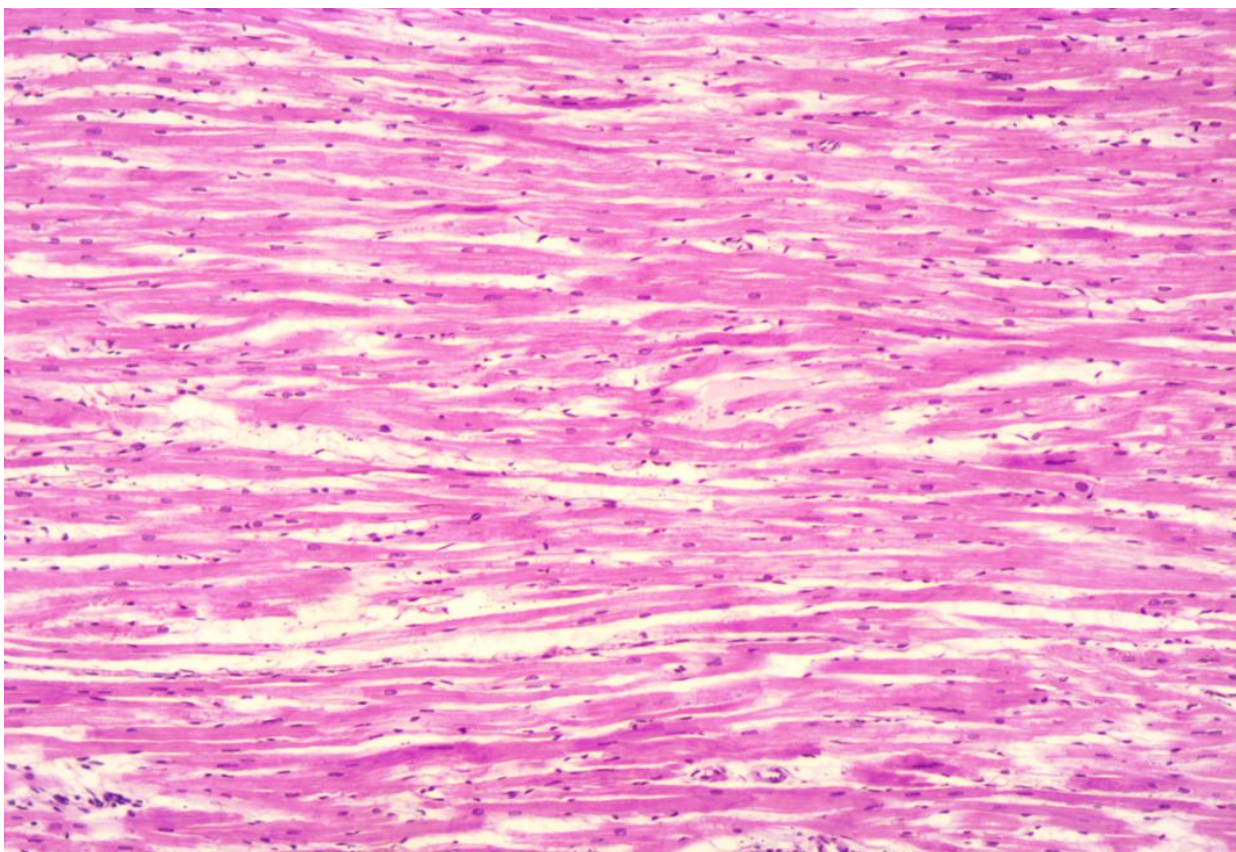


Рисунок 28 – Срез миокарда кролика первой группы.
Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x200

При исследовании срезов печени животных второй группы, окрашенных гематоксилином и эозином, выявлено, что дольковая и балочная структуры сохранены (Рисунок 29). В кровеносном русле в некоторых венах триад наблюдалось наличие крови, преимущественно эритроцитов. Синусоидные капилляры крови не содержали. Гепатоциты в состоянии гидропической дистрофии. Обращало на себя внимание наличие значительного количества лимфоцитов в печени, большое количество в области триад, в меньшем количестве в междольковой соединительной ткани (Рисунок 30). Лимфоциты инфильтрировали также стенку крупного желчного протока. Здесь они выявлялись в базальной части эпителиального слоя и в собственной пластинке слизистой оболочки протока.

При дополнительном окрашивании в срезах изредка встречались кокки.

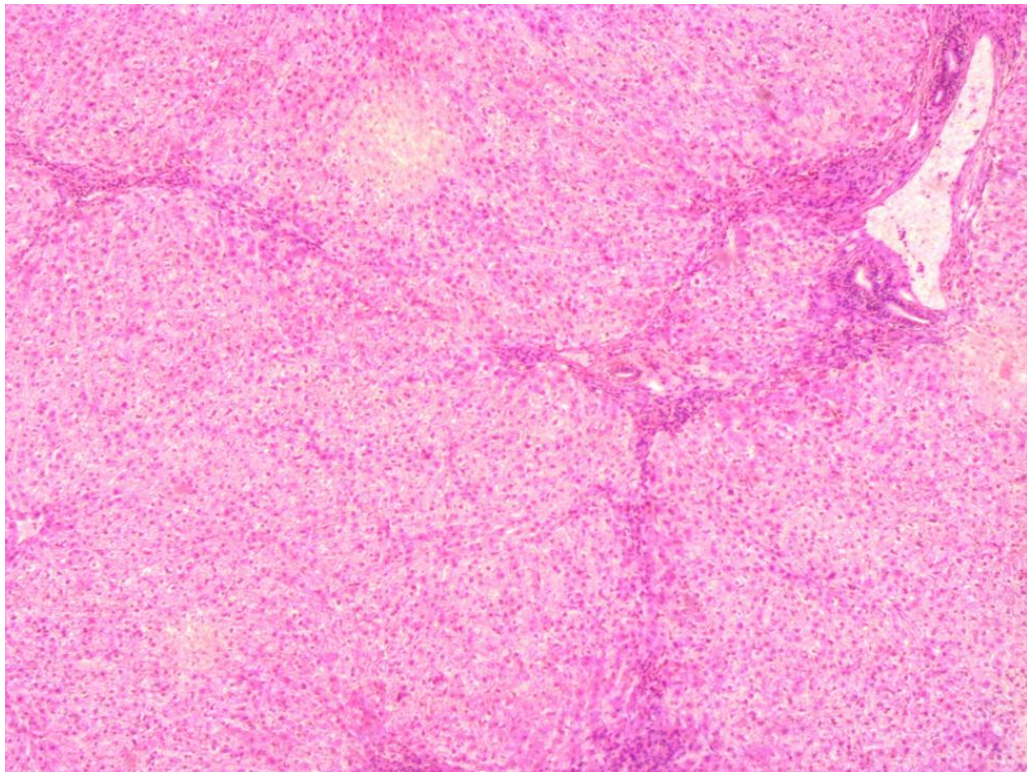


Рисунок 29 – Срез печени кролика второй группы.
Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x100

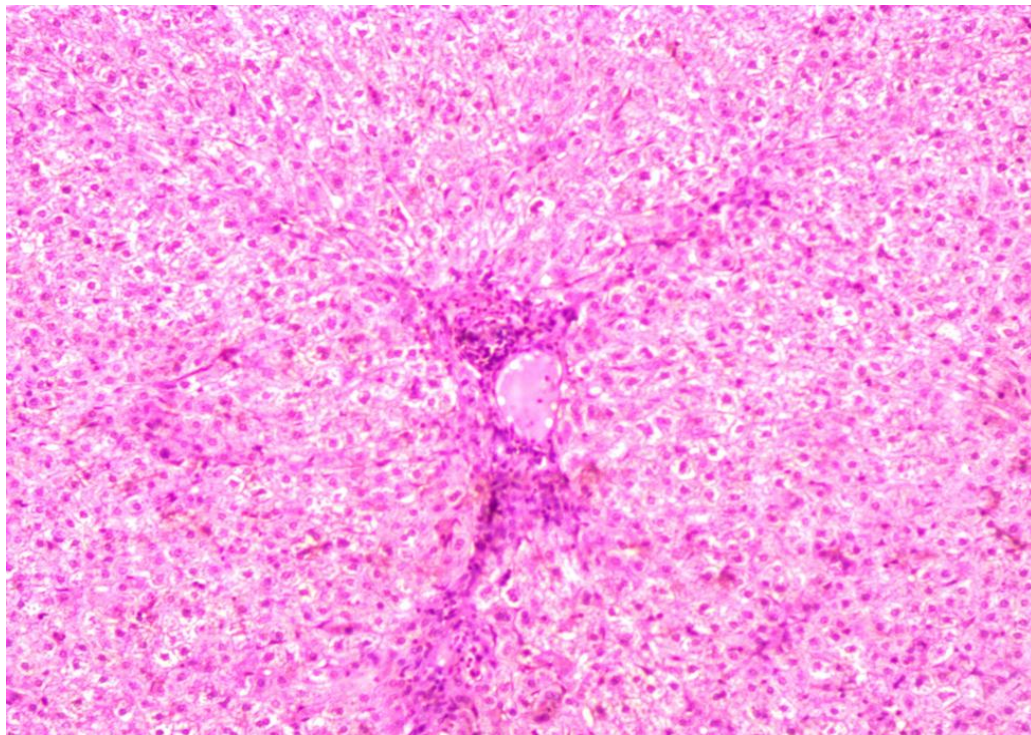


Рисунок 30 – Срез печени кролика второй группы.
Окраска гематоксилин-эозином. Ув. X200

При оценке срезов сердца животных второй группы выявлены изменения со стороны сосудистого русла – коронарные сосуды заполнены

кровью, наблюдалось набухание и очаговая десквамация эндотелия мелких сосудов артериального русла (артерий, артериол) – регенерация эндотелия, капилляры миокарда заполнены кровью. Миокард в состоянии отека. Обнаруживалась гидропическая дистрофия кардиомиоцитов в слоях миокарда вблизи эпикарда.

При дополнительном окрашивании кокки не обнаружены.

В срезах легкого животных второй группы выявлена преимущественно эмфизема – структуры ацинусов расширены, межальвеолярные перегородки истончены (Рисунок 31). В некоторых долях обнаружены следующие изменения: в артериальном русле наблюдалась регенерация эндотелия, альвеолы заполнены эритроцитами, отмечалось наличие большого количества макрофагов, которые, в основном, находились в полости альвеол. В некоторых альвеолах их количество достигало 5–7. В альвеолах, где присутствовали макрофаги, количество эритроцитов незначительно или же их следы. По всей видимости, происходило очищение альвеол макрофагами от эритроцитов.

При дополнительном окрашивании кокки не обнаружены.

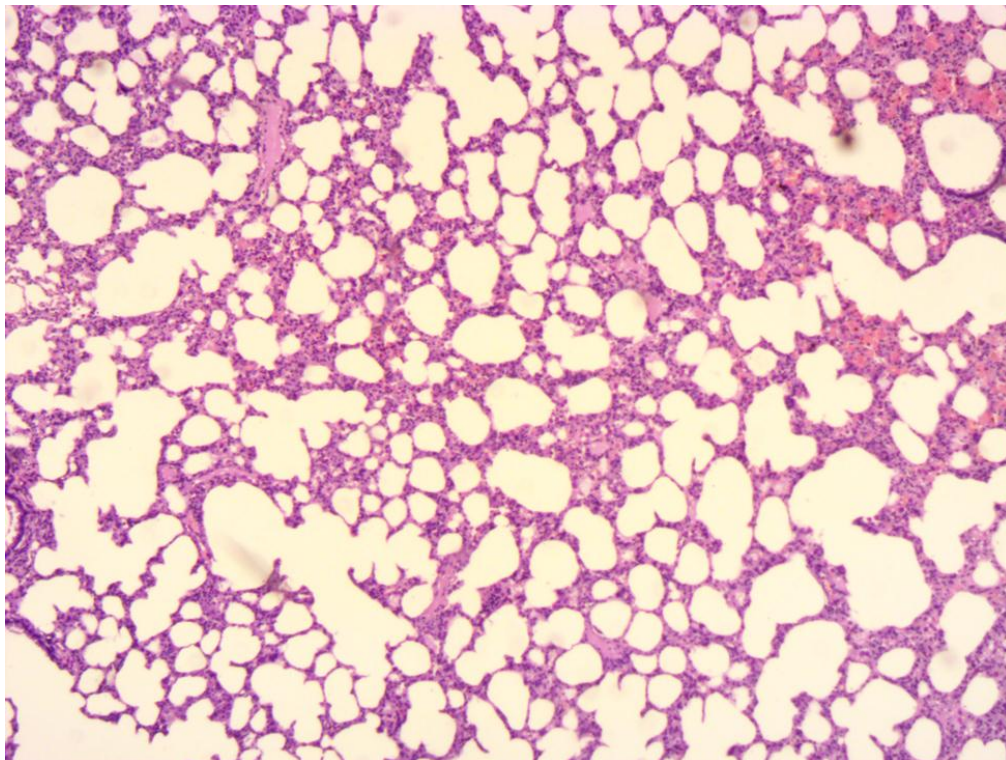


Рисунок 31 – Срез легкого кролика второй группы.
Окраска гематоксилин-эозином. Ув. X200

При исследовании срезов печени животных третьей группы (Рисунок 32) выявлена следующая картина: печеночные дольки и печеночные балки сохранены. В крупных междольковых венах обнаружен застой крови, сдвиг эритроцитов и гемосидероз. В них наблюдалось набухание и очаговая десквамация эндотелия, расслоение меди и очаговый лизис миоцитов с отеком адвентиции. В триадах – инфильтрация стенки желчного протока лимфоцитами и набухание эндотелия капилляров. Такие изменения затрагивали лишь часть триад. В большинстве триад патологические изменения отсутствовали. В дольках центральные вены или частично заполнены кровью, или в них нет крови, что соответствовало норме. Синусоидные капилляры в некоторых дольках не содержали крови, в некоторых умеренно заполнены кровью.

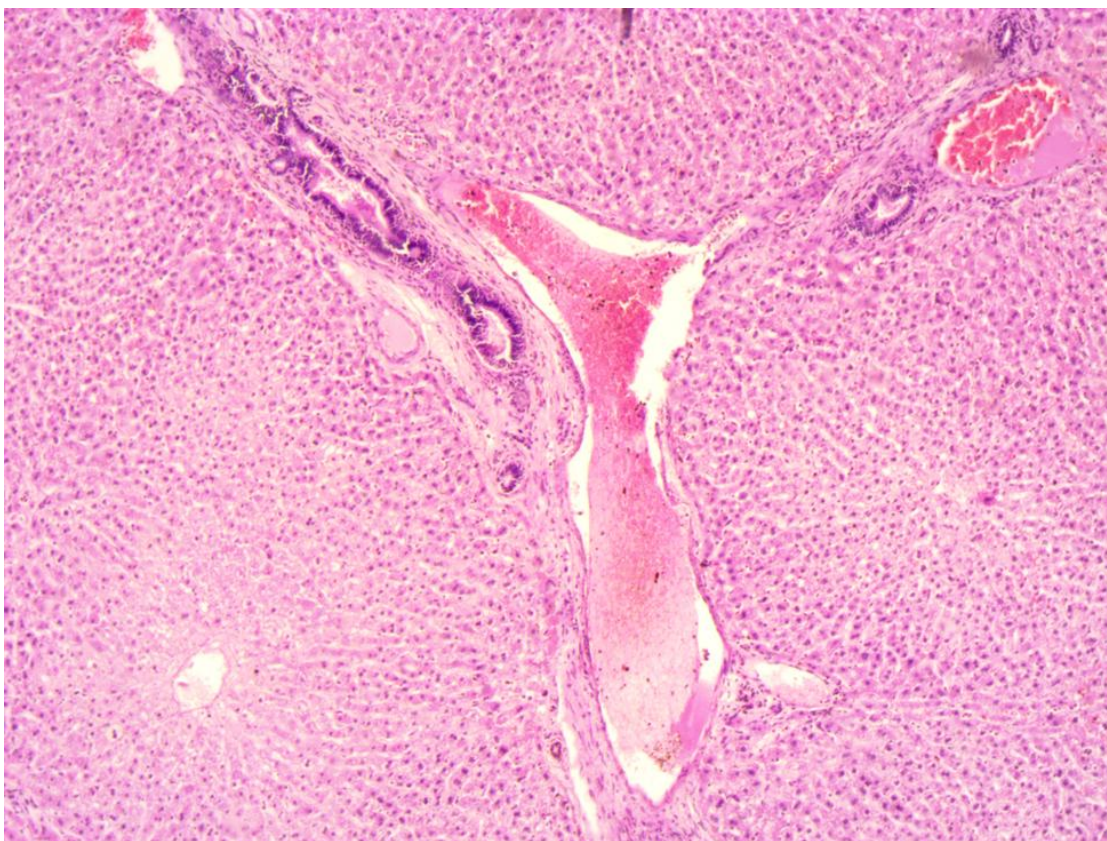


Рисунок 32 – Срез печени кролика третьей группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. X 200

В их стенках встречались звездчатые клетки Купфера. Ярко выражены изменения в гепатоцитах – в цитоплазме выявлялись прозрачные полости (гидропическая дистрофия). Ядра гепатоцитов округлые с хорошо выраженным 1 реже 2 ядрышками и мелкозернистым хроматином. В поле зрения встречались 1–2 двуядерных гепатоцита. В стенке желчного пузыря – десквамация эпителиального слоя и очаговая инфильтрация собственного слоя лимфоцитами.

При дополнительном методе окраски повсеместно выявлялись кокки, незначительное количество в полости междольковых желчных протоков, в цитоплазме гепатоцитов. Преобладали монококки, но также присутствовало значительное количество диплококков. В просвете капилляров кокки не обнаружены.

В стенке сердца животных третьей группы при окраске гематоксилином и эозином и дополнительным методом изменения не выявлены (рисунок 33).

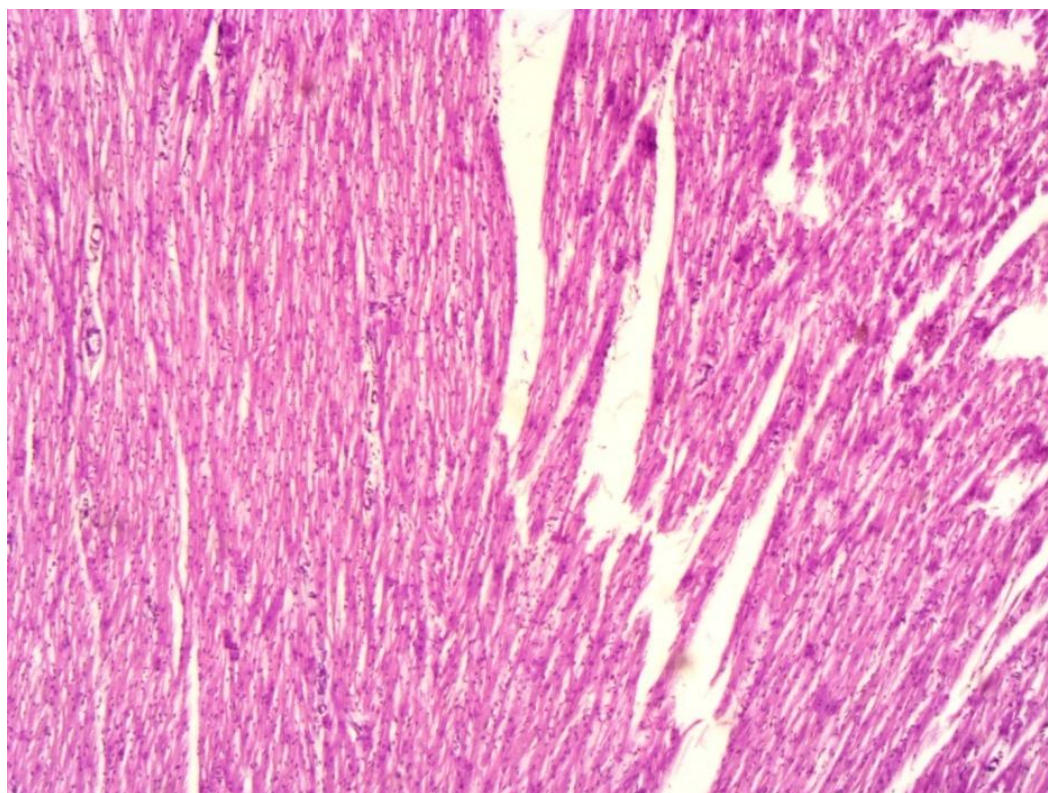


Рисунок 33 – Срез сердца кролика третьей группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. X 200

При оценке срезов легкого кроликов третьей группы, окрашенных гематоксилином и эозином (Рисунок 34), выявлен застой крови в венозном русле, в венах и капиллярах. Имеет место чередование альвеол с просветом, заполненным кровью, и расширенных альвеол с истонченной стенкой (очаговая эмфизема). В альвеолах, заполненных кровью, выявлялся гемосидерин. Кровь обнаружена и в просвете средних и малых бронхов. Собственная пластинка стенки бронхов инфильтрирована лимфоцитами.

При дополнительном методе окраски в срезах видны кокки в незначительном количестве.

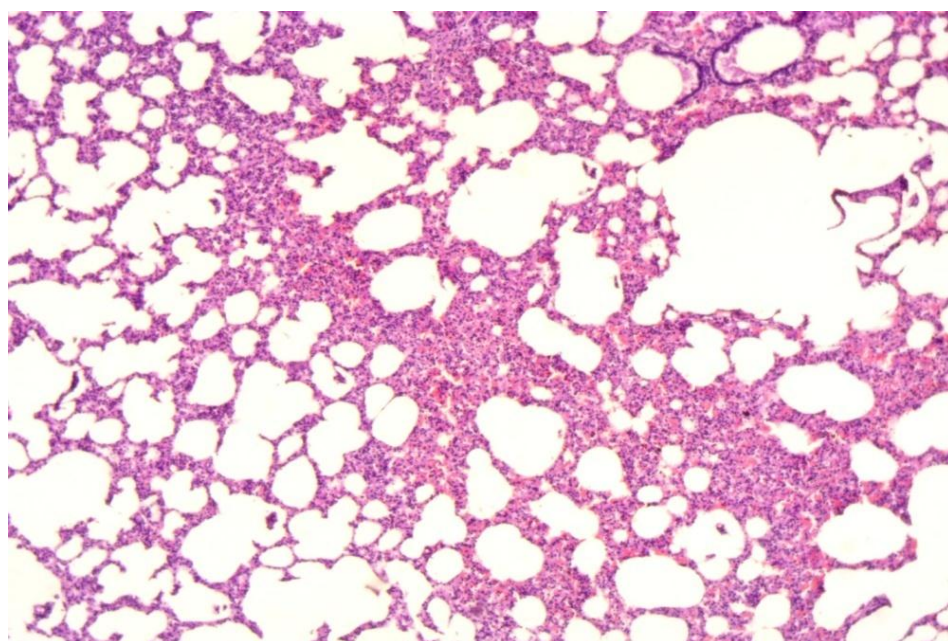


Рисунок 34 – Срез легкого кролика третьей группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. X 200

При оценке срезов печени животных четвертой группы обнаружено (рисунок 35), что печеночные дольки и печеночные балки сохранены. В сосудах печени артериального русла наблюдалась регенерация эндотелия, в сосудах венозного русла изменения отсутствовали. Синусоидные капилляры умеренно наполнены кровью. Центральные вены или частично заполнены кровью или в них нет крови. В большинстве триад патологические изменения отсутствовали. Цитоплазма гепатоцитов чаще гомогенная, изредка наблюдались мелкие вакуоли. Ядра гепатоцитов округлые с хорошо

выраженным 1 реже 2 ядрышками и мелкозернистым хроматином. В поле зрения встречались 1-2 двуядерных гепатоцита.

При дополнительном методе окраски кокки не обнаружены.

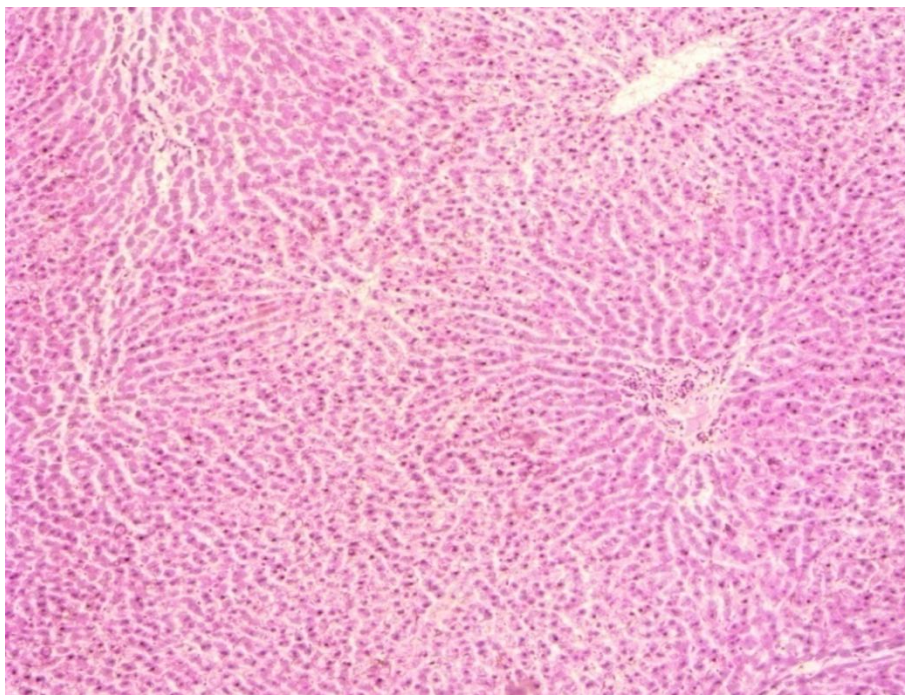


Рисунок 35 – Срез печени кролика четвертой группы.
Окраска гематоксилин-эозином. Ув. X 200

В стенке сердца животных четвертой группы при окраске гематоксилином и эозином (Рисунок 36) и дополнительным методом патология не выявлена.

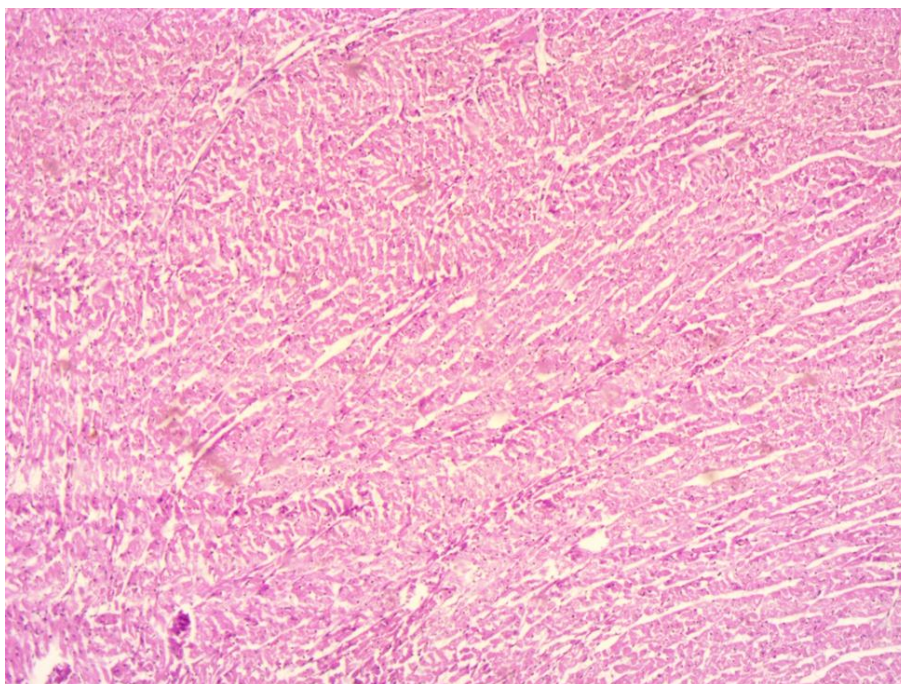


Рисунок 36 – Срез сердца кролика четвертой группы.
Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x100

При оценке срезов легкого животных четвертой группы, окрашенных гематоксилином и эозином, выявлено чередование долек с умеренно расширенными альвеолами и дольками с малым просветом в альвеолах. В просвете средних и малых бронхов имеет место незначительное количество секрета. Собственная пластинка стенки бронхов умеренно инфильтрирована лимфоцитами. При дополнительном методе окраски в срезах кокки не выявлены.

Таким образом, в первой группе, где терапевтические мероприятия не проводились животные пали от развившегося перитонита. Во второй группе наблюдалась определенная эффективность лечения – пало 1 животное от перитонита и у 3 регистрировались осложнения в виде патологий дыхательной системы, но неполное подавление микрофлоры способствует дальнейшей антибиотикорезистентности выделенной культуры. Длительность заболевания во 2, 3 и 4 группах составила $8,60 \pm 0,32$; $7,71 \pm 0,29$ и $5,47 \pm 0,24$ дней соответственно.

В третьей и четвертой группах, где применялась ниосомальная форма офлоксацина наблюдалась 100 % сохранность животных, такие показатели

как: температура тела, частота пульса и дыхания в пределах физиологической нормы после перенесенного индуцированного заболевания инфекционной этиологии. Это объясняется этиотропным действием антибактериального препарата. Ниосомы доставили офлоксацин в терапевтической дозе в очаг воспаления, где происходило его модифицированное высвобождение в течение суток на протяжении курса антибиотикотерапии.

Определение терапевтической эффективности ниосомальной формы цефотаксима в лечении индуцированного интраперитонеального инфекционного процесса

Для определения терапевтической эффективности ниосомального цефотаксима в лечении индуцированного интраперитонеального инфекционного процесса было заражено 60 кроликов, которых разделили на 4 группы – 1 контрольную и 3 опытные. Лечение животных первой группы не проводили, кроликам второй группы внутримышечно вводили свободную форму (2 раза в сутки) из расчета 15,0 мг/кг; третьей и четвертой ниосомальную форму (1 раз в сутки) в дозах 5,0 и 8,0 мг/кг массы тела соответственно. Курс лечения длился 5 дней или в зависимости от показателей клинического статуса животных. Терапию животных начинали спустя 24 часа после введения культуры *Staphylococcus aureus*, при условии клинического проявления заболевания.

Динамика гематологических и биохимических показателей у лабораторных животных при лечении индуцированной патологии

В результате гематологического исследования крови, установлено, что в первые сутки после введения культуры *Staphylococcus aureus* развивается воспалительная реакция во всех исследуемых группах, характеризующаяся увеличением содержания лейкоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, СОЭ.

Количество эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрита при этом ниже нормы. Гематологические показатели крови кроликов представлены в таблице 59.

Таблица 59 – Гематологические показатели крови лабораторных животных (n = 15; M±m)

Показатель	Фон	1 сутки				3 сутки				5 сутки				8 сутки			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Лейкоциты (WBC), *10 ⁹ /L	8,40± 0,40	16,90± 0,80*	16,60± 0,90*	16,80± 0,80*	17,10± 0,60*	17,50±1 ,20*	13,40± 0,70*	11,00± 0,40*	10,20± 0,50*	18,80± 0,80*	10,00± 0,50*	9,40± 0,50	9,00± 0,50	–	9,10± 0,50	8,90± 0,50	8,60± 0,40
Лимфоциты(Lym), *10 ⁹ /L	3,60± 0,20	5,80± 0,40*	5,4± 0,3*	5,50± 0,30*	5,80± 0,30*	6,00± 0,30*	5,10± 0,30*	4,80± 0,30*	4,00± 0,20	6,20± 0,30*	4,50± 0,20*	4,10± 0,30*	3,90± 0,20	–	3,90± 0,20	3,80± 0,30	3,70± 0,20
Моноциты (Mon), *10 ⁹ /L	0,30± 0,01	0,40± 0,02	0,3± 0,01	0,40± 0,01	0,30 ±0,01	0,40± 0,01	0,30± 0,02	0,40± 0,01	0,30± 0,02	0,40± 0,01	0,30± 0,01	0,40± 0,01	0,30± 0,01	–	0,30± 0,02	0,40± 0,02	0,30± 0,01
Гранулоциты (Gra), *10 ⁹ /L	4,01± 0,20	9,60± 0,30*	9,5± 0,4*	9,90± 0,42*	9,20± 0,40*	11,80±0 ,50*	8,20± 0,50*	7,90± 0,30*	6,00± 0,30	13,40± 0,60*	6,40± 0,40*	5,70± 0,30*	4,40± 0,20	–	4,60± 0,20*	4,40± 0,22	4,20± 0,21
Лимфоциты(Lym), %	48,50± 2,40	30,20± 1,70*	31,3± 1,9*	30,40 ±1,50*	31,00 ±1,80*	23,40±1 ,30*	37,10± 2,30	41,70± 1,70*	42,00± 2,10	20,90± 1,40*	46,20± 2,20	48,30± 1,50*	49,10± 2,20	–	47,50± 2,20	49,50± 1,80	49,80± 2,30
Моноциты (Mon), %	4,40± 0,30	4,10± 0,10	4,31± 0,2	4,40 ± 0,10	4,20 ± 0,20	4,20± 0,10	4,30± 0,20	4,10± 0,20	4,10± 0,20	4,10± 0,20	4,20± 0,10	4,10± 0,10	4,30± 0,20	–	4,50± 0,20	4,40± 0,20	4,30± 0,20
Гранулоциты (Gra), %	47,30± 2,30	66,80± 3,20*	65,2± 3,1*	66,00 ±3,20*	65,30 ±3,30	73,70±4 ,20*	58,90± 3,90	55,40± 3,10*	54,10± 2,50	75,60± 4,20*	50,50± 2,40	48,70± 2,30*	47,90± 2,10	–	48,00± 2,20	47,20± 2,40	47,90± 2,20
Эритроциты (RBC), *10 ¹² /L	5,80± 0,30	4,50± 0,30*	4,3± 0,21*	4,40± 0,30*	4,20± 0,30*	4,00± 0,20*	4,40± 0,20*	4,90± 0,30*	5,20± 0,20*	3,60± 0,20*	4,80± 0,21*	5,30± 0,30*	5,50± 0,30	–	5,30± 0,30	5,60± 0,30	5,70± 0,20
Гемоглобин (HGB), g/L	144,90± 7,20	95,80± 4,90*	92,9± 5,9*	94,00± 5,40*	96,10± 5,20*	90,10±4 ,30*	96,80± 5,00*	108,90± 5,50*	117,40± 4,80*	73,70 ±4,10*	115,60± 5,80*	130,20± 6,30*	136,20± 6,10	–	134,90± 6,00	140,70± 5,90	142,40± 5,70
Гематокрит (HCT), %	0,38± 0,01	0,29± 0,01*	0,28± 0,02*	0,30± 0,01*	0,27± 0,02*	0,27± 0,01*	0,26± 0,01*	0,29± 0,02*	0,30± 0,02*	0,24± 0,01*	0,29± 0,02*	0,33± 0,01*	0,36± 0,02	–	0,35± 0,02	0,36± 0,01	0,38± 0,02
Тромбоциты (PLT), *10 ⁹ /L	238,80± 14,30	373,80± 17,50*	369,5± 19,5*	380,30± 20,10*	367,10 ±16,30*	413,70± 20,70*	392,40 ± 17,70*	386,90± 18,90*	370,70± 15,90	494,50± 29,00*	355,10 ±20,20*	324,70± 17,10*	286,50± 16,60	–	300,30± 14,10*	270,40± 15,05	244,90± 14,80
СОЭ, мм/ч	1,50± 0,08	3,20± 0,20*	3,1± 0,1*	3,20± 0,20*	3,20± 0,10*	4,00± 0,20*	3,20± 0,20*	2,90 ± 0,10*	2,60± 0,11*	4,20± 0,20*	2,80± 0,20*	2,60± 0,10*	1,90± 0,10*	–	2,30± 0,10*	1,80± 0,20	1,60± 0,10

Примечание: *p≤0,05, разница достоверна по отношению к фоновым показателям

На третьи сутки исследования в сравнении с фоновыми показателями в первой группе содержание лейкоцитов выросло на 52%, уровень гранулоцитов в 2,95 раза, скорость оседания эритроцитов увеличилась в 2,7 раза. Количество эритроцитов снизилось на 31, уровень гемоглобина на 38, гематокрита на 29 % соответственно. Во второй группе содержание лейкоцитов увеличилось на 37 % в сравнении с фоновыми показателями, уровень гранулоцитов вырос в 2 раза, скорость оседания эритроцитов в 2,13 раза. При этом происходило снижение количества эритроцитов на 24, гемоглобина на 33, гематокрита на 31 %. В третьей группе содержание лейкоцитов выросло на 24 % в сравнении с фоновыми показателями, уровень гранулоцитов в 1,97, СОЭ возросло в 1,93 раза. Количество эритроцитов ниже нормы на 15, уровень гемоглобина на 25, гематокрита на 24 %. В четвертой группе содержание лейкоцитов увеличилось на 18 в сравнении с фоновыми показателями, уровень гранулоцитов вырос на 33 %, скорость оседания эритроцитов в 1,73 раза. Содержание эритроцитов ниже нормы на 10, уровень гемоглобина на 19, гематокрита на 21 %.

На пятые сутки эксперимента в первой группе содержание лейкоцитов выросло еще на 7% относительно показателей прежнего взятия крови, гранулоцитов на 12%, СОЭ, количество эритроцитов и уровень гематокрита оставалось на уровне прежних значений, при этом уровень гемоглобина снизился еще на 18%. Во второй группе наблюдалось снижение воспалительной реакции, что подтверждалось снижением содержания лейкоцитов в крови на 25% по сравнению с предыдущим показателем, гранулоцитов на 22%, скорости оседания эритроцитов на 12%. Количество эритроцитов и гематокрит находились на уровне прежнего взятия крови, уровень гемоглобина вырос на 16%. В третьей группе количество лейкоцитов достоверно не отличалось от аналогичного показателя у здоровых животных, содержание гранулоцитов ниже на 28% по сравнению с предыдущим взятием. Количество эритроцитов и уровень гематокрита в третьей группе незначительно вырос, уровень гемоглобина увеличился на 16%. В четвертой

группе показатели крови соответствовали данным клинически здоровых животных, что являлось подтверждением выздоровления животных в группе, где применялся офлоксацин в ниосомальной форме.

На восьмые сутки эксперимента во второй группе содержание лейкоцитов и гранулоцитов, а также количество эритроцитов и уровень гемоглобина находились в пределах физиологической нормы. В третьей и четвертой группах регистрировалась стабилизация вышеупомянутых показателей в пределах физиологической нормы.

При биохимическом исследовании крови в первые сутки исследования отмечалось повышение во всех группах таких показателей, как: АЛТ, АСТ, амилаза, глюкоза, триглицериды, мочевины и креатинин, щелочная фосфатаза, билирубин и снижение уровня общего белка и альбумина. Биохимические показатели сыворотки крови кроликов представлены в таблице 60.

На третьи сутки эксперимента в первой группе в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 38, АСТ на 25, амилазы на 21, глюкозы на 40 %, триглицеридов в 2 раза, мочевины на 32, креатинина на 20, щелочной фосфатазы на 36 %, уровень прямого билирубина в 2,8, общего билирубина в 2,1 раза. При этом наблюдалось снижение уровня общего белка на 23, альбумина на 27 %. Во второй группе также в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 24, АСТ на 16, амилазы на 13, глюкозы на 28, мочевины на 29, креатинина на 16 %, уровень прямого билирубина в 2,6, общего билирубина в 2,2 раза, достоверных изменений в количестве триглицеридов и щелочной фосфатазы по сравнению с первыми сутками исследования не наблюдалось. При этом отмечали снижение уровня общего белка на 18, альбумина на 25 %.

Таблица 60 – Биохимические показатели сыворотки крови лабораторных животных, (n = 15; M±m)

Показатель	Фон	1 сутки				3 сутки				5 сутки				8 сутки			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
АЛАТ, Ед/л	56,80± 2,70	64,60± 3,20*	63,40± 3,10*	63,90± 3,20	63,80± 3,10	91,60± 3,60*	75,20± 4,40*	67,70 ± 3,50*	64,00± 3,80*	98,20± 3,50	68,50± 3,30*	61,90± 3,20*	58,10± 3,80	–	59,50± 3,60	57,20 ± 3,70	56,40± 2,70
АСАТ, Ед/л	85,50± 5,10	99,40± 5,20*	98,70± 5,10*	96,10± 4,80*	97,80± 4,50*	114,00± 6,30*	102,20± 6,20*	100,90± 5,00	99,50± 5,80*	112,40± 6,00*	95,30± 5,00*	93,20± 4,20	89,10± 5,50	–	88,60± 4,70	87,30± 4,20	85,90± 4,00
Амилаза, Ед/л	174,60± 8,70	202,40± 11,80*	199,70± 11,90*	198,40± 11,50*	200,10± 12,30*	220,90± 13,50*	200,60± 12,80*	191,50± 11,90*	189,10± 11,60*	225,40± 13,30*	190,30± 11,40*	182,20± 11,10*	179,50± 11,30	–	180,90± 11,80	179,30± 11,20	175,20± 11,10
Щелочная фосфатаза, Ед/л	44,80± 4,10	65,10± 3,20*	67,20± 3,30*	65,80± 3,90	66,10± 3,70	69,80± 4,00*	68,30± 4,40*	65,20± 3,80	50,90± 3,40	77,40± 4,20*	62,30± 3,90*	58,20± 4,10	47,80± 4,50	–	51,30± 3,60	48,40± 2,60	45,10± 2,50
Глюкоза, ммоль/л	6,50± 0,20	8,20± 0,50*	8,34± 0,40*	8,60± 0,35*	8,50± 0,45*	10,80± 0,60*	9,00± 0,70	9,20± 0,40	7,70± 0,30*	11,70± 0,50*	8,60± 0,60	7,80± 0,40*	6,70± 0,30	–	7,20± 0,60	6,80± 0,25	6,60± 0,40
Креатинин, мкмоль/л	109,20± 5,40	122,50± 7,10*	124,30± 7,00*	125,70± 7,00*	123,50± 7,30*	137,20± 8,00*	130,10± 7,50*	128,30± 6,90*	118,60± 7,30*	150,20± 7,00	120,40± 7,10*	119,30± 6,50	112,90± 7,20	–	114,40± 7,10	111,50± 7,50	110,00± 7,30
Мочевина, ммоль/л	7,70± 0,37	9,30± 0,50*	9,40± 0,50*	9,60± 0,45*	9,90± 0,60*	11,40± 0,70*	10,80± 0,60*	9,80± 0,50*	8,70± 0,50*	12,80± 0,60*	9,20± 0,57*	8,90± 0,61*	8,00± 0,60	–	8,30± 0,70	7,90± 0,65	7,80± 0,45
Общий белок, г/л	60,90± 3,10	54,60± 2,60*	56,90± 2,80	57,80± 2,70	55,20± 2,90	46,80± 2,50*	50,00± 2,80*	53,90± 2,70	57,20± 2,90	42,60± 3,00*	54,70± 2,80*	56,10± 2,70	59,90± 2,90	–	58,30± 2,60	59,40± 2,50	60,80± 2,70
Альбумин, г/л	28,40± 1,40	24,60± 1,50*	22,80± 1,60	23,50± 1,70*	23,70± 1,40	20,80± 1,20*	21,40± 1,50	22,00± 1,40*	24,90± 1,90	19,40± 1,20*	22,70± 1,50	26,20± 1,30	27,60± 1,40	–	27,00± 1,20	28,30± 1,40	28,50± 1,20
Триглицериды, ммоль/л	1,10± 0,06	1,60± 0,10*	1,70± 0,20*	1,80± 0,10	1,80± 0,20	2,20± 0,20*	1,80± 0,20	1,70± 0,10	1,30± 0,10	2,40± 0,17*	1,90± 0,20	1,50± 0,10	1,20± 0,10	–	1,30± 0,20	1,20± 0,13	1,20± 0,14
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,90± 0,02	1,50± 0,06*	1,70± 0,05*	1,70± 0,20	1,60± 0,05	2,60± 0,15*	2,30± 0,20	1,80± 0,11	1,50± 0,12	2,70± 0,20*	1,40± 0,17	1,10± 0,01	1,30± 0,16	–	1,20± 0,10	1,10± 0,10	0,90± 0,02
Билирубин общий, мкмоль/л	1,10± 0,07	1,40± 0,06*	1,40± 0,06*	1,60± 0,07*	1,90± 0,20	2,30± 0,10*	2,40± 0,10	2,10± 0,10*	1,60± 0,10	2,50±0, 12*	2,00± 0,12	1,20± 0,20	1,30± 0,20	–	1,30± 0,17	1,10± 0,20	1,10± 0,16

Примечание: *P≤0,05, разница достоверна по отношению к фоновым показателям

В третьей группе в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 16, АСТ на 15, глюкозы на 29, триглицеридов на 35, мочевины на 21, креатинина на 15, щелочной фосфатазы на 31 %, уровень прямого билирубина в 2, общего билирубина в 1,9 раза. При этом наблюдалось снижение уровня общего белка на 11, альбумина на 22 %. В четвертой группе при сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 11, АСТ на 14, глюкозы на 16, мочевины на 11 %, уровень прямого билирубина в 1,7, общего билирубина в 1,5 раза. Количество креатинина, амилазы и щелочной фосфатазы не имеет достоверной разницы по отношению к фоновым показателям. При этом наблюдалось снижение уровня альбумина на 12 %.

На пятые сутки эксперимента в первой группе не отмечали в исследуемых биохимических показателях достоверных изменений в сравнении с данными прошлого взятия крови. Во второй группе отмечалось снижение содержания мочевины на 15, уровня прямого билирубина на 39, общего билирубина на 17 %. В третьей группе уровень глюкозы достоверно снизился на 15, уровень прямого билирубина на 39, общего билирубина на 43 %. При этом наблюдалось достоверное повышение уровня альбумина на 16 %. В четвертой группе биохимические показатели крови были идентичны данным клинически здоровых животных, что являлось подтверждением выздоровления животных в группе, где применялся цефотаксим в ниосомальной форме.

На восьмые сутки эксперимента во второй, третьей и четвертой группах достоверных изменений в сравнении с фоновыми показателями не наблюдалось.

При введении культуры *Staphylococcus aureus* регистрировался падеж 2 животных в первые сутки, 3 животных на третьи сутки и 5 животных на пятые сутки в первой группе, во второй группе 2 животных. Это объясняется высокой концентрацией стафилококка в органах и биологических жидкостях. В третьей, четвертой группах на протяжении всего эксперимента гибель животных отсутствовала. Количество погибших и выживших кроликов при инфицировании культурой *Staphylococcus aureus* представлено в таблице 61.

Таблица 61 – Количество погибших и выживших животных при инфицировании культурой *Staphylococcus aureus*

Группа	Гибель животных с начала эксперимента				Количество выживших животных на 8-е сутки после заражения	% выживших животных
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	8-е сутки		
1	2	3	5	0	0	0
2	1	1	0	0	8	80
3	0	0	0	0	10	100
4	0	0	0	0	10	100

Таким образом, в первой группе, где терапевтические мероприятия не проводились 10 животных, пало от развившегося перитонита. Во второй группе наблюдалась определенная эффективность лечения – пало 2 животных от перитонита и у 3 регистрировались осложнения в виде патологий дыхательной системы, но неполное подавление микрофлоры способствует дальнейшей антибиотикорезистентности выделенной культуры. Длительность заболевания во 2, 3 и 4 группах составила $8,33 \pm 0,25$; $7,05 \pm 0,29$ и $5,13 \pm 0,21$ дней соответственно. В третьей и четвертой группах, где применялась ниосомальная форма цефотаксима наблюдалась 100 % сохранность животных, такие показатели как: температура тела, частота пульса и дыхания в пределах физиологической нормы после перенесенного индуцированного заболевания инфекционной этиологии. Это объясняется этиотропным действием антибактериального препарата. Ниосомы доставили цефотаксим в терапевтической дозе в очаг воспаления, где происходило его модифицированное высвобождение в течение суток на протяжении курса антибиотикотерапии.

Определение терапевтической эффективности ниосомального гентамицина в лечении индуцированного интраперитонеального инфекционного процесса

Для определения терапевтической эффективности ниосомального гентамицина в лечении индуцированного интраперитонеального

инфекционного процесса всего было заражено 60 кроликов, которых разделили на 4 группы – 1 контрольную и 3 опытные. Лечение первой группы кроликов не проводили, второй группе внутримышечно вводили свободную форму (2 раза в сутки) из расчета 4,0 мг/кг; третьей и четвертой ниосомальную форму (1 раз в сутки) в дозах 2,0 и 4,0 мг/кг массы тела соответственно. Курс лечения длился 5 дней или в зависимости от показателей клинического статуса животных. Терапию животных начинали спустя 24 часа после введения культуры *Staphylococcus aureus* при условии клинического проявления заболевания.

Динамика гематологических и биохимических показателей у лабораторных животных при лечении индуцированной патологии

При проведении гематологического исследования крови лабораторных животных было выявлено, что в первые сутки эксперимента развивается воспалительная реакция во всех исследуемых группах, характеризующаяся увеличением содержания лейкоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов. При этом количество эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрита ниже нормы. Гематологические показатели крови кроликов представлены в таблице 62.

На третьи сутки исследования в первой группе содержание лейкоцитов выросло на 55 %, гранулоцитов в 2,9, СОЭ в 2,5 раза. Содержание эритроцитов в крови снизилось на 38, уровень гемоглобина на 40, гематокрита на 37 %. Во второй группе количество лейкоцитов выросло на 39 %, гранулоцитов в 2,25, скорость оседания эритроцитов в 1,9 раза, тромбоцитов на 33 %. При этом содержание эритроцитов в крови снизилось на 20, уровень гемоглобина на 31, гематокрита на 21 %. В третьей группе количество лейкоцитов в крови выросло на 28 %, гранулоцитов в 1,9, СОЭ в 1,8 раза, тромбоцитов на 31 %. Содержание эритроцитов снизилось на 15, уровень гемоглобина на 28, гематокрита на 18 %.

Таблица 62 – Гематологические показатели крови лабораторных животных, (n = 15; M±m)

Показатель	Фон	1 сутки				3 сутки				5 сутки				8 сутки			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Лейкоциты (WBC), *10 ⁹ /L	8,60± 0,40	17,10± 0,90*	16,40± 0,80*	16,20± 0,80*	16,00± 0,60*	19,00± 1,10*	14,10± 0,70*	11,90± 0,40*	9,90± 0,50*	19,70± 1,20*	10,80± 0,90*	9,30± 0,50	8,70± 0,30	–	9,00± 0,50	9,10± 0,50	8,70± 0,40
Лимфоциты(Lym), *10 ⁹ /L	3,60± 0,20	5,80± 0,40*	5,50± 0,30*	5,60± 0,40*	5,70± 0,30*	6,40± 0,40*	5,30± 0,30*	4,90± 0,30*	4,00± 0,20	6,90± 0,40*	4,70± 0,20*	4,10± 0,30	4,00± 0,20	–	4,00± 0,10	3,90 ± 0,30	3,80± 0,20
Моноциты (Mon), *10 ⁹ /L	0,30± 0,02	0,30± 0,01	0,30± 0,02	0,40± 0,01	0,40 ± 0,01	0,40± 0,02	0,40 ± 0,01	0,40± 0,02	0,40± 0,02	0,40± 0,02	0,40± 0,01	0,40± 0,01	0,40± 0,01	–	0,30± 0,02	0,30± 0,01	0,30± 0,01
Гранулоциты (Gra), *10 ⁹ /L	4,00± 0,20	9,80± 0,40*	9,90± 0,40*	10,00± 0,40*	10,20± 0,50*	11,50± 0,50*	9,00± 0,60*	7,90± 0,30*	6,10± 0,20	15,00± 0,90*	7,60± 0,50*	5,80± 0,30*	4,40± 0,20	–	4,40± 0,20	4,30± 0,10	4,20± 0,20
Лимфоциты(Lym), %	48,40± 2,40	30,20± 1,60*	31,30± 1,70*	32,40± 1,40*	30,00± 1,50*	26,30± 1,30*	38,80± 2,90	41,50± 1,60*	42,70± 2,30	25,20± 1,30*	43,10± 2,20	47,80± 1,60	49,20± 2,20	–	48,30± 2,20	49,70± 1,60	49,80± 2,20
Моноциты (Mon), %	4,40± 0,20	4,10± 0,20	4,31± 0,21	4,40± 0,20	4,30± 0,20	4,00± 0,20	4,20± 0,20	4,10± 0,21	4,10± 0,20	4,30± 0,20	4,10± 0,10	4,00± 0,10	4,10± 0,20	–	4,30± 0,10	4,20± 0,20	4,30± 0,20
Гранулоциты (Gra), %	47,40± 2,20	65,90± 3,10*	65,00± 3,00*	64,00± 3,10*	66,10± 3,20	70,90± 4,20*	58,10± 3,50	55,30± 3,40*	54,00± 2,50	71,00± 4,20*	53,70 ± 3,50	49,90± 3,10	47,30± 2,80	–	48,00± 2,00	47,10± 2,20	46,70± 2,00
Эритроциты (RBC), *10 ¹² /L	5,80± 0,30	4,20± 0,30*	4,30± 0,20*	4,41± 0,30*	4,50± 0,30*	3,60± 0,20*	4,62± 0,30*	4,90± 0,20*	5,10± 0,20*	3,30± 0,20*	4,50 ± 0,20*	5,40± 0,30	5,60± 0,30	–	5,20± 0,10	5,50± 0,30	5,80± 0,20
Гемоглобин (HGB), g/L	146,20± 7,40	98,90± 4,90*	97,70± 5,60*	96,40± 4,90*	98,10± 5,30*	87,80± 4,10*	101,50± 5,20*	104,70± 5,50*	113,10± 5,60*	74,40± 4,30*	111,90 ±6,40*	122,10± 5,70*	135,00± 5,30	–	134,80± 5,80	138,20± 5,00	147,00± 5,20
Гематокрит (HCT), %	0,38± 0,01	0,27± 0,01*	0,27± 0,02*	0,28± 0,01*	0,26± 0,02*	0,24± 0,01*	0,30± 0,01*	0,31± 0,01*	0,32± 0,01*	0,23± 0,01*	0,31± 0,01*	0,33± 0,01*	0,35± 0,01	–	0,36± 0,01	0,37± 0,01	0,38± 0,02
Тромбоциты (PLT), *10 ⁹ /L	253,10± 12,20	380,20± 19,10*	375,30 ± 18,80*	386,40± 19,30*	391,70± 19,60*	400,90± 19,80*	379,70± 18,20*	366,80± 18,00*	359,70± 18,70*	439,70± 26,70*	415,00 ±24,80*	336,00± 21,50*	312,00± 14,20	–	309,00± 15,90	270,50± 11,30	258,10± 10,10
СОЭ, мм/ч	1,50± 0,08	3,00± 0,20*	3,20± 0,20*	3,00± 0,14*	2,80± 0,10*	3,80± 0,10*	2,90± 0,20*	2,70± 0,10*	2,30± 0,20*	4,10± 0,20*	2,60± 0,20*	2,30± 0,20*	1,80± 0,10*	–	2,00± 0,20*	1,70± 0,10	1,60± 0,10

Примечание: *P≤0,05, разница достоверна по отношению к фоновым показателям

В четвертой группе количество лейкоцитов в крови выросло на 13, гранулоцитов на 34 %, скорость оседания эритроцитов в 1,5 раза, тромбоцитов на 30 %. При этом содержание эритроцитов снизилось на 12, уровень гемоглобина на 23, гематокрита на 16 %.

К пятым суткам эксперимента в первой группе показатели лейкоцитов, гранулоцитов, а также скорость оседания эритроцитов оставались на уровне прежних значений. Количество эритроцитов и уровень гематокрита также ниже нормы, при этом уровень гемоглобина снизился еще на 15 %. Во второй группе наблюдалось снижение воспалительной реакции, что подтверждалось снижением содержания лейкоцитов в крови на 23 % по сравнению с предыдущим показателем, гранулоцитов на 16, тромбоцитов на 8 %. Достоверных изменений в СОЭ, количестве эритроцитов, уровне гемоглобина и гематокрите не наблюдалось, показатели находились на уровне прежнего взятия крови. В третьей группе количество лейкоцитов достоверно снизилось на 22, уровень гранулоцитов ниже на 27, скорость оседания эритроцитов на 15, уровень гемоглобина увеличился на 14 % по сравнению с предыдущим взятием, но результатов здоровых животных показатели не достигли. В четвертой группе исследуемые параметры крови соответствовали данным клинически здоровых животных, что являлось подтверждением выздоровления животных в группе, где применялся гентамицин в ниосомальной форме.

На восьмые сутки эксперимента во второй группе содержание лейкоцитов и гранулоцитов находилось в пределах физиологической нормы, количество эритроцитов выросло на 13, уровень гемоглобина на 17 %, но параметров клинически здоровых животных достигнуто не было. В третьей и четвертой группах регистрировалась стабилизация вышеупомянутых показателей в пределах физиологической нормы.

При проведении биохимического исследования крови установлено, что в первые сутки исследования отмечалось повышение во всех группах таких показателей, как АЛТ, АСТ, амилаза, глюкоза, триглицериды, мочевины и

креатинин, щелочная фосфатаза, билирубин и снижение уровня общего белка и альбумина. Биохимические показатели сыворотки крови кроликов представлены в таблице 63.

На третьи сутки эксперимента в первой группе в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 41, АСТ на 23, амилазы на 22, глюкозы на 44, триглицеридов на 45, мочевины на 46, креатинина на 23, щелочной фосфатазы на 36 %, уровень прямого билирубина в 3,2, общего билирубина в 2,6 раза. При этом наблюдалось снижение уровня общего белка на 16, альбумина на 27 %. Во второй группе также в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 21, АСТ на 18, амилазы на 15, глюкозы на 36, мочевины на 37, креатинина на 17 %, уровень прямого билирубина в 2,8, общего билирубина в 2,5 раза, количество триглицеридов на 39, щелочной фосфатазы на 35 %. При этом наблюдалось снижение уровня общего белка на 16, альбумина на 24 %. В третьей группе в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 20, АСТ на 15, амилазы на 14, глюкозы на 31, триглицеридов на 35, мочевины на 32, креатинина на 16, щелочной фосфатазы на 34 %, уровень прямого билирубина в 1,9, общего билирубина в 1,8 раза. При этом наблюдалось снижение уровня общего белка на 11, альбумина на 22 %. В четвертой группе также в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 16, АСТ на 11, глюкозы на 20, мочевины на 21, креатинина на 14 %, уровень прямого билирубина в 1,9, общего билирубина в 1,6 раза. Количество амилазы и щелочной фосфатазы не имеет достоверной разницы по отношению к фоновым показателям. При этом наблюдалось снижение уровня общего белка на 10, альбумина на 16 %.

Таблица 63 – Биохимические показатели сыворотки крови лабораторных животных, (n = 15; M±m)

Показатель	Фон	1 сутки				3 сутки				5 сутки				8 сутки			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
АЛАТ, Ед/л	54,70± 2,70	62,20± 3,00*	63,50± 3,10*	63,10± 3,20	63,70± 3,30	93,00± 3,60*	69,10± 4,00*	68,80± 3,50*	65,10± 3,30*	98,40± 4,90	67,20 ± 3,60*	61,50± 3,40	58,30± 3,80	–	59,90± 3,40	57,20 ± 2,80	55,90± 2,70
АСАТ, Ед/л	85,80± 5,10	99,80± 5,20*	98,10± 4,70*	99,00± 4,30*	99,60± 4,20*	112,00± 6,40*	105,10± 6,30*	100,90± 6,40	96,80± 5,50*	111,30± 6,30*	98,30± 4,60*	95,10± 4,20	91,10± 5,50	–	91,40± 4,50	87,50± 4,20	85,70± 5,20
Амилаза, Ед/л	171,50± 10,30	197,90± 12,10*	198,10± 11,60*	199,30± 11,10*	198,90± 11,50*	220,90± 12,70*	202,50± 12,60*	199,70± 11,60*	189,80± 11,10*	235,20± 13,40*	199,40± 12,60*	190,20± 11,10	182,70± 11,20	–	181,20± 11,20	177,90 ± 11,10	172,50± 10,20
Щелочная фосфатаза, Ед/л	45,80± 4,10	65,80± 3,10*	66,50± 3,30*	67,10± 4,10	67,60± 3,80	72,00± 4,60*	70,70± 4,50*	69,30± 4,10	53,70± 3,80	75,50± 4,00*	61,60± 3,90*	59,40± 4,00	49,70± 4,60	–	50,10± 4,00	50,60± 2,60	46,00± 2,80
Глюкоза, ммоль/л	6,30± 0,30	8,50± 0,50*	8,60± 0,50*	8,70± 0,40*	8,40± 0,51*	11,20± 0,70*	9,80± 0,60	9,10± 0,40	7,90± 0,30*	12,50 ± 0,50*	8,20± 0,50	7,20± 0,40*	6,80± 0,30	–	6,90± 0,80	6,60± 0,40	6,40± 0,40
Креатинин, мкмоль/л	107,30± 5,40	127,00± 7,30*	124,40± 7,00*	129,60± 7,60*	127,80± 7,20*	139,50± 8,00*	130,00± 7,70*	128,30± 6,40*	125,10± 7,40*	149,30± 7,00	126,60± 7,30*	120,50± 7,20	114,10± 6,80	–	114,40± 6,90	109,10 ± 5,50	107,90± 5,40
Мочевина, ммоль/л	7,50± 0,40	9,90± 0,50*	9,50± 0,60*	10,10± 0,60*	9,30± 0,50*	13,80± 0,70*	12,00± 0,60*	11,00± 0,60*	9,50± 0,50*	14,00± 0,60*	11,30± 0,70*	9,00± 0,60*	8,30± 0,70	–	8,30± 0,70	8,10± 0,60	7,60± 0,50
Общий белок, г/л	60,50± 3,00	57,50± 2,60*	56,00± 2,30	58,70± 2,80	56,30± 3,00	50,60± 2,50*	51,00± 2,30*	54,10± 2,60	54,30± 2,70	45,50± 2,50*	50,00± 2,80*	55,60± 2,20	58,20± 2,60	–	58,90± 2,60	59,70± 2,70	60,90± 3,10
Альбумин, г/л	28,40± 1,40	24,60± 1,50*	23,80± 1,70	24,20± 1,50*	23,10± 1,60	20,80± 1,20*	21,60± 1,30	22,20± 1,50*	23,90± 2,10	18,30± 1,00*	21,90± 1,40	26,20± 1,20	27,90± 1,30	–	27,50± 1,30	28,60± 1,20	29,00± 1,30
Триглицериды, ммоль/л	1,10± 0,04	1,70± 0,10*	1,90± 0,10*	1,60± 0,10	1,70± 0,10	2,00± 0,20*	1,80± 0,10	1,70± 0,10	1,50± 0,10	2,40± 0,10*	2,10± 0,10	1,50± 0,10	1,30± 0,10	–	1,30± 0,20	1,10± 0,10	1,20± 0,10
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,90± 0,01	1,50± 0,10*	1,70± 0,10*	1,80± 0,10	1,90± 0,10	2,90± 0,20*	2,50± 0,30	1,70± 0,10	1,70± 0,10	3,00± 0,20*	1,90± 0,10	1,10± 0,10	0,90± 0,10	–	1,00± 0,10	1,00± 0,10	0,90± 0,01
Билирубин общий, мкмоль/л	1,10± 0,05	1,60± 0,07*	1,70± 0,07*	1,70± 0,05*	1,90± 0,01	2,90± 0,20*	2,80± 0,20	2,00± 0,10*	1,80± 0,10	3,30± 0,20*	2,40± 0,20	1,30± 0,08	1,30± 0,20	–	1,60± 0,20*	1,10± 0,10	1,10± 0,20

Примечание: *P≤0,05, разница достоверна по отношению к фоновым показателям

На пятые сутки эксперимента в первой группе не отмечали в исследуемых биохимических показателях достоверных изменений в сравнении с данными прошлого взятия крови. Во второй группе отмечалось снижение содержания АЛТ, АСТ, амилазы, мочевины, но достоверные изменения обнаруживались только в снижении уровня щелочной фосфатазы на 13, глюкозы на 16, прямого билирубина на 24 %. В третьей группе уровень щелочной фосфатазы достоверно снизился на 23, глюкозы на 12, мочевины на 17, содержание триглицеридов на 27, уровень прямого билирубина на 18 %. При этом наблюдалось достоверное повышение уровня альбумина на 15 %. В четвертой группе показатели крови соответствовали данным клинически здоровых животных, что являлось подтверждением выздоровления животных в группе, где применялся гентамицин в ниосомальной форме.

На восьмые сутки эксперимента во второй группе уровень общего билирубина был выше фоновых показателей на 31%, остальные параметры были в пределах нормы. В третьей и четвертой группах регистрировалась стабилизация вышеупомянутых показателей в пределах физиологической нормы.

При интраперитонеальном введении культуры *Staphylococcus aureus* регистрировался падеж в первые сутки 2 животных, на третьи и пятые сутки 4 животных в первой группе, 1 животного на третьи сутки и 2 животных на пятые сутки во второй группе. В третьей и четвертой группах на протяжении всего эксперимента гибель животных отсутствовала. Количество погибших и выживших кроликов при инфицировании культурой *Staphylococcus aureus* представлено в таблице 64.

Таблица 64 – Количество погибших и выживших животных при инфицировании культурой *Staphylococcus aureus*

Группа	Гибель животных с начала эксперимента				Количество выживших животных на 8-е сутки после заражения	% выживших животных
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	8-е сутки		

1	2	4	4	0	0	0
2	0	1	2	0	7	70
3	0	0	0	0	10	100
4	0	0	0	0	10	100

Таким образом, в первой группе, где терапевтические мероприятия не проводились, 10 животных пало от развившегося перитонита. Во второй группе пало 3 животных от перитонита и у 3 регистрировались осложнения в виде патологий дыхательной системы.

В третьей и четвертой группах, где применялась ниосомальная форма гентамицина наблюдалась 100 % сохранность животных, такие показатели как: температура тела, частота пульса и дыхания в пределах физиологической нормы после перенесенного индуцированного заболевания инфекционной этиологии. Это объясняется этиотропным действием антибактериального препарата. Ниосомы доставили гентамицин в терапевтической дозе в очаг воспаления, где происходило его модифицированное высвобождение в течение суток на протяжении курса антибиотикотерапии. Длительность заболевания во 2, 3 и 4 группах составила $8,87 \pm 0,40$; $7,93 \pm 0,31$ и $5,62 \pm 0,35$ дней соответственно.

2.2.9.2. Моделирование внутрибрюшинного инфекционного процесса, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*

Для оценки терапевтической эффективности разработанных форм антибактериальных препаратов нами разработан и проведен опыт по моделированию внутрибрюшинного инфекционного процесса, вызванного *Pseudomonas aeruginosa* (патент 2725136).

Штамм, используемый для моделирования инфекционного процесса, *Pseudomonas aeruginosa* № 453, номер штамма 190158, полученный из Института хирургии им. А.В. Вишневского, г. Москва

Моделирование внутрибрюшинного синегнойного инфекционного процесса заключалось в заражении лабораторных животных различной

концентрацией микробных клеток. Культуру готовили следующим образом: предварительно засекали с помощью бактериальной петли в пробирки с мясо-пептонным агаром, культивировали ее в термостате при температуре $37\pm 2^\circ\text{C}$ в аэробной среде в течение 24 ч. Ресуспендировали культуру *Pseudomonas aeruginosa* физиологическим раствором. В стерильной зоне пастеровской пипеткой набирали культуру, доводили концентрацию микробных клеток по стандарту мутности Тарасевича в стерильной пробирке.

Патогенность культур проверяли на лабораторных мышах. Для этого проводили подкожное заражение: пальцами левой руки оттягивали кожу и в образовавшуюся между ними кожную складку вводили иглу. Объем вводимого материала составлял 0,1 мл. Животные были угнетены в первые сутки после заражения. К окончанию первых суток все 10 мышей погибли.

После подтверждения патогенности культуры проводили экспериментальное заражение кроликов внутрибрюшинно. Объем вводимой *Pseudomonas aeruginosa* – 5 мл. Концентрация микробных клеток в первой группе в 1 мл до 10^6 , во второй в 1 мл до 10^7 , в третьей - в 1 мл до 10^8 . Опыт длился 10 дней. Для определения наличия инфекционного процесса в организме лабораторных животных проводили наблюдение за состоянием животных, их поведением, производили взятие крови для биохимического, гематологического анализа, а также проводился подсчет количества высеваемых колоний из перитонеальной жидкости и крови.

Через 12-24 ч после введения культуры у животных первой и второй групп отсутствуют симптомы наличия и развития инфекционного процесса. В третьей группе у кроликов отмечалось угнетение общего состояния, повышение температуры тела до $41,5^\circ\text{C}$, увеличена частота пульса до 80–85 уд/мин и число дыхательных движений было 60–65 в минуту, сильная болезненность брюшной стенки. Гематологические показатели крови характеризовались лейкоцитозом ($19,8\pm 0,9\cdot 10^9/\text{л}$), гранулоцитозом ($12,3\pm 0,62\cdot 10^9/\text{л}$), увеличением числа лимфоцитов ($6,1\pm 0,4\cdot 10^9/\text{л}$), СОЭ

($3,9 \pm 0,2$ мм/ч). При этом количество эритроцитов ($4,0 \pm 0,2 \cdot 10^{12}/л$), уровень гемоглобина ($91,1 \pm 4,5$ г/л) и гематокрита ($0,28 \pm 0,01$ %) снизился. Биохимические показатели сыворотки крови: высокие значения уровня креатинина ($125,0 \pm 6,25$ мкмоль/л) и мочевины ($9,9 \pm 0,5$ ммоль/л), при этом снижение общего белка ($51,5 \pm 2,5$ г/л) и альбумина ($21,9 \pm 1,1$ г/л). Уровень глюкозы ($9,3 \pm 0,46$ ммоль/л) и триглицеридов ($1,8 \pm 0,1$ ммоль/л) также увеличился. В первые сутки пало двое животных (Рисунок 37).

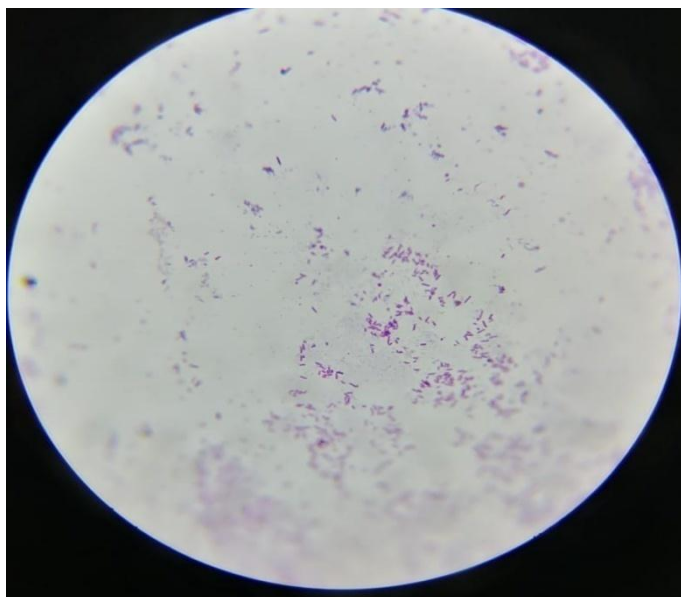


Рисунок 37 – Культура *Pseudomonas aeruginosa*, выделенная из печени кролика

На вторые сутки после введения культуры у кроликов первой и второй групп не наблюдался отказ от воды и корма, частота пульса и число дыхательных движений в пределах физиологической нормы. В третьей группе отмечалось ухудшение состояния животных. Это проявлялось одышкой, тахикардией, усилением болезненности брюшной стенки. Пало трое животных.

К третьим суткам у животных второй группы отмечалось угнетение общего состояния, незначительное повышение температуры тела. Пало 1 животное, процент выживших животных составлял 90 %. В третьей группе повышение количества лейкоцитов, гранулоцитов, СОЭ, тромбоцитов свидетельствовало об ответной реакции организма на инфекционный агент.

При этом снижение содержания эритроцитов и гемоглобина способствовало развитию гипоксии и нарушению тканевого дыхания. Пало одно животное.

К четвертым-пятым суткам у животных первой группы наблюдалось угнетение общего состояния, отказ от корма и воды, незначительное повышение температуры тела. Процент выживших животных на четвертые-пятые сутки после заражения составлял 100. Количество погибших и выживших животных при инфицировании культурой *Pseudomonas aeruginosa* представлено в таблице 65.

Таблица 65 – Количество погибших и выживших животных при инфицировании культурой *Pseudomonas aeruginosa*

Группа	Гибель животных по суткам с начала эксперимента				Количество выживших животных на 4-е сутки после заражения	% ВЫЖИВШИХ ЖИВОТНЫХ
	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки		
1	0	0	0	0	10	100
2	0	0	1	0	9	90
3	5	3	2	0	0	0

Таким образом, в третьей группе наблюдалось развитие внутрибрюшинного инфекционного процесса, который прост в исполнении, позволяет быстро создать необходимую концентрацию микробных клеток в брюшной полости лабораторных животных.

2.2.9.2.1. Фармакотерапия внутрибрюшинного инфекционного процесса, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*

Определение терапевтической эффективности ниосомальной формы офлоксацина в лечении внутрибрюшинного инфекционного процесса

Для определения терапевтической эффективности ниосомального офлоксацина в лечении внутрибрюшинного инфекционного процесса было заражено 60 кроликов, которых разделили на 4 группы – 1 контрольную и 3 опытные. Лечение первой группы кроликов не проводили, второй группе

внутримышечно вводили свободную форму офлоксацина (2 раза в сутки) из расчета 10,0 мг/кг; третьей и четвертой инносомальную форму (1 раз в сутки) в дозах 2,0 и 5,0 мг/кг массы тела соответственно. Курс лечения длился 7 дней или в зависимости от показателей клинического статуса животных. Терапию животных начинали, спустя 12 часов после введения культуры *Pseudomonas aeruginosa*, при условии клинического проявления заболевания.

Динамика гематологических и биохимических показателей у лабораторных животных при лечении индуцированной патологии

В результате гематологического исследования крови установлено, что в первые сутки исследования развивается воспалительная реакция во всех исследуемых группах. Гематологические показатели крови характеризовались лейкоцитозом ($19,8 \pm 0,9 \cdot 10^9/\text{л}$), гранулоцитозом ($12,3 \pm 0,62 \cdot 10^9/\text{л}$), увеличением числа лимфоцитов ($6,1 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$), СОЭ ($3,9 \pm 0,2$ мм/ч). При этом количество эритроцитов ($4,0 \pm 0,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$), уровень гемоглобина ($91,1 \pm 4,5$ г/л) и гематокрита ($0,25 \pm 0,01\%$) снизился. Гематологические показатели крови кроликов представлены в таблице 66.

На третьи сутки эксперимента в первой группе содержание лейкоцитов превышало данный показатель у здоровых животных на 58, гранулоцитов на 72, тромбоцитов на 46, СОЭ на 65 %. Количество эритроцитов ниже нормы на 38, уровень гемоглобина на 41, гематокрита на 42 %. Во второй группе выше содержание лейкоцитов на 51, гранулоцитов на 59, тромбоцитов на 44, скорость оседания эритроцитов на 60 %, чем у клинически здоровых животных. Количество эритроцитов ниже нормы на 26, уровень гемоглобина на 37, гематокрита на 26 %. В третьей и четвертой группе также наблюдался лейкоцитоз, количество лейкоцитов выше нормы на 4% и 46 %, соответственно, гранулоцитов на 52 и 35, СОЭ на 55 и 52 %, соответственно. Количество эритроцитов в третьей группе ниже нормы на 34, уровень гемоглобина на 36, гематокрита на 29 %. В четвертой группе содержание эритроцитов ниже нормы на 22, уровень гемоглобина на 34, гематокрита на 32 %.

Таблица 66 – Гематологические показатели крови лабораторных животных (n = 15; M±m)

Показатель	Фон	1-е сутки				3-и сутки				7-е сутки				10-е сутки			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Лейкоциты (WBC), *10 ⁹ /L	8,60±0,40	19,80±0,90*	18,50±1,10*	19,90±1,20*	19,60±1,10*	20,60±1,20*	17,70±1,10*	16,50±0,90*	16,00±1,00*	—	10,20±0,50*	9,70±0,40	8,80±0,44	-	9,20±0,55	9,10±0,50	8,90±0,54
Лимфоциты(Lym), *10 ⁹ /L	3,60±0,10	6,10±0,40*	5,60±0,34*	5,90±0,35*	6,00±0,40*	6,30±0,40*	5,00±0,30*	4,50±0,30*	4,00±0,20	—	3,60±0,10*	4,20±0,30*	4,00±0,20	-	3,90±0,10	3,80±0,20	3,70±0,20
Моноциты(Mon), *10 ⁹ /L	0,30±0,01	0,30±0,01	0,40±0,01	0,30±0,01	0,30±0,01	0,30±0,01	0,30±0,01	0,40±0,01	0,30±0,01	—	0,30±0,01	0,40±0,01	0,30±0,01	-	0,30±0,01	0,40±0,02	0,30±0,01
Гранулоциты (Gra), *10 ⁹ /L	4,10±0,20	12,30±0,62*	11,90±0,70*	13,00±0,70*	12,90±0,65*	14,90±0,75*	9,90±0,50*	8,50±0,43*	6,30±0,30	—	7,80±0,39*	6,80±0,34*	5,20±0,26	-	5,70±0,3	5,30±0,27	4,30±0,20
Лимфоциты(Lym), %	46,50±2,80	21,80±1,30*	27,30±2,24*	26,70±1,60*	23,90±1,40*	23,10±1,20*	38,30±2,30	40,40±2,02*	44,60±2,23	—	45,10±2,26	46,40±2,30	47,10±2,20	-	44,00±2,20	47,60±2,20	48,00±2,30
Моноциты (Mon), %	4,90±0,20	4,10±0,20	4,21±0,10	4,30±0,20	4,20±0,20	4,10±0,20	4,30±0,20	4,10±0,21	4,00±0,20	—	4,30±0,20*	4,10±0,10	4,00±0,20	-	4,70±0,10	4,50±0,20	4,60±0,20
Гранулоциты (Gra), %	48,70±2,70	74,90±4,50*	69,80±4,20*	70,50±4,23*	73,20±4,40	73,80±4,50*	58,40±2,90	56,10±2,80*	52,40±2,60	—	51,20±2,60	50,20±2,50	49,90±2,20	-	51,40±2,40	49,50±2,20	48,80±2,20
Эритроциты (RBC), *10 ¹² /L	5,80±0,35	4,00±0,20*	4,20±0,20*	4,10±0,25*	4,30±0,26*	3,60±0,20*	4,30±0,20*	4,40±0,20*	4,50±0,20*	—	4,00±0,20*	4,90±0,25*	5,30±0,30	-	4,50±0,30	5,20±0,30	5,60±0,30
Гемоглобин (HGB), g/L	147,80±8,90	91,10±4,50*	90,70±5,40*	91,60±5,50*	90,30±5,41*	87,30±5,24*	93,20±5,60*	95,20±5,80*	96,90±5,80*	—	86,50±5,10*	115,70±5,80*	130,70±6,50	-	120,60±6,00	132,50±6,60	141,10±7,10
Гематокрит (HCT), %	0,38±0,01	0,25±0,01*	0,27±0,01*	0,26±0,01*	0,25±0,01*	0,22±0,01*	0,28±0,01*	0,27±0,01*	0,26±0,01*	—	0,28±0,01*	0,31±0,01*	0,35±0,01	-	0,32±0,01*	0,34±0,01	0,37±0,02
Тромбоциты (PLT), *10 ⁹ /L	252,50±15,20	456,00±27,30*	462,80±27,80*	449,30±26,80*	459,90±27,60*	464,20±27,90*	449,70±27,00*	421,40±25,28*	396,50±23,80	—	426,00±25,60*	356,70±17,80*	314,10±15,70	-	388,10±19,40	278,08±15,18	263,10±13,20
СОЭ, мм/ч	1,40±0,08	3,90±0,20*	3,80±0,23*	3,60±0,21*	3,90±0,23*	4,00±0,24*	3,50±0,21*	3,10±0,19*	2,90±0,17*	—	3,20±0,19*	2,80±0,20*	1,60±0,10	-	2,60±0,20*	1,60±0,10*	1,50±0,10

Примечание: *P≤0,05, разница достоверна по отношению к фоновым показателям

К седьмым суткам эксперимента во второй группе наблюдалось снижение воспалительной реакции, что подтверждалось снижением содержания лейкоцитов в крови на 42, гранулоцитов на 21% по сравнению с предыдущим показателем. Количество эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрита находились на уровне прежнего взятия крови. В третьей группе количество лейкоцитов выше на 11% аналогичного показателя у здоровых животных, уровень гранулоцитов ниже на 20% по сравнению с предыдущим взятием, но результатов здоровых животных не достиг. Количество эритроцитов в третьей группе увеличилось на 10, уровень гемоглобина на 18%. В четвертой группе показатели крови соответствовали данным клинически здоровых животных, что являлось подтверждением выздоровления животных в группе, где применялся офлоксацин в ниосомальной форме.

На десятые сутки эксперимента во второй группе содержание лейкоцитов и гранулоцитов находилось в пределах физиологической нормы, уровень эритроцитов, гемоглобина находился в нижних границах нормы. В третьей и четвертой группах регистрировалась стабилизация вышеупомянутых показателей в пределах физиологической нормы.

В результате биохимического исследования крови, установлено, что в первые сутки после введения культуры *Pseudomonas aeruginosa* отмечалось повышение во всех группах таких показателей, как АЛТ, АСТ, амилаза, глюкоза, триглицериды, мочевины и креатинин, щелочная фосфатаза, билирубин и снижение уровня общего белка и альбумина. Биохимические показатели сыворотки крови у первой группы были следующие: высокие значения уровня креатинина ($125,0 \pm 6,25$ мкмоль/л), мочевины ($9,9 \pm 0,5$ ммоль/л), глюкозы ($9,3 \pm 0,46$ ммоль/л), триглицеридов ($1,8 \pm 0,1$ ммоль/л), при этом снижение общего белка ($51,5 \pm 2,5$ г/л) и альбумина ($21,9 \pm 1,1$ г/л). Биохимические показатели сыворотки крови кроликов представлены в таблице 67.

На третьи сутки эксперимента в первой группе в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 41, АСТ на 25, амилазы на 24, глюкозы на 55, триглицеридов на 50, мочевины на 47, креатинина на 23, щелочной фосфатазы на 40 %, уровень прямого билирубина в 3, общего билирубина в 2,4 раза. При этом наблюдалось снижение уровня общего белка на 20, альбумина на 33 %. Во второй группе также в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 30, АСТ на 23, амилазы на 18, глюкозы на 41, мочевины на 40, креатинина на 21 %, уровень прямого билирубина в 2,7, общего билирубина в 2,3 раза, содержание триглицеридов на 45, щелочной фосфатазы на 38 %. При этом наблюдалось снижение уровня общего белка на 18, альбумина на 31 %. В третьей группе в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 20, АСТ на 19, амилазы на 16, щелочной фосфатазы на 35, глюкозы на 35, триглицеридов на 39, мочевины на 36, креатинина на 18 %, уровень прямого билирубина в 2,2, общего билирубина в 1,9 раза. При этом наблюдалось снижение уровня общего белка на 14, альбумина на 25 %. В четвертой группе также в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 14, АСТ на 15, амилазы на 13, щелочной фосфатазы на 17, глюкозы на 21, триглицеридов на 31, мочевины на 17, креатинина на 14 %, уровень прямого билирубина в 1,9, общего билирубина в 1,7 раза. При этом наблюдалось снижение уровня общего белка на 10, альбумина на 23 %.

Таблица 67 – Биохимические показатели сыворотки крови лабораторных животных, (n = 10; M±m)

Показатель	Фон	1-е сутки				3-и сутки				7-е сутки				10-е сутки			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
АЛАТ, Ед/л	55,80 ±2,70	63,70 ±3,82 *	62,60± 3,76*	61,30± 3,10	63,00±3, 10	94,10± 5,60*	79,50± 4,80*	70,20± 4,20*	65,20± 3,90*	-	74,50 ±4,40 *	64,70± 3,90*	60,60± 3,60	-	61,60 ±3,10	58,80 ±3,00	57,40± 2,90
АСАТ, Ед/л	85,30 ±5,10	102,6 0±6,1 60*	101,30 ±6,10*	101,70 ±5,10*	102,40±6 ,10*	113,80 ±6,80*	110,20 ±6,60*	105,00 ±6,30	100,60 ±6,00*	-	98,90 ±5,90 *	97,30± 5,80	94,00± 5,60	-	92,20 ±4,60	89,40± 4,00	87,90± 4,40
Амилаза, Ед/л	170,8 0±10, 30	203,1 0±12, 20*	199,70 ±11,90 *	198,30 ±9,92*	196,40±9 ,80*	225,10 ±13,51 *	209,70 ±12,60 *	204,30 ±12,30 *	197,20 ±11,80 *	-	204,4 0±12, 30*	193,60 ±11,60	185,30 ±9,30	-	184,0 0±9,2 0	182,30 ±11,00	174,60 ±8,70
Щелочная фосфатаза, Ед/л	44,30 ±2,66	66,80 ±4,00 *	67,50± 3,38*	62,70± 3,14	64,30±3, 20	73,60± 4,42*	71,20± 4,30*	68,20± 4,10	53,40± 3,20	-	72,50 ±4,40 *	63,60± 3,80	51,20± 2,56	-	54,10 ±2,70	49,70± 2,50	46,20± 2,31
Глюкоза, ммоль/ л	6,40± 0,30	9,30± 0,46 *	8,90±0, 44*	9,00±0, 45*	8,50±0,4 3*	14,20± 0,85*	10,80± 0,65	9,90±0, 60	8,10±0, 49*	-	9,70± 0,50	8,30±0, 50*	7,30±0, 37	-	7,90± 0,40*	7,20±0, 30	6,70±0, 34
Креатинин, мкмоль/л	108,0 0±5,4 0	125,0 0±6,2 5*	123,40 ±6,17*	127,20 ±6,36*	124,40±6 ,22*	140,80 ±8,50*	137,50 ±8,30*	132,10 ±7,90*	125,70 ±7,50*	-	129,0 0±7,7 0*	126,40 ±7,60*	117,10 ±5,86	-	116,3 0±5,8 0	113,10 ±5,70	110,70 ±5,50
Мочевина, ммоль/л	7,50± 0,30	9,90± 0,50*	10,20± 0,60*	9,60±0, 60*	10,00±0, 60*	14,30± 0,86*	12,60± 0,76*	11,80± 0,70*	10,30± 0,62*	-	11,80 ±0,70 *	10,20± 0,60*	8,05±0, 46	-	8,60± 0,43*	8,20± 0,41	7,90±0, 40
Общий белок, г/л	60,70 ±3,00	51,50 ±2,50 *	56,80± 2,84	55,10± 2,76	54,20±3, 25	48,40± 2,90*	50,00± 3,00*	52,30± 2,80	54,90± 3,30	-	52,40 ±2,80 *	54,60± 3,30	57,60± 2,90	-	56,10 ±2,80	57,70± 2,90	59,40± 2,90
Альбумин, г/л	28,20 ±1,40	21,90 ±1,10 *	20,30± 1,80	22,90± 1,40*	22,50±2, 00	18,80± 1,13*	19,50± 1,17	21,00± 1,26*	21,60± 1,30	-	21,20 ±1,20	24,30± 1,46*	25,20± 1,30	-	25,90 ±1,30	26,60± 1,33	27,30± 1,40
Триглицериды, ммоль/л	1,10± 0,04	1,80± 0,10*	1,70±0, 10*	1,60±0, 10	1,80±0,0 9	2,20±0, 13*	2,00±0, 20	1,80±0, 10	1,60±0, 10	-	1,90± 0,11	1,50±0, 10	1,30±0, 08	-	1,50± 0,20	1,40±0, 10	1,20±0, 06
Билирубин прямой мкмоль/л	0,90± 0,01	1,80± 0,10*	1,70±0, 06*	1,60±0, 10	1,70±0,1 0	2,80±0, 17*	2,40±0, 20	2,00±0, 12	1,70±0, 10	-	2,00± 0,10*	1,60±0, 10*	1,20±0, 06	-	1,20± 0,10	1,10±0, 01	0,90±0, 05
Билирубин общий мкмоль/л	1,10± 0,05	1,70± 0,07*	1,50±0, 07*	1,60±0, 10*	1,80±0,1 0	2,60±0, 16*	2,50±0, 20	2,10±0, 13*	1,90±0, 10	-	2,10± 0,10*	1,80±0, 10*	1,30±0, 10	-	1,30± 0,10	1,30±0, 05	1,10±0, 06

Примечание: *P≤0,05, разница достоверна по отношению к фоновым показателям

На седьмые сутки эксперимента во второй группе отмечалось снижение содержания АЛТ, АСТ, амилазы, мочевины, но достоверные изменения обнаруживались только в снижении уровня прямого билирубина на 17, общего билирубина на 16 %. В третьей группе уровень глюкозы достоверно снизился на 16, мочевины на 14, уровень прямого билирубина на 20, общего билирубина на 14 %. При этом наблюдалось достоверное повышение уровня альбумина на 14 %. В четвертой группе показатели крови соответствовали данным клинически здоровых животных.

На десятые сутки эксперимента во второй группе содержание глюкозы на 19, мочевины на 13 % выше фоновых показателей. В третьей и четвертой группах регистрировалась стабилизация вышеупомянутых показателей в пределах физиологической нормы.

При введении культуры *Pseudomonas aeruginosa* регистрировался падеж 4 животных в 1–2-е сутки в первой группе, во второй группе 2 животных. На 3–4-е сутки в первой группе пало 6 животных, во второй группе 1 животное. В третьей и четвертой группах на протяжении всего эксперимента гибель животных отсутствовала. Количество погибших и выживших животных при инфицировании культурой *Pseudomonas aeruginosa* представлено в таблице 68.

Таблица 68 – Количество погибших и выживших животных при инфицировании культурой *Pseudomonas aeruginosa*

Группа	Гибель животных с начала эксперимента				Количество выживших животных на 10-е сутки после заражения	% выживших животных
	1–2-е сутки	3–4-е сутки	5–6-е сутки	7–10-е сутки		
1	4	6	0	0	0	0
2	2	1	0	0	7	70
3	0	0	0	0	10	100
4	0	0	0	0	10	100

Морфологические исследования органов лабораторных животных при индуцированном внутрибрюшинном инфекционном процессе, вызванном *Pseudomonas aeruginosa*, и его фармакотерапии

При оценке срезов печени у животных первой группы (Рисунок 38) выявлены глубокие изменения как паренхимы, так и стромы органа. Стенки сосудов, преимущественно, центральных вен и вен триад, очагово (частично) лизированы. Синусоидные капилляры расширены, в их полости обнаруживались звездчатые макрофаги и лимфоциты. В полости центральной вены встречались клетки (лейкоциты) с кариорексисом. Гепатоциты вокруг центральной вены в состоянии гидropической дистрофии, значительная часть гепатоцитов некротизированы. Встречались очаги некрозов, часть гепатоцитов, расположенных вблизи триад, также в состоянии гидropической дистрофии.

При дополнительном окрашивании выявлялись очень тонкие бактерии (палочки).

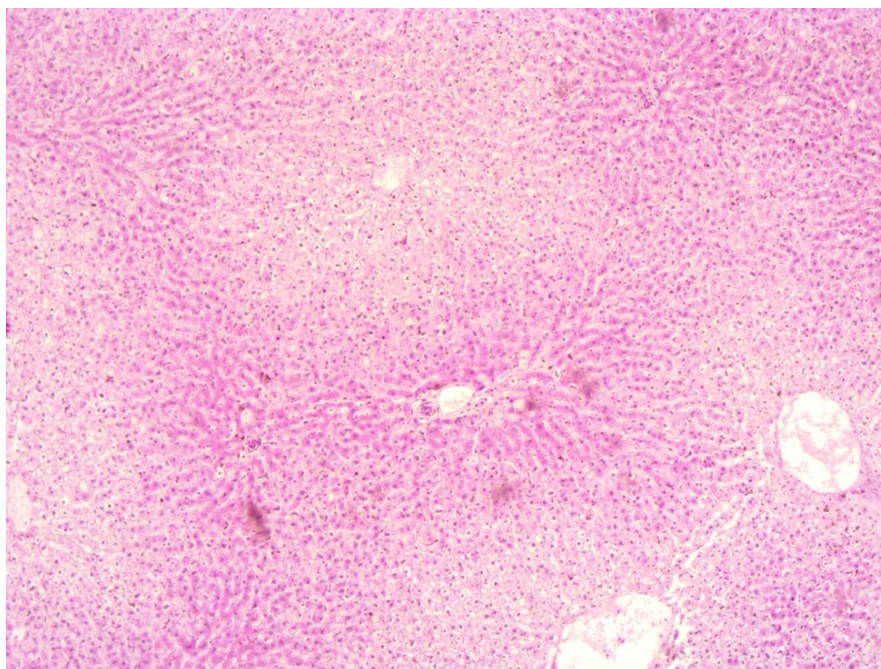


Рисунок 38 – Срез печени кролика первой группы. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x100

При оценке срезов сердца у животных первой группы (Рисунок 39) выявлены изменения со стороны сосудистого русла, в артериях, артериолах

набухание эндотелия, очаговый цитолиз меди, расслоение адвентиции, периваскулярный отек. Капилляры миокарда расширены, заполнены кровью, в результате чего вызван отек миокарда. Встречались кардиомиоциты с миоцитоллизом разных размеров – гипертрофированные и атрофированные. Между волокнами кардиомиоцитов – очаговое скопление жировых клеток. Описанные изменения неравномерные, чередовались с неповрежденным миокардом.

При дополнительном методе окраски выявлялись единичные палочки.

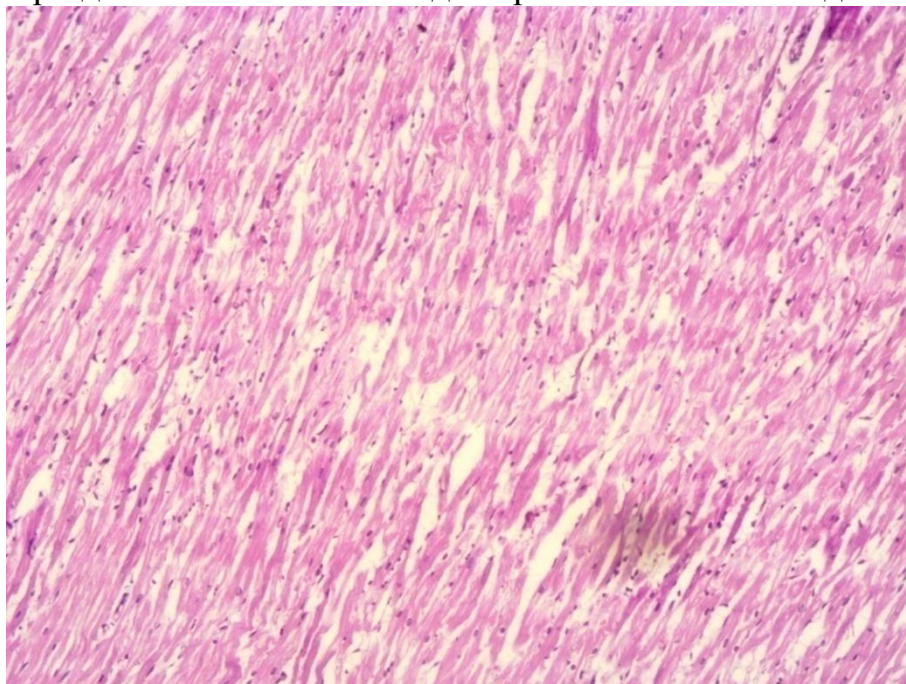


Рисунок 39 – Срез сердца кролика первой группы. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x200

При оценке срезов легкого животных первой группы (Рисунок 40) выявлено полнокровие сосудов, вызвавшее отек легкого, полости альвеол заполнены жидкостью, в полости бронхов незначительное количество жидкости. Вокруг бронхов встречались очаги полиморфноклеточного инфильтрата.

Дополнительный метод окраски не результативен.

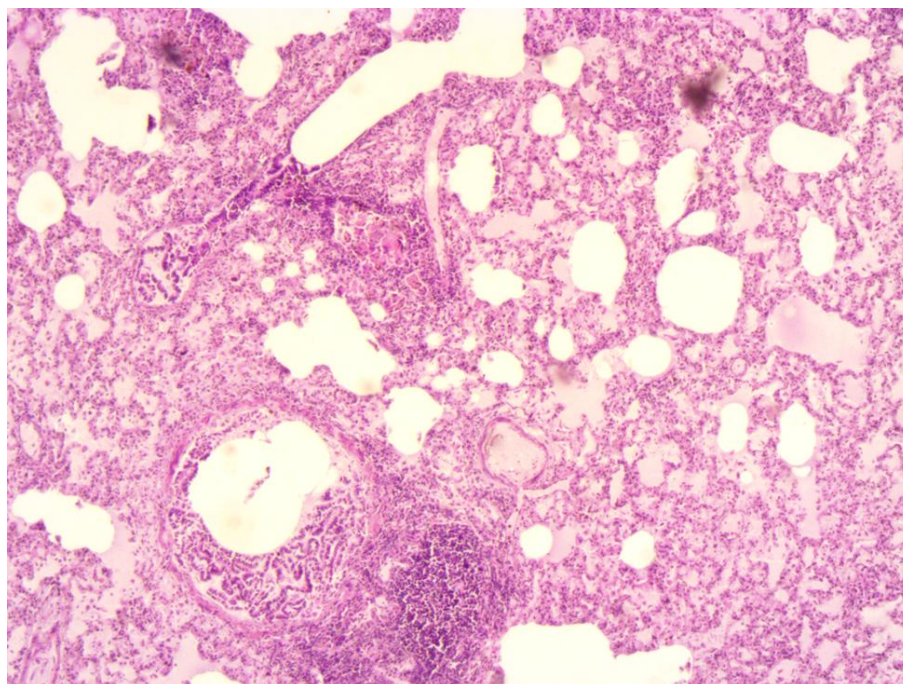


Рисунок 40 – Срез легкого кролика первой группы. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x200.

При оценке печени животных второй группы (Рисунок 41) выявлены изменения в кровеносном русле – эндотелий артерий триад в состоянии набухания. Наблюдалось очаговое расслоение меди и отек адвентиции. Синусоидные капилляры расширены, умеренно заполнены кровью. В гепатоцитах, примыкающих к триадам, в смежных дольках патологии не обнаружено. Гепатоциты, расположенные вокруг центральной вены, находились в состоянии гидропической дистрофии. В дольках и в области триад встречались гранулемы разных размеров, состоящие из лимфоидных клеток. Круглоклеточный инфильтрат наблюдался вокруг желчных протоков.

При дополнительном методе окраски выявлялись единичные палочки в незначительном количестве.

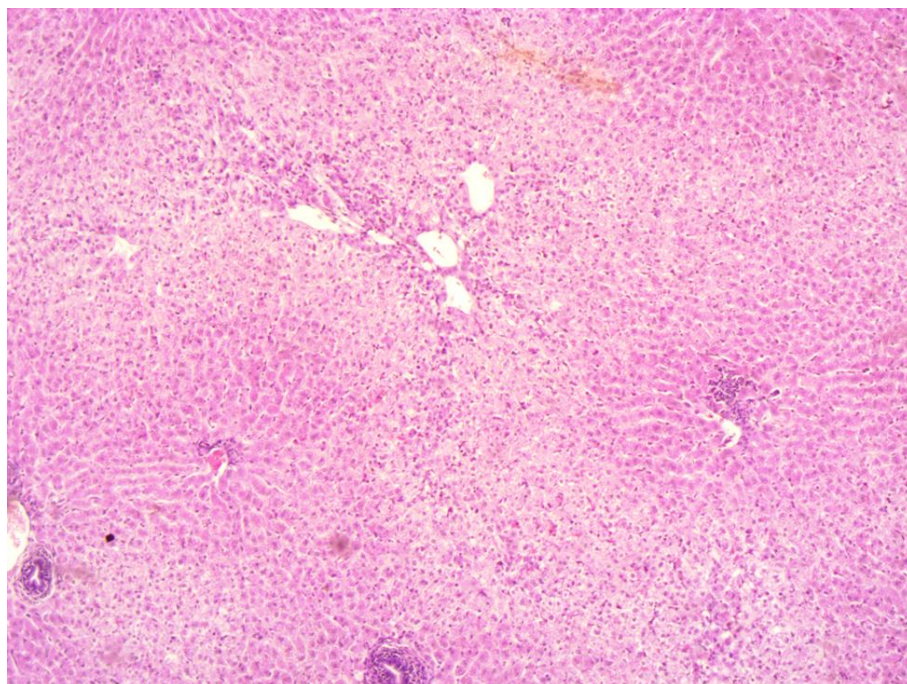


Рисунок 41 – Срез печени кролика второй группы. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x100.

При оценке срезов стенки сердца (Рисунок 42) выявлены нарушения со стороны кровеносного русла – крупные вены полнокровны, эндотелий артерий в состоянии регенерации. Наблюдался слабо выраженный периваскулярный отек. Отмечалась дисконфлексация кардиомиоцитов и неравномерное истончение кардиомиоцитов.

Дополнительный метод окраски результатов не дал.

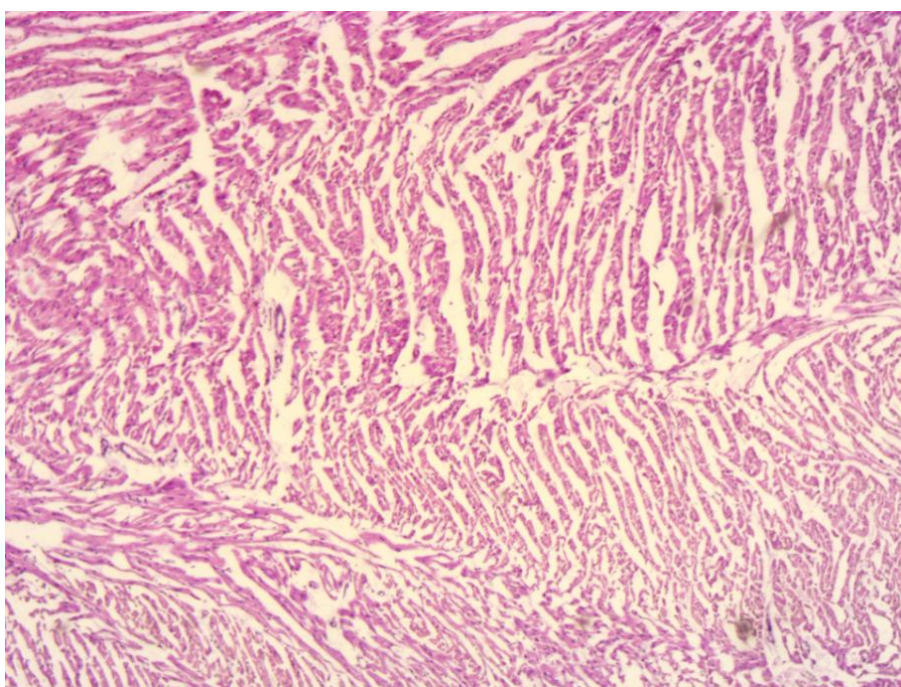


Рисунок 42 – Срез стенки сердца кролика второй группы. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x200.

У животных третьей группы в печени и сердце видимых изменений не выявлено. В легких обнаружена картина серозного бронхита – артериальное полнокровие, значительное количество полиморфноклеточного инфильтрата вокруг бронхов, наличие экссудата в просвете бронхов (Рисунок 43). При дополнительном методе окраски изменения не выявлены.

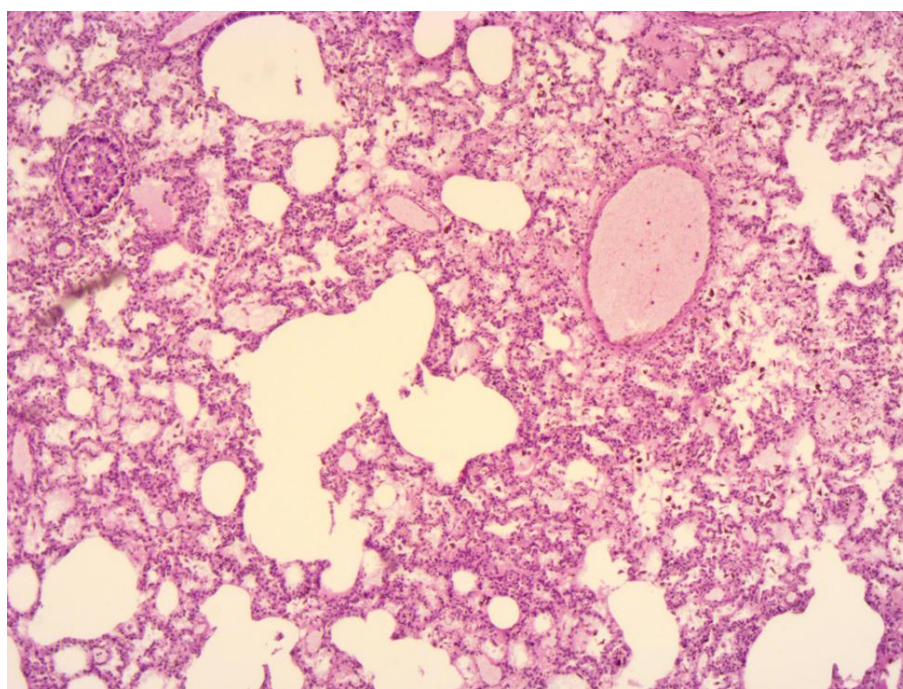


Рисунок 43 – Срез легкого кролика третьей группы. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x200.

При оценке срезов печени животных четвертой группы изменения со стороны сосудистого русла не выявлены. В легких и сердце также патология не выявлена.

Таким образом, в первой группе, где терапевтические мероприятия не проводились, 10 животных пало от развившегося перитонита. Во второй группе пало 3 животных от перитонита и у 4 регистрировались осложнения в виде патологий дыхательной системы. В третьей и четвертой группах, где применялась ниосомальная форма офлоксацина наблюдалась 100 % сохранность животных, такие показатели как: температура тела, частота

пульса и дыхания в пределах физиологической нормы после перенесенного индуцированного заболевания инфекционной этиологии. Длительность заболевания во 2, 3 и 4 группах составила $13,24 \pm 0,63$; $9,67 \pm 0,48$ и $7,33 \pm 0,35$ дней соответственно.

Определение терапевтической эффективности ниосомальной формы цефотаксима в лечении внутрибрюшинного инфекционного процесса

Для определения терапевтической эффективности ниосомального цефотаксима в лечении внутрибрюшинного инфекционного процесса всего было заражено 60 кроликов, которых разделили на 4 группы – 1 контрольную и 3 опытные. Лечение первой группы кроликов не проводили, второй группе вводили свободную форму цефотаксима в дозе 15,0 мг/кг (2 раза в сутки); третьей и четвертой ниосомальную форму (1 раз в сутки) в дозах 5,0 и 8,0 мг/кг массы тела соответственно. Курс лечения длился 7 дней или в зависимости от показателей клинического статуса животных. Терапию животных начинали спустя 12 часов после введения культуры *Pseudomonas aeruginosa*, при условии клинического проявления заболевания.

Динамика гематологических и биохимических показателей у лабораторных животных при лечении индуцированной патологии

В результате гематологического исследования крови, также, как и в прошлом эксперименте установлено, что в первые сутки после введения культуры *Pseudomonas aeruginosa* развивается воспалительная реакция во всех исследуемых группах, характеризующаяся увеличением содержания лейкоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, СОЭ. Количество эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрит при этом ниже нормы, что указывает на угнетенный гемопоэз. Гематологические показатели крови кроликов представлены в таблице 69.

На третьи сутки эксперимента в первой группе содержание лейкоцитов превышало данный показатель у здоровых животных на 60, гранулоцитов на

72, тромбоцитов на 47, скорость оседания эритроцитов на 68 %. Количество эритроцитов ниже нормы на 39, уровень гемоглобина на 41, гематокрита на 39 %. Во второй группе выше, чем у клинически здоровых животных, содержание лейкоцитов на 53, гранулоцитов на 64, тромбоцитов на 43, скорость оседания эритроцитов на 55 %. Количество эритроцитов ниже нормы на 26, уровень гемоглобина на 38, гематокрита на 32 %. В третьей группе на 51 % выше нормы количество лейкоцитов, гранулоцитов на 53, тромбоцитов на 38, СОЭ на 52 %. Количество эритроцитов в третьей группе ниже нормы на 19, уровень гемоглобина на 33, гематокрита на 24 %. В четвертой группе содержание эритроцитов ниже нормы на 17, уровень гемоглобина на 33, гематокрита на 26 %.

Таблица 69 – Гематологические показатели крови лабораторных животных (n = 15; M±m)

Показатель	Фон	1-е сутки				3-и сутки				7-е сутки				10-е сутки			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Лейкоциты (WBC), *10 ⁹ /L	8,50± 0,51	18,10± 1,10*	17,90± 0,90*	19,00± 1,20*	18,40± 0,92*	21,20± 1,10*	18,20± 0,90*	17,30± 1,04*	16,60± 1,00*	–	12,20± 0,61*	9,50± 0,48	8,60± 0,43	–	9,00± 0,45	8,80± 0,44	8,70± 0,52
Лимфоциты (Lym), *10 ⁹ /L	3,40± 0,20	6,30± 0,32*	5,80± 0,35*	5,60± 0,30*	6,20± 0,31*	6,80± 0,40*	5,50± 0,30*	4,70± 0,28*	4,90± 0,29	–	4,70± 0,24*	4,30± 0,30*	4,10± 0,21	–	3,60± 0,18	3,50± 0,22	3,40± 0,20
Моноциты (Mon), *10 ⁹ /L	0,30± 0,02	0,30± 0,02	0,30± 0,01	0,30± 0,02	0,40± 0,01	0,30± 0,02	0,40± 0,02	0,30± 0,02	0,40± 0,01	–	0,40± 0,01	0,30± 0,01	0,40± 0,01	–	0,40± 0,01	0,30± 0,01	0,40± 0,01
Гранулоциты (Gra), *10 ⁹ /L	4,20± 0,25	13,30± 0,67*	12,70± 0,64*	13,40± 0,60*	13,60± 0,81*	15,10± 0,80*	11,60± 0,70*	8,90± 0,53*	7,10± 0,43	–	8,30± 0,42*	6,40± 0,32	5,00± 0,25	–	5,00± 0,25	4,80± 0,29	4,40± 0,26
Лимфоциты (Lym), %	46,60± 2,30	24,20± 1,45*	26,00± 1,30*	25,20± 1,26*	24,90± 1,25*	22,40± 1,20*	28,30± 1,70	40,40± 2,40*	41,50± 2,10	–	42,00± 2,10	47,40± 2,40*	47,50± 2,40	–	46,00± 2,30	47,20± 2,20	48,00± 2,30
Моноциты (Mon), %	4,80± 0,24	4,00± 0,24	4,20± 0,20	4,10± 0,20	4,30± 0,25	4,20± 0,20	4,00± 0,20	4,00± 0,20	4,10± 0,20	–	4,20± 0,20*	4,30± 0,20	4,10± 0,20	–	4,70± 0,24	4,51± 0,27	4,80± 0,20
Гранулоциты (Gra), %	48,60± 2,43	72,10± 4,30*	70,80± 3,50*	71,30± 3,60*	71,10± 4,27	74,00± 3,70*	68,60± 4,12	54,80± 3,30*	55,70± 2,80	–	54,60± 2,73	49,10± 2,45	49,40± 2,50	–	50,60± 2,53	49,10± 2,90	48,70± 2,90
Эритроциты (RBC), *10 ¹² /L	5,70± 0,29	4,20± 0,25*	4,40± 0,22*	4,20± 0,30*	4,40± 0,20*	3,50± 0,18*	4,20± 0,20*	4,60± 0,28*	4,70± 0,24*	–	4,40± 0,20*	5,10± 0,26*	5,40± 0,30	–	4,90± 0,25*	5,40± 0,32	5,60± 0,28
Гемоглобин (HGB), g/L	146,50± 7,30	93,60± 5,60*	91,60± 4,60*	92,40± 4,62*	91,40± 5,48*	86,60± 5,20*	90,80± 5,45*	97,90± 4,90*	98,30± 5,90*	–	93,60± 4,70*	117,90± 5,90*	133,10± 6,70	–	127,50± 6,40*	135,80± 8,15	144,10± 8,60
Гематокрит (HCT), %	0,38± 0,02	0,26± 0,02*	0,29± 0,01*	0,27± 0,02*	0,28± 0,01*	0,23± 0,01*	0,26± 0,02*	0,29± 0,01*	0,28± 0,01*	–	0,29± 0,01*	0,32± 0,01*	0,36± 0,01	–	0,33± 0,02	0,36± 0,01	0,38± 0,02
Тромбоциты (PLT), *10 ⁹ /L	250,70± 12,50	443,20± 26,60*	450,30± 22,50*	438,00± 21,90*	452,20± 27,10*	471,50± 23,60*	440,10± 26,4*	404,30± 20,22*	392,70± 19,60	–	414,10± 20,70*	349,40± 17,50*	308,20± 15,40	–	349,60± 17,50	271,20± 16,30	260,40± 15,60
СОЭ, мм/ч	1,30± 0,07	3,60± 0,22*	3,40± 0,17*	3,20± 0,16*	3,50± 0,21*	4,10± 0,30*	2,90± 0,20*	2,70± 0,15*	2,50± 0,16*	–	2,70± 0,14*	2,50± 0,13*	1,90± 0,10*	–	2,40± 0,12*	1,50± 0,10	1,40± 0,08

Примечание: *P≤0,05, разница достоверна по отношению к фоновым показателям

В четвертой группе на 49 % выше нормы количество лейкоцитов, гранулоцитов на 41, тромбоцитов на 36, СОЭ на 48 %.

На десятые сутки эксперимента во второй группе содержание лейкоцитов и гранулоцитов находилось в пределах физиологической нормы, СОЭ выше фоновых показателей на 46 %. Уровень эритроцитов ниже показателей клинически здоровых животных на 14, гемоглобина на 13 %. В третьей и четвертой группах регистрировалась стабилизация вышеупомянутых показателей в пределах физиологической нормы.

В результате биохимического исследования крови установлено, что в первые сутки после введения культуры *Pseudomonas aeruginosa* отмечается повышение во всех группах таких показателей, как АЛТ, АСТ, амилаза, глюкоза, триглицериды, мочевины и креатинина, щелочная фосфатаза, билирубин и снижение уровня общего белка и альбумина. Биохимические показатели сыворотки крови кроликов представлены в таблице 70.

На третьи сутки эксперимента в первой группе в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 40, АСТ на 25, амилазы на 23, глюкозы на 52, триглицеридов на 48, мочевины на 46, креатинина на 23, щелочной фосфатазы на 37 %, уровень прямого билирубина в 2,8, общего билирубина в 2,25 раза. При этом наблюдалось снижение уровня общего белка на 19, альбумина на 30 %. Во второй группе также в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 32, АСТ на 24, амилазы на 18, глюкозы на 33, мочевины на 43, креатинина на 21 %, уровень прямого билирубина в 2,1, общего билирубина в 1,9 раза, количество триглицеридов на 43, щелочной фосфатазы на 33 %. При этом наблюдалось снижение уровня общего белка на 13, альбумина на 24 %.

Таблица 70 – Биохимические показатели сыворотки крови лабораторных животных, (n = 15; M±m)

Показатель	Фон	1 сутки				3 сутки				7 сутки				10 сутки			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
АЛАТ, Ед/л	54,50± 3,30	65,10± 3,30*	64,40± 3,90*	62,30± 3,70	63,90± 3,20	90,90± 4,50*	80,20± 4,80*	71,40± 4,30*	67,30± 3,40*	–	72,90± 3,70*	62,30± 3,10*	59,80± 3,00	–	61,00± 3,70	59,50± 3,60	56,70± 3,40
АСАТ, Ед/л	82,60± 4,13	104,30± 5,20*	103,70± 6,20*	105,00± 6,30*	104,80± 5,20*	110,10± 6,60*	108,70± 6,50*	104,80± 6,30	102,00± 5,10*	–	101,50± 5,10*	96,10± 5,80	90,00± 4,50	–	90,10± 5,40	88,70± 4,40	84,20± 5,00
Амилаза, Ед/л	168,90± 8,40	199,90± 11,20*	197,40± 11,80*	195,20± 11,70*	196,80± 9,80*	218,30± 10,90*	207,00± 12,40*	203,60± 12,20*	199,10± 10,00*	–	197,30± 9,90*	190,40± 9,50*	177,10± 8,90	–	180,00± 10,80	176,60± 8,80	170,20± 10,20
Щелочная фосфатаза, Ед/л	45,70± 2,30	69,20± 4,20*	68,00± 4,10*	69,70± 4,20	66,20± 3,31	72,50± 3,60*	70,80± 4,20*	68,70± 4,12	58,80± 2,90	–	64,00± 3,20*	62,70± 3,10	50,60± 2,50	–	50,70± 3,00	50,50± 2,53	47,20± 2,40
Глюкоза, ммоль/л	6,50± 0,30	10,00± 0,50*	9,60± 0,58*	8,90± 0,50*	9,40± 0,47*	13,70± 0,70*	9,70± 0,58*	9,20± 0,55	8,40± 0,50	–	9,10± 0,46	8,00± 0,40*	7,00± 0,35	–	7,10± 0,43	6,90± 0,41	6,60± 0,33
Креатинин, мкмоль/л	107,10± 5,40	128,60± 6,40*	126,70± 7,60*	125,90± 7,60*	127,00± 6,40*	138,30± 6,90*	134,90± 8,10*	133,80± 6,70*	124,60± 6,20*	–	120,30± 6,00*	124,30± 7,50*	114,50± 6,80	–	113,40± 5,70	110,10± 6,60	108,20± 5,40
Мочевина, ммоль/л	7,40± 0,37	10,30± 0,52*	11,10± 0,67*	9,90± 0,50*	10,60± 0,63*	13,60± 0,80	12,90± 0,78*	11,00± 0,55*	10,40± 0,52*	–	10,60± 0,64*	10,00± 0,50*	8,90± 0,45*	–	7,90± 0,40	7,80± 0,47	7,50± 0,40
Общий белок, г/л	61,20± 3,10	53,70± 2,70*	55,70± 3,30	56,00± 2,80	55,20± 3,30	49,50± 2,50*	53,00± 3,20*	55,80± 2,80	54,90± 2,80	–	55,90± 3,35*	57,20± 2,90	58,60± 3,50	–	58,00± 3,50	60,60± 3,60	61,00± 3,70
Альбумин, г/л	27,60± 1,40	22,40± 1,10*	20,60± 1,20	21,30± 1,10*	23,80± 1,40	19,20± 1,20*	20,90± 1,30	21,80± 1,30*	22,00± 1,10	–	22,40± 1,30	24,90± 1,50	25,90± 1,30	–	25,70± 1,30	26,90± 1,35	27,40± 1,40
Триглицериды, ммоль/л	1,20± 0,05	1,90± 0,11*	1,80± 0,10*	1,90± 0,10	1,60± 0,08	2,30± 0,13*	2,10± 0,11	1,90± 0,10	1,70± 0,09	–	1,80± 0,11	1,60± 0,10	1,40± 0,10	–	1,35± 0,08	1,30± 0,10	1,20± 0,06
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,92± 0,01	1,70± 0,10*	1,60± 0,08*	1,80± 0,10	1,80± 0,10	2,60± 0,20*	1,90± 0,11	1,70± 0,10	1,60± 0,10	–	1,60± 0,10	1,30± 0,10	1,10± 0,05	–	1,10± 0,10	1,00± 0,10	0,90± 0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	1,20± 0,05	2,10± 0,13*	2,00± 0,12*	2,20± 0,10*	2,10± 0,10	2,70± 0,20*	2,30± 0,14	2,00± 0,10	1,80± 0,10	–	1,90± 0,10	1,70± 0,10	1,30± 0,10	–	1,25± 0,06	1,20± 0,07	1,20± 0,06

Примечание: *P≤0,05, разница достоверна по отношению к фоновым показателям

В третьей группе в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 24, АСТ на 21, амилазы на 17, глюкозы на 29, триглицеридов на 37, мочевины на 33, креатинина на 20, щелочной фосфатазы на 33 %, уровень прямого билирубина в 1,85, общего билирубина в 1,7 раза. При этом наблюдалось снижение уровня альбумина на 20 %. В четвертой группе также в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 19, АСТ на 19, щелочной фосфатазы на 22, амилазы на 15, глюкозы на 23, мочевины на 29, креатинина на 14 %, уровень прямого билирубина в 1,7, общего билирубина в 1,5 раза. При этом наблюдалось снижение уровня альбумина на 20 %. К седьмым суткам только в четвертой группе биохимические показатели находились в пределах физиологической нормы.

На десятые сутки эксперимента во второй, третьей и четвертой группах регистрировалась стабилизация вышеупомянутых показателей в пределах физиологической нормы.

При введении культуры *Pseudomonas aeruginosa* регистрировался падеж в 1–2-е сутки 4 животных в первой группе, во второй группе 2 животных. На 3–4-е сутки в первой группе пало 6 животных, во второй – 2. Количество погибших и выживших животных при инфицировании культурой *Pseudomonas aeruginosa* представлено в таблице 71.

Таблица 71 – Количество погибших и выживших животных при инфицировании культурой *Pseudomonas aeruginosa*

Группа	Гибель животных с начала эксперимента				Количество выживших животных на 10-е сутки после заражения	% выживших животных
	1–2-е сутки	3–4-е сутки	5–6-е сутки	7–10-е сутки		
1	4	6	0	0	0	0
2	2	2	0	0	6	60
3	0	0	0	0	10	100
4	0	0	0	0	10	100

Морфологические исследования органов лабораторных животных при индуцированном внутрибрюшинном инфекционном процессе, вызванном *Pseudomonas aeruginosa*, и его фармакотерапии

При оценке срезов печени животных первой группы (Рисунок 44) выявлены глубокие патологические изменения, некроз эндотелия венозного русла и очаговый лизис меди, набухание эндотелия артериол, гепатоциты в состоянии зернистой дистрофии, переходящей в некроз. Наблюдались очаги некроза. В области триад отмечалось разрастание соединительнотканых волокон.

При дополнительном методе окраски выявлена микрофлора в виде палочек с утолщениями на концах.

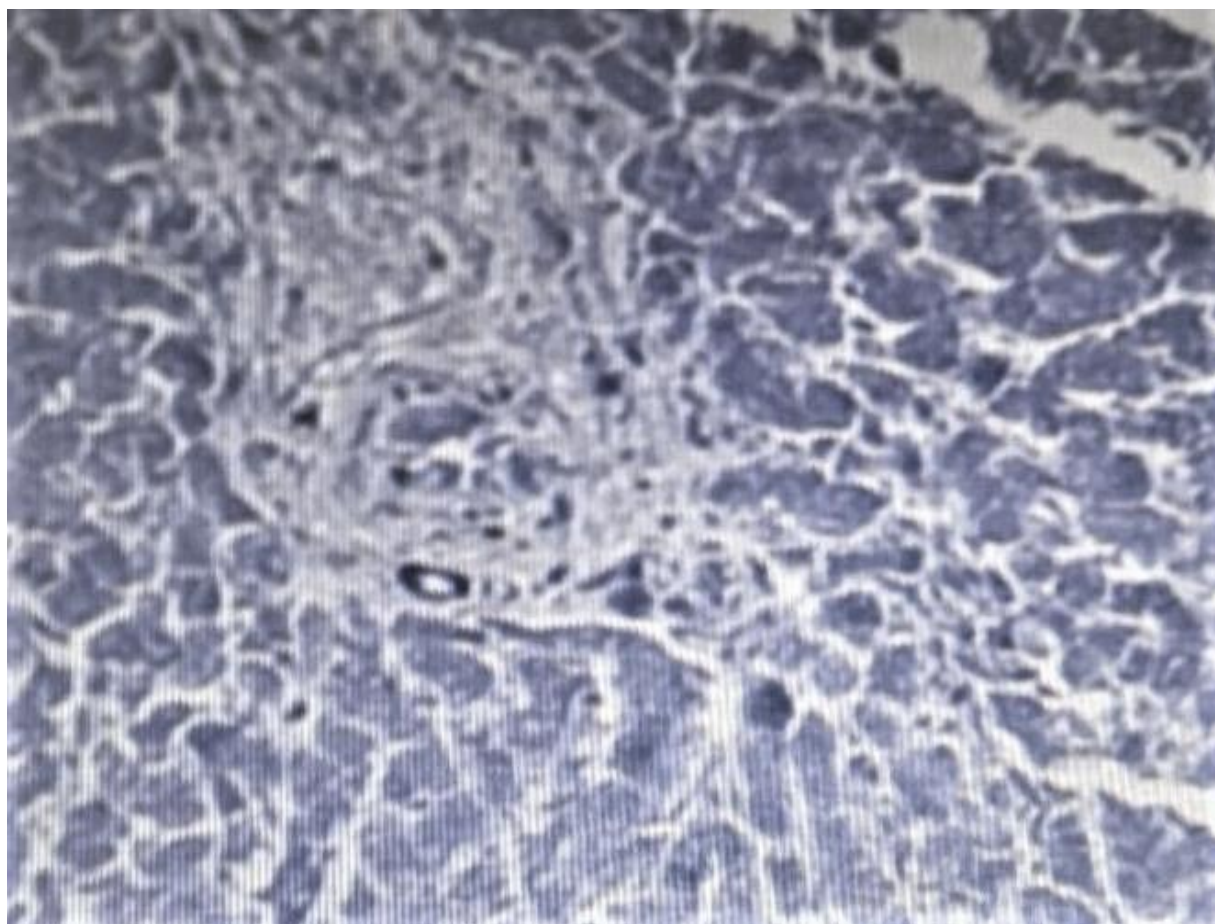


Рисунок 44 – Срез печени кролика первой группы.
Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х200

При оценке срезов стенки сердца животных первой группы выявлены нарушения со стороны кровеносного русла: крупные вены полнокровны, эндотелий артерий набухший – эндovasкулит. Наблюдался периваскулярный отек, который вызвал отек миокарда, дисконплексаию кардиомиоцитов, растяжение и неравномерное истончение кардиомиоцитов (Рисунок 45).

Дополнительный метод окраски результатов не дал.

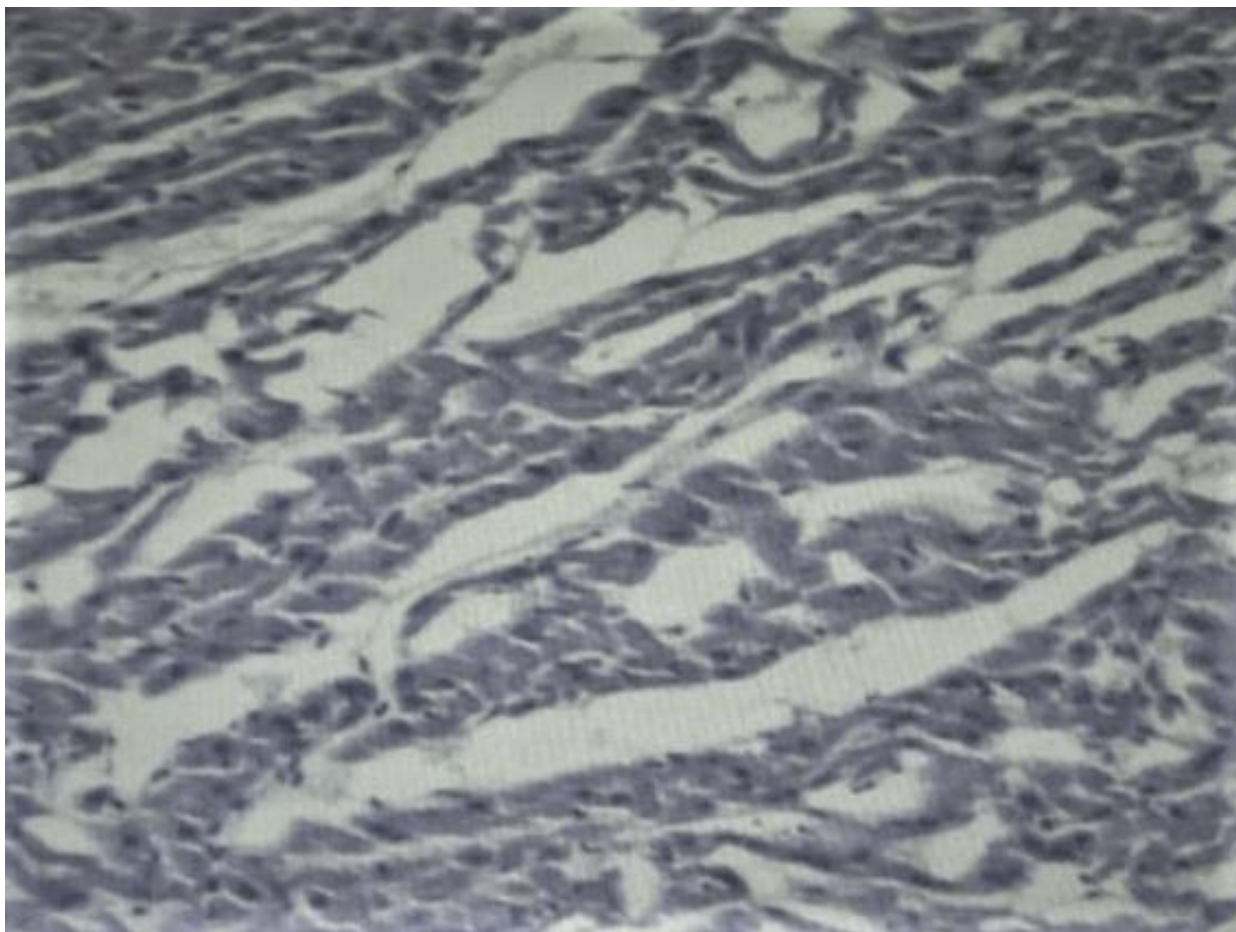


Рисунок 45 – Срез стенки сердца кролика первой группы.
Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x200

При оценке срезов легких животных первой группы (Рисунок 46) выявлены изменения со стороны кровеносного русла: венозное полнокровие, эндovasкулит. Результатом венозного полнокровия явился отек легкого – полости альвеол и бронхов заполнены жидкостью. Вокруг бронхов встречались очаги полиморфноклеточного инфильтрата.

Дополнительный метод окраски не результативен.

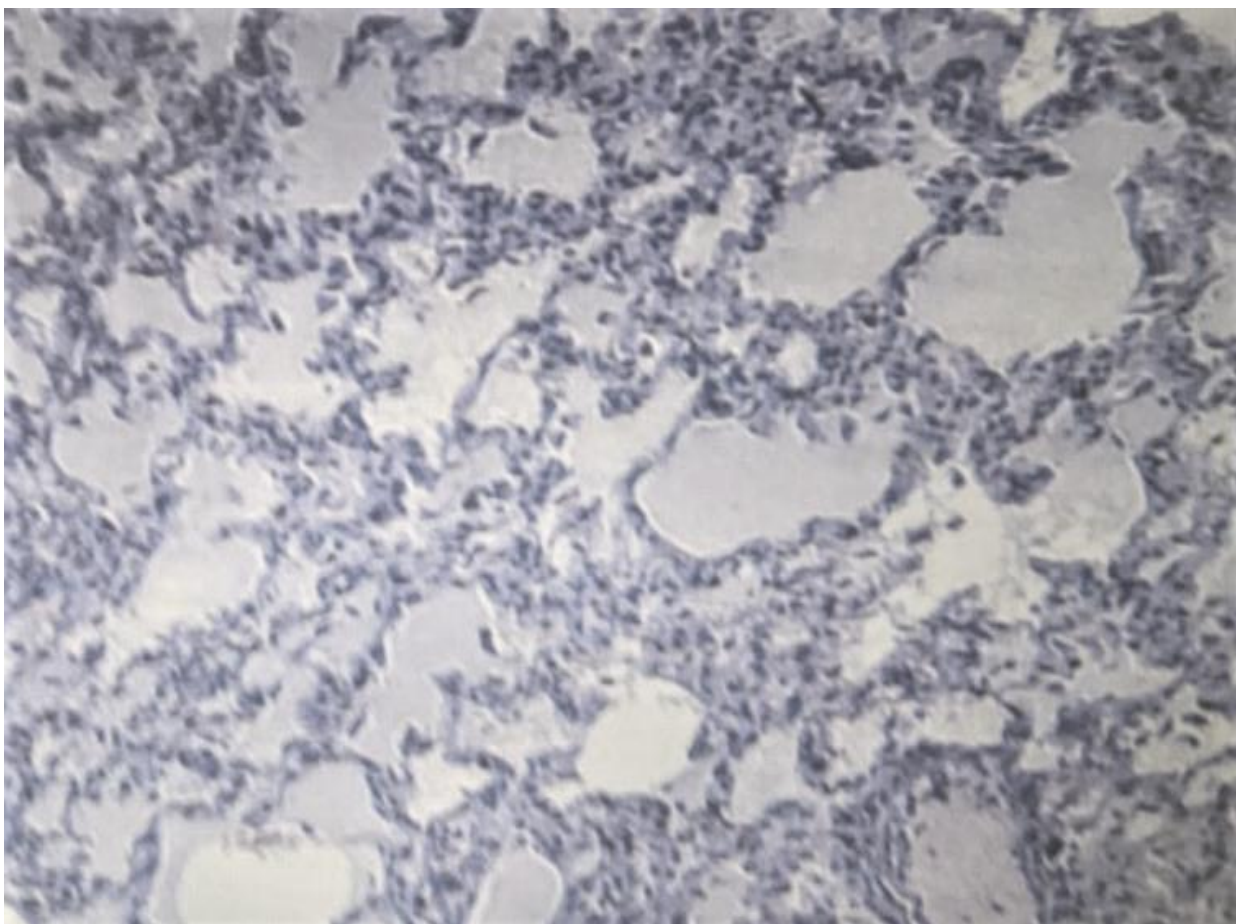


Рисунок 46 – Срез легкого кролика первой группы.
Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x200

При оценке срезов печени животных второй группы (Рисунок 47) выявлены изменения как паренхимы, так и стромы органа. Эндотелий стенки сосудов, преимущественно, центральных вен и вен триад, очагово лизирован. Соединительная ткань в области триад инфильтрирована полиморфноклеточными элементами. Синусоидные капилляры расширены, в их полости обнаруживались звездчатые макрофаги и лимфоциты. Гепатоциты вокруг центральной вены в состоянии лизиса. Встречались очаги некрозов. Часть гепатоцитов, расположенных вблизи триад, также в состоянии лизиса, но большинство не изменены.

При дополнительном окрашивании выявлялись очень тонкие бактерии (палочки).

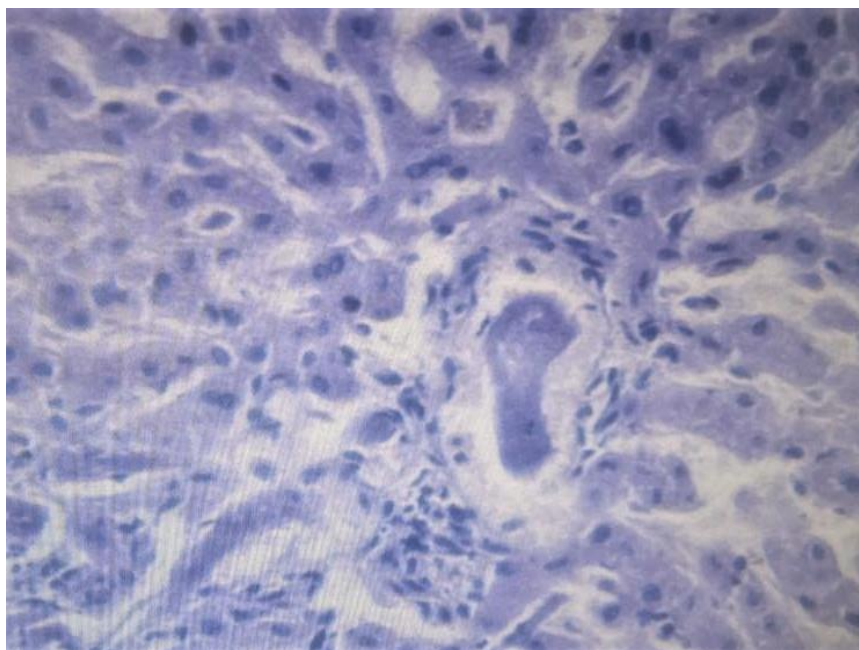


Рисунок 47 – Срез печени кролика второй группы.
Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х400

При оценке среза миокарда животного второй группы (Рисунок 48) отмечалось набухание эндотелия кровеносных сосудов, периваскулярный отек. Выявлялось скопление большого количества жидкости между кардиомиоцитами – отек миокарда. В результате происходило неравномерное истончение кардиомиоцитов.

При дополнительном методе окраски изменения не выявлены.

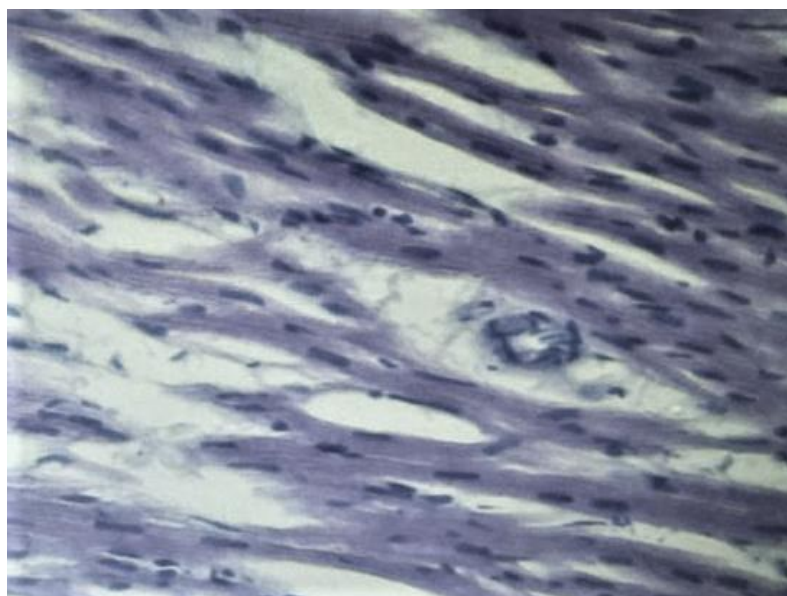


Рисунок 48 – Срез стенки сердца кролика второй группы.
Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х400

При оценке срезов легких животных второй группы (рисунок 49) выявлены изменения со стороны сосудистого русла: артериальная гиперемия артерии, артериолы и капилляры переполнены кровью. В полости малых бронхов и бронхиол значительное количество секрета. Часть альвеол также заполнена жидкостью, часть расширена.

При дополнительном методе окраски изменения не выявлены.

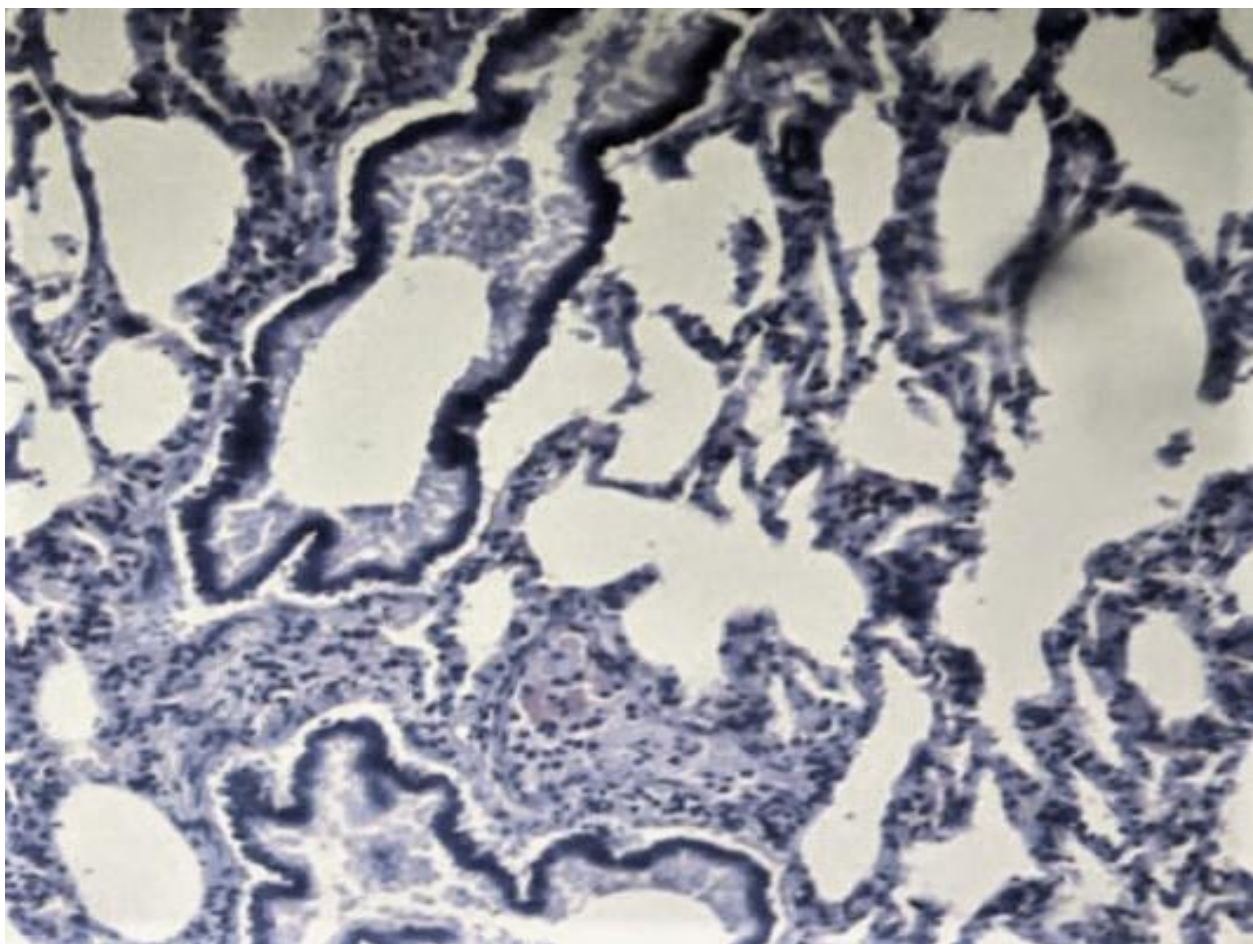


Рисунок 49 – Срез легкого кролика второй группы.
Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x200

При оценке печени животных третьей группы (Рисунок 50) выявлены изменения в кровеносном русле – эндотелий артерий триад в состоянии регенерации. Синусоидные капилляры расширены, умеренно заполнены кровью. Гепатоциты, расположенные вокруг центральной вены, находились в состоянии гидropической дистрофии. В гепатоцитах, расположенных по периферии долек, патология не обнаружена. Выявлялся круглоклеточный инфильтрат вокруг желчных протоков.

При дополнительном методе окраски выявлялись очень тонкие бактерии (палочки) в незначительном количестве.

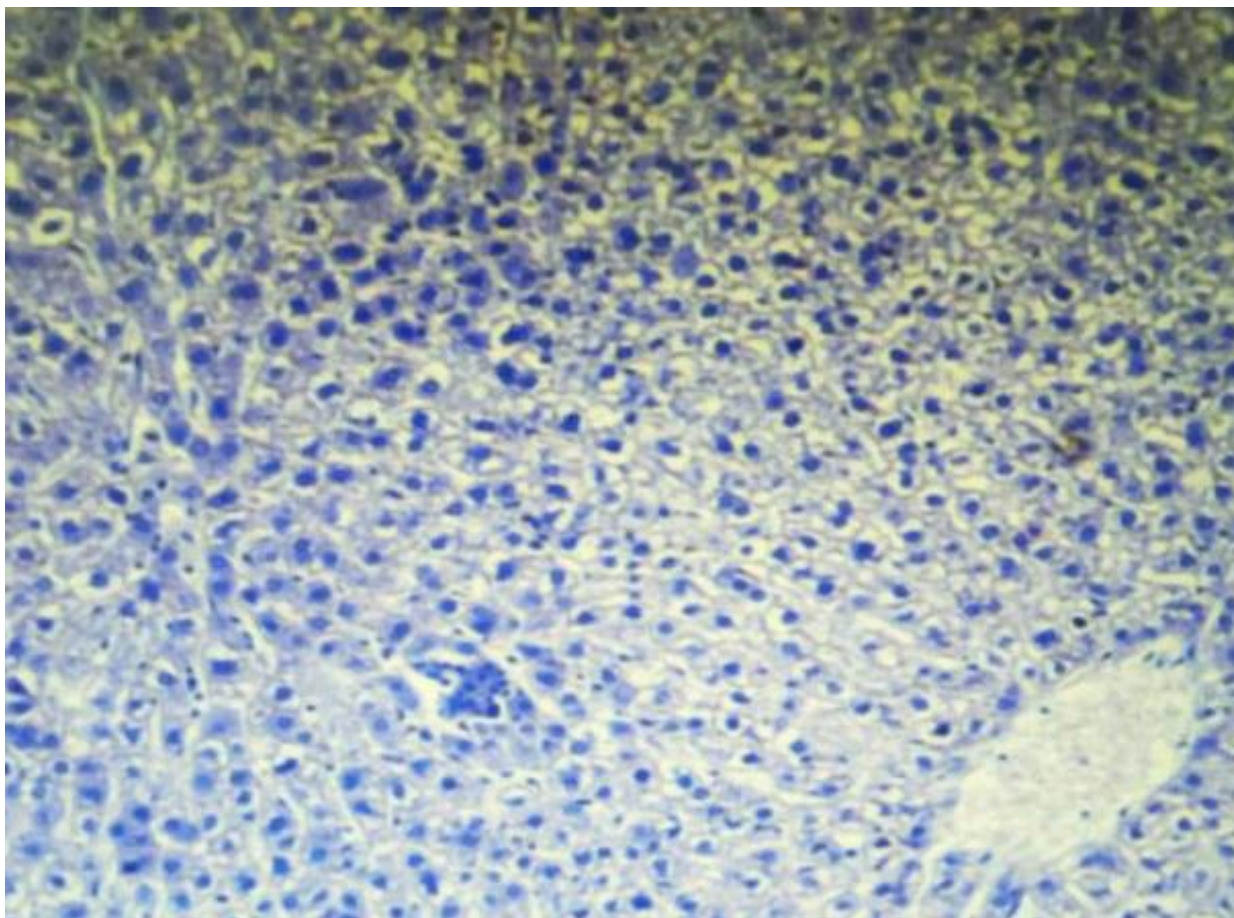


Рисунок 50 – Срез печени кролика третьей группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100

При оценке срезов сердца животных третьей группы в артериях и артериолах выявлена регенерация эндотелия. Капилляры миокарда расширены. Имеет место отек миокарда. Встречались кардиомиоциты разных размеров, гипертрофированные и атрофированные. Между волокнами кардиомиоцитов имеет место очаговое скопление жировых клеток. Описанные изменения неравномерные, чередовались с неповрежденным миокардом.

При дополнительном методе окраски выявлялись очень тонкие бактерии (палочки) (Рисунок 51).

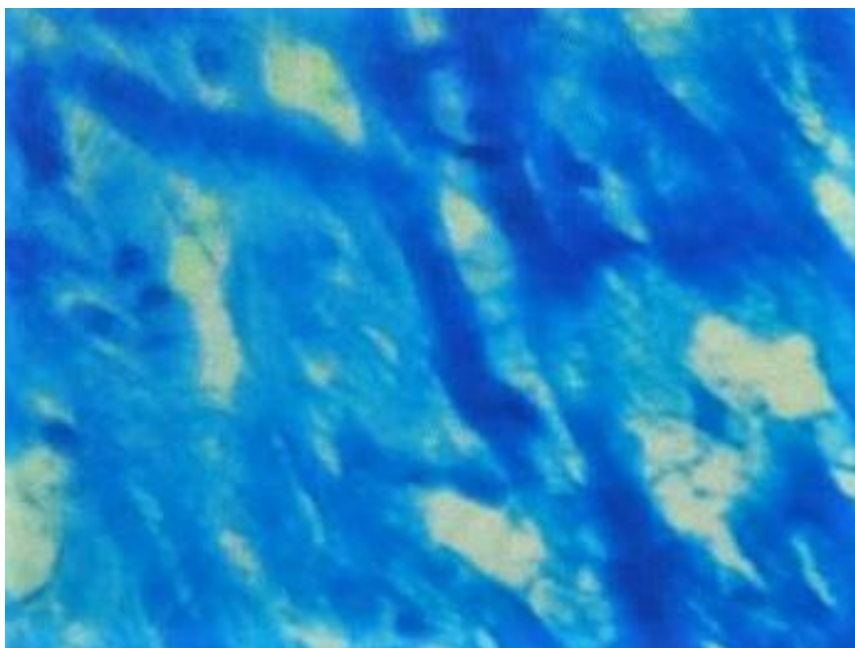


Рисунок 51 – Срез сердца кролика третьей группы.
Окраска метиленовым синим. Ув. х400

При оценке срезов легкого животного третьей группы (Рисунок 52) выявлялась регенерация эндотелия кровеносных сосудов, а также незначительные изменения в бронхах: гиперсекреция и инфильтрация круглоклеточным инфильтратом адвентиции стенки бронхов. В полости малых бронхов малое количество секрета. Альвеолы без изменений.

При дополнительном методе окраски изменения не выявлены.

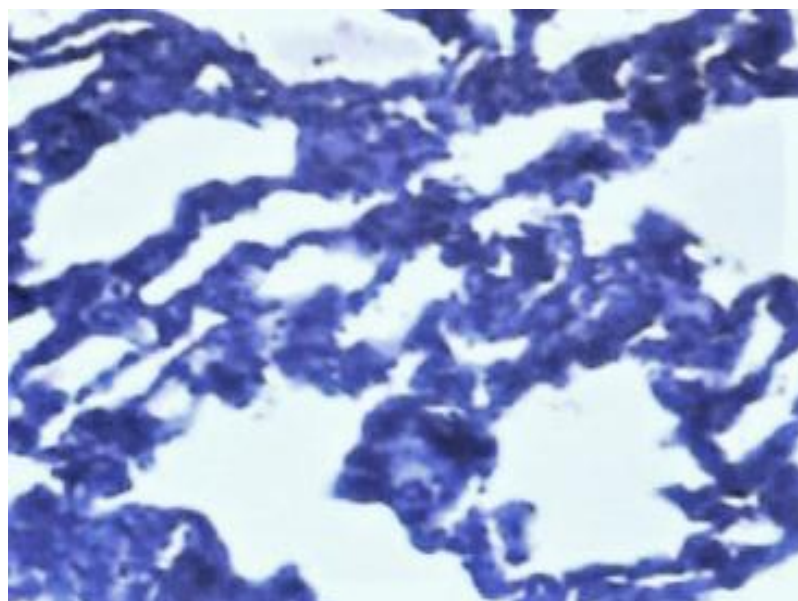


Рисунок 52 – Срез легкого кролика третьей группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х200

При оценке срезов печени животных четвертой группы (рисунки 53, 54) выявлены незначительные изменения. В области триад соединительная ткань умеренно инфильтрирована полиморфноклеточными элементами. Синусоидные капилляры расширены, в их полости обнаруживались звездчатые макрофаги (клетки Купфера) и лимфоциты. На периферии долек встречались гепатоциты в состоянии гидropической дистрофии.

Дополнительный метод окрашивания не обнаружил бактерий.

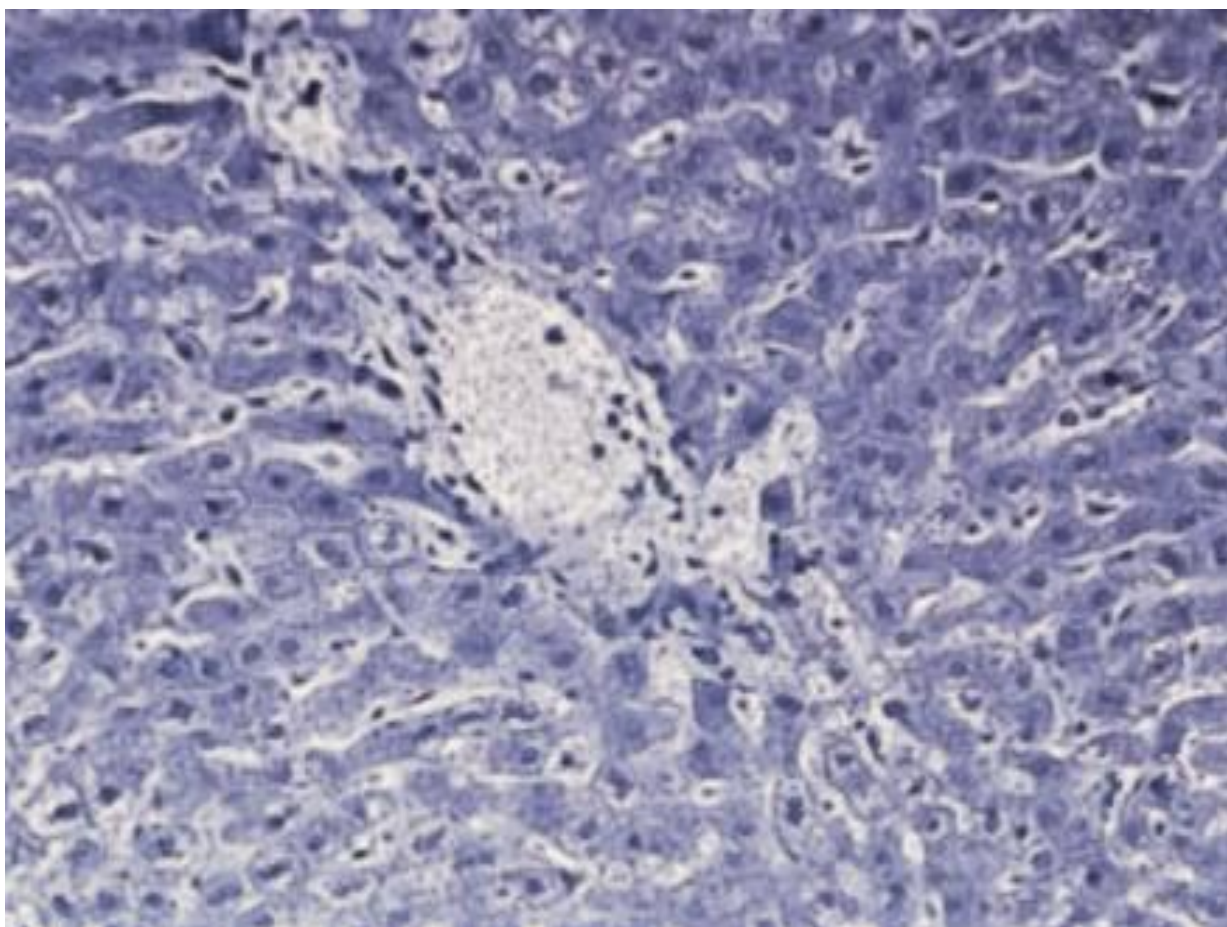


Рисунок 53 – Срез печени кролика четвертой группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х200

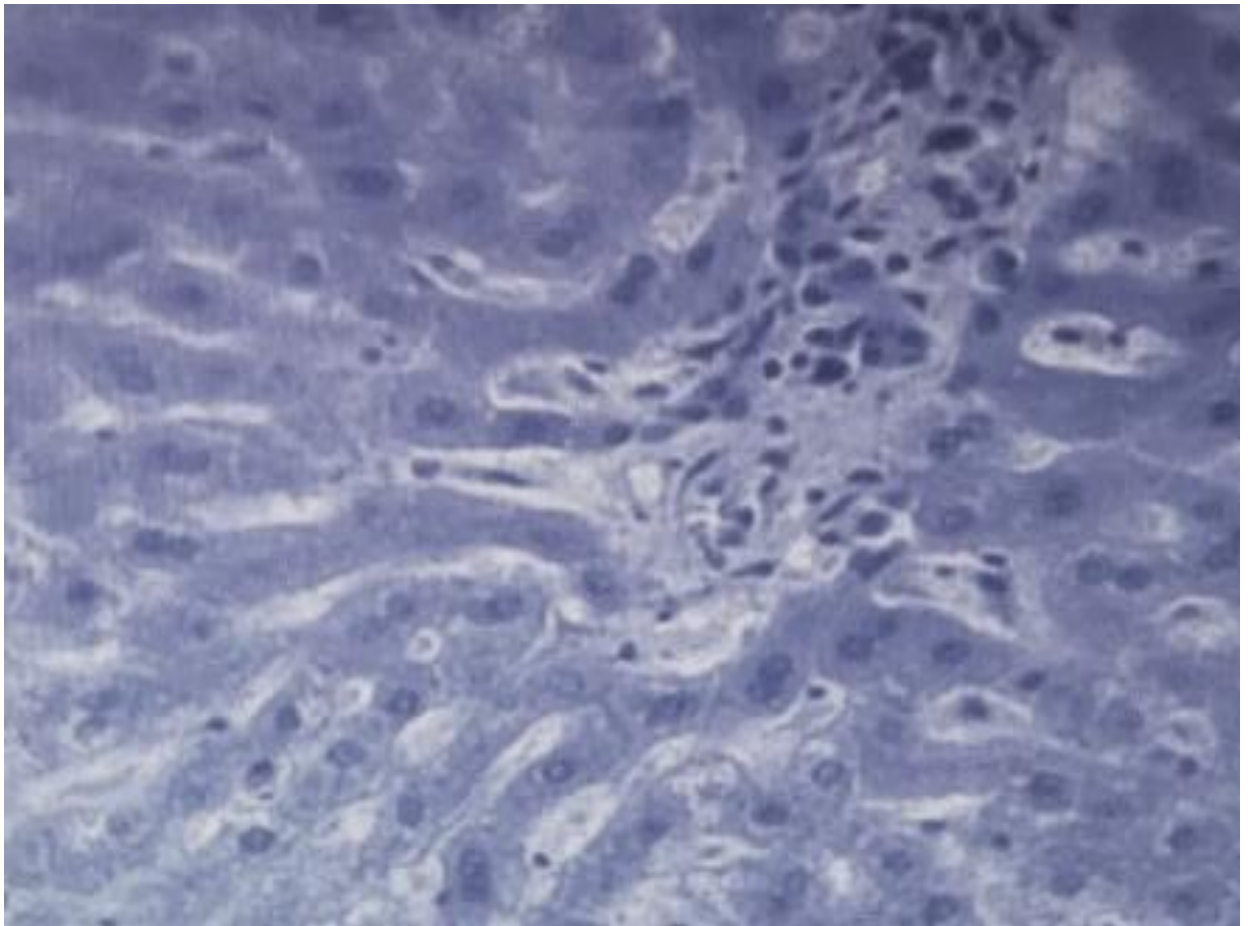


Рисунок 54 – Срез печени кролика четвертой группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х400

При оценке срезов сердца животных четвертой группы в структуре сердца патологии не обнаружено. При дополнительном методе окраски микрофлора не выявлена.

При оценке срезов легких животных четвертой группы (Рисунок 55) выявлено, что в некоторых долях альвеолы умеренно расширены. В полости малых бронхов и бронхиол имело место незначительное количество секрета.

При дополнительном методе окраски бактерии не выявлены.

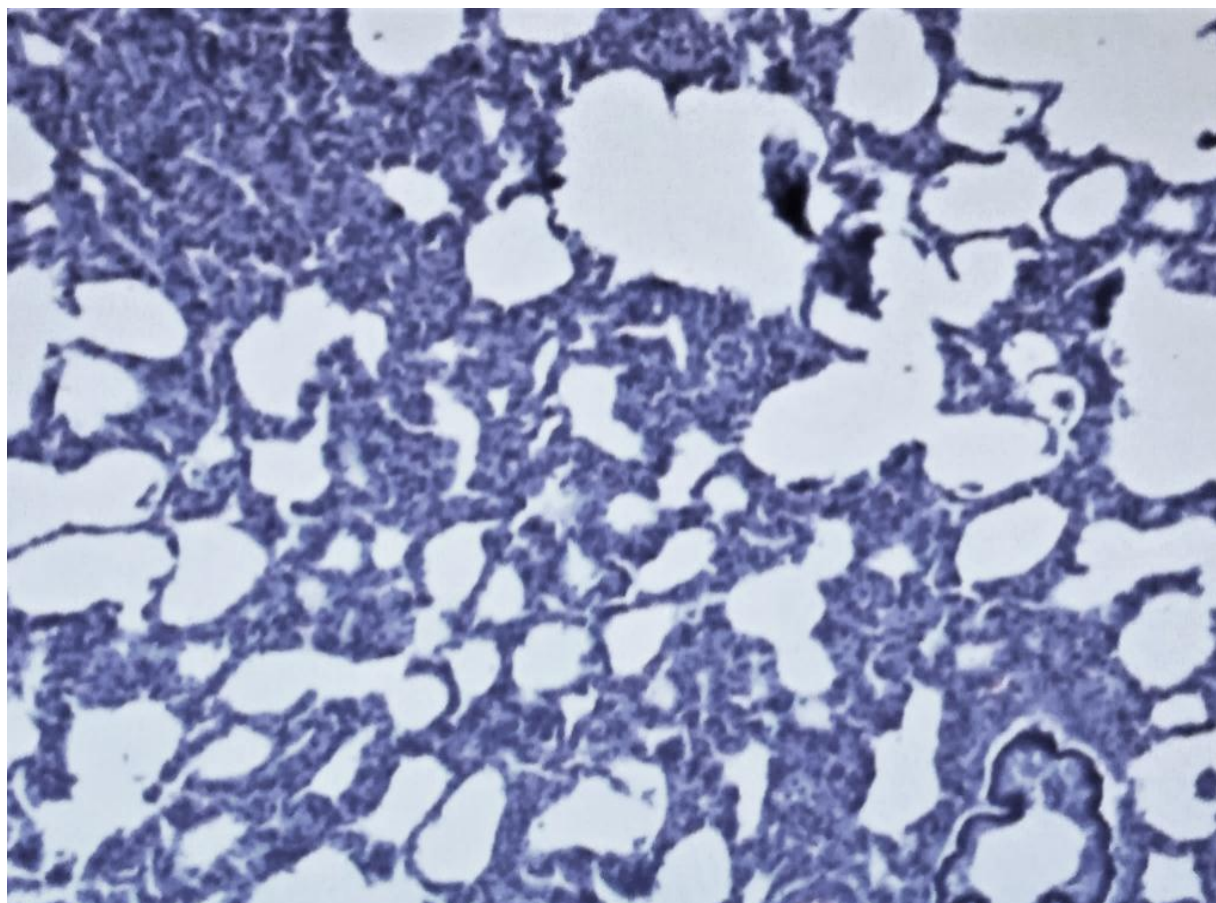


Рисунок 55 – Срез легкого кролика четвертой группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100

Таким образом, в первой группе, где терапевтические мероприятия не проводились, 10 животных пало от развившегося перитонита. Во второй группе пало 4 животных от перитонита и у 2 регистрировались осложнения в виде патологий дыхательной системы. В третьей и четвертой группах, где применялась ниосомальная форма цефотаксима – температура тела, частота пульса и дыхания, в пределах физиологической нормы. Это объяснялось этиотропным действием антибактериального препарата. Длительность заболевания во 2, 3 и 4 группах составила $12,51 \pm 0,54$; $8,37 \pm 0,32$ и $7,15 \pm 0,26$ дней соответственно.

Определение терапевтической эффективности ниосомальной формы гентамицина в лечении внутрибрюшинного инфекционного процесса

Для определения терапевтической эффективности ниосомального гентамицина в лечении внутрибрюшинного инфекционного процесса было заражено 60 кроликов, которых разделили на 4 группы – 1 контрольную и 3 опытные. Лечение первой группы кроликов не проводили, второй группе внутримышечно вводили свободную форму гентамицина (2 раза в сутки) из расчета 4 мг/кг; третьей и четвертой вводили ниосомальную форму в дозах 1,5 и 2,0 мг/кг массы тела. Курс лечения длился 7 дней или в зависимости от показателей клинического статуса животных. Терапию животных начинали, спустя 12 часов после введения культуры *Pseudomonas aeruginosa*, при условии клинического проявления заболевания.

Динамика гематологических и биохимических показателей у лабораторных животных при лечении индуцированной патологии

В результате гематологического исследования крови установлено, что в первые сутки после введения культуры *Pseudomonas aeruginosa* развивается воспалительная реакция во всех исследуемых группах, характеризующаяся увеличением содержания лейкоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, СОЭ. Количество эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрита при этом ниже нормы. Гематологические показатели крови кроликов представлены в таблице

72.

Таблица 72 – Гематологические показатели крови лабораторных животных, (n = 15; M±m)

Показатель	Фон	1-е сутки				3-и сутки				7-е сутки				10-е сутки			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Лейкоциты (WBC), *10 ⁹ /L	8,20± 0,50	17,40± 1,04*	17,00± 1,00*	18,00± 0,90*	17,60± 0,88*	19,60± 1,20*	18,30± 1,10*	17,70± 0,90*	17,50± 0,80*	—	11,30±0, 60*	10,90± 0,55	9,20± 0,46	—	9,30± 0,56	8,60± 0,52	8,40± 0,42
Лимфоциты (Lym), *10 ⁹ /L	3,30± 0,20	6,30± 0,32*	5,90± 0,40*	5,80± 0,30*	6,10± 0,30	7,00± 0,35*	5,60± 0,28*	5,20± 0,26*	5,40± 0,30	—	5,40± 0,30*	4,60± 0,23*	4,20± 0,25	—	3,70± 0,20	3,40± 0,17	3,30± 0,20
Моноциты (Mon), *10 ⁹ /L	0,40± 0,02	0,30± 0,01	0,40± 0,01	0,30± 0,02	0,30± 0,01	0,40± 0,02	0,30± 0,02	0,40± 0,02	0,30± 0,01	—	0,40± 0,02	0,40± 0,01	0,30± 0,01	—	0,40± 0,01	0,30± 0,01	0,40± 0,02
Гранулоциты (Gra), *10 ⁹ /L	4,40± 0,30	11,00± 0,55*	10,90± 0,65*	11,60± 0,70*	11,40± 0,68*	14,20± 0,85*	11,90± 0,71*	11,30± 0,60*	10,60± 0,53	—	7,70± 0,39*	6,00± 0,30	5,20± 0,30	—	5,10± 0,30	4,90± 0,25	4,40± 0,30
Лимфоциты (Lym), %	46,40± 2,30	27,30± 1,37*	29,20± 1,80*	25,00± 1,30*	26,10± 1,60*	22,20± 1,20*	27,60± 1,70*	28,70± 1,40	30,00± 1,50	—	38,60± 1,90	43,40± 2,20*	46,70± 2,30	—	44,90± 2,25	45,50± 2,30	46,00± 2,20
Моноциты (Mon), %	4,60± 0,30	4,10± 0,20	4,30± 0,30	4,40± 0,30	4,50± 0,27	4,10± 0,21	4,40± 0,20	4,20± 0,30	4,50± 0,30	—	4,20± 0,20*	4,20± 0,20	4,40± 0,20	—	4,90± 0,30	4,60± 0,30	4,70± 0,20
Гранулоциты (Gra), %	49,20± 3,00	69,60± 4,20*	66,50± 3,30*	70,70± 3,00*	69,90± 3,50	73,80± 3,70*	68,50± 3,40*	67,20± 4,00	65,70± 3,90	—	57,20± 3,40	52,70± 3,20	49,40± 2,50	—	50,20± 2,50	49,90± 2,90	49,30± 2,90
Эритроциты (RBC), *10 ¹² /L	5,40± 0,27	4,90± 0,24*	5,00± 0,30*	4,70± 0,28*	4,60± 0,20*	4,00± 0,24*	4,20± 0,21*	4,40± 0,22*	4,50± 0,27*	—	4,50± 0,30*	4,90± 0,20*	5,00± 0,30	—	5,10± 0,31	5,40± 0,30	5,30± 0,32
Гемоглобин (HGB), g/L	143,80± 7,20	97,90± 4,90*	94,20± 4,70*	95,60± 4,80*	96,10± 5,80*	82,30± 4,90*	88,60± 5,30*	92,40± 5,50*	95,00± 5,70*	—	96,90± 5,80*	114,30± 6,90*	128,00± 7,70	—	131,20± 7,90	136,70± 8,20	140,80± 8,50
Гематокрит (HCT), %	0,37± 0,02	0,28± 0,01*	0,29± 0,02*	0,29± 0,02*	0,27± 0,01*	0,21± 0,01*	0,25± 0,01*	0,27± 0,01*	0,29± 0,01*	—	0,30± 0,01*	0,33± 0,01*	0,35± 0,01	—	0,34± 0,02*	0,35± 0,01	0,37± 0,02
Тромбоциты (PLT), *10 ⁹ /L	242,40± 14,50	351,80± 21,10*	320,60± 19,20*	328,00± 19,70*	346,80± 20,80*	411,20± 4,70*	360,80± 21,70*	355,30± 21,30*	362,90± 18,20	—	343,50± 17,20*	317,70± 15,90*	300,20± 15,00	—	326,60± 16,30*	260,70± 13,00	253,50± 12,70
СОЭ, мм/ч	1,20± 0,10	3,30± 0,20*	3,10± 0,20*	3,00± 0,15*	3,20± 0,16*	3,90± 0,23*	2,90± 0,17*	2,80± 0,20*	2,90± 0,20*	—	2,60± 0,16*	2,40± 0,12*	1,40± 0,10	—	2,20± 0,11*	1,50± 0,08*	1,30± 0,10

Примечание: *P≤0,05, разница достоверна по отношению к фоновым показателям

На третьи сутки эксперимента в первой группе содержание лейкоцитов превышало данный показатель у здоровых животных на 58, гранулоцитов на 69, тромбоцитов на 41, СОЭ на 69 %. Количество эритроцитов ниже фоновых показателей на 26, уровень гемоглобина на 43, а также уровень гематокрита ниже на 43 %. Во второй группе содержание лейкоцитов на 55 % выше, гранулоцитов на 63, тромбоцитов на 33 %, чем у клинически здоровых животных. Количество эритроцитов ниже нормы на 22, уровень гемоглобина на 38, гематокрита на 32 %. В третьей группе содержание лейкоцитов превышало данный показатель у здоровых животных на 54, гранулоцитов на 61, тромбоцитов на 32, СОЭ на 57 %. Количество эритроцитов ниже фоновых показателей на 18, уровень гемоглобина на 36, гематокрита на 27 %. В четвертой группе наблюдалось повышение уровня фоновых показателей на 53, гранулоцитов на 58, тромбоцитов на 33, СОЭ на 59, количество эритроцитов ниже нормы на 17, уровень гемоглобина на 34, гематокрита на 22 %.

На седьмые сутки в четвертой группе показатели крови соответствовали данным клинически здоровых животных, что являлось подтверждением выздоровления животных в группе, где применялся гентамицин в ниосомальной форме.

На десятые сутки эксперимента во второй группе гематологические показатели находились в пределах физиологической нормы, при этом скорость оседания эритроцитов в верхних границах нормы. В третьей и четвертой группах регистрировалась стабилизация вышеупомянутых показателей в пределах физиологической нормы

В результате биохимического исследования крови установлено, что в первые сутки после введения культуры *Pseudomonas aeruginosa* отмечалось повышение во всех группах таких показателей, как глюкоза, триглицериды, мочевины и креатинина, щелочная фосфатаза, билирубин и снижение уровня общего белка и альбумина. Биохимические показатели сыворотки крови лабораторных животных представлены в таблице 73.

Таблица 73 – Биохимические показатели сыворотки крови лабораторных животных, (n = 15; M±m)

Показатель	Фон	1 сутки				3 сутки				7 сутки				10 сутки			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
АЛАТ, Ед/л	55,70± 3,30	65,40± 3,90*	64,80± 3,20*	63,20± 3,80	64,00± 3,20	98,20± 4,90*	80,30± 4,00*	79,30± 4,80*	78,80± 3,90*	–	75,10 ±3,80*	62,00± 3,10	61,40± 3,70	–	60,50± 3,60*	59,90± 3,00*	56,00± 2,80
АСАТ, Ед/л	84,10± 4,20	100,30± 5,00*	101,70± 6,10*	99,50± 5,00*	100,80± 5,00*	116,60± 5,80*	111,80± 6,70*	103,10± 6,20	101,40± 5,10*	–	108,80± 5,40*	96,50± 4,80	95,10± 5,70	–	91,10± 5,50*	87,00± 4,40	86,60± 5,20
Амилаза, Ед/л	172,00± 8,60	202,20± 10,10*	201,40± 12,10*	197,90± 11,90*	199,30± 10,00*	231,30± 11,60*	212,40± 10,60*	202,10± 12,10*	200,80± 10,00*	–	202,10± 12,10*	190,40± 9,50	182,80± 9,10	–	183,70± 11,00	176,10± 8,80	173,90± 8,70
Щелочнаяфосфатаза, Ед/л	45,10± 2,30	68,60± 3,40*	66,00± 4,00*	65,50± 3,90	64,70± 3,20	77,90± 3,90*	73,70± 4,40*	69,20± 4,20	56,40± 3,40	–	72,90± 3,70*	60,40± 3,00	50,70± 2,50	–	52,00± 3,10	48,80± 2,90	46,90± 2,40
Глюкоза, ммоль/л	6,10± 0,37	10,40± 0,60*	9,90± 0,50*	9,60± 0,58*	9,80± 0,490*	17,50± 0,90*	12,70± 0,60	11,40± 0,70	10,50± 0,63*	–	9,00± 0,54	8,10± 0,50*	7,60± 0,40	–	7,40± 0,44*	7,00± 0,42	6,50± 0,30
Креатинин, мкмоль/л	107,20± 6,40	128,40± 7,70*	120,60± 6,00*	123,50± 7,40*	125,80± 6,30*	144,80± 7,20*	135,90± 6,80*	130,60± 7,80*	128,40± 6,40*	–	127,70± 7,70*	124,30± 6,20*	115,10± 5,80	–	114,40± 6,90	111,60± 5,60	109,70± 6,60
Мочевина, ммоль/л	7,30± 0,44	10,60± 0,60*	11,20± 0,70*	9,90± 0,50*	10,70± 0,60*	15,90± 0,80*	13,10± 0,70*	12,00± 0,60*	11,60± 0,58*	–	11,20± 0,56*	10,40± 0,60*	7,91± 0,50	–	8,30± 0,50	8,00± 0,40	7,80± 0,50
Общийбелок, г/л	61,40± 3,10	53,80± 2,70*	52,60± 3,20	53,50± 3,21	54,00± 2,70	47,00± 2,40*	48,80± 2,90*	51,60± 3,10	52,70± 2,60	–	51,60± 2,60*	55,20± 3,30	58,00± 2,90	–	57,20± 2,90	59,60± 3,60	60,40± 3,00
Альбумин, г/л	27,60± 1,70	20,60± 1,20*	21,10± 1,10	22,30± 1,11*	21,40± 1,30	17,20± 0,90*	18,10± 0,91	20,50± 1,00*	21,00± 1,30	–	20,90± 1,10	23,30± 1,40*	24,70± 1,50	–	25,40± 1,50	26,80± 1,60*	27,50± 1,40
Триглицериды, ммоль/л	1,10± 0,06	2,10± 0,13*	1,90± 0,10*	1,80± 0,10	1,90± 0,10	2,30± 0,14*	2,10± 0,10	1,90± 0,10	1,80± 0,11	–	1,80± 0,10	1,60± 0,10	1,40± 0,10	–	1,40± 0,20	1,20± 0,10	1,10± 0,10
Билирубинпрямой, мкмоль/л	1,00± 0,05	1,70± 0,10*	1,60± 0,10*	1,80± 0,10	1,80± 0,10	2,70± 0,20*	2,30± 0,20	2,10± 0,12	1,80± 0,10	–	2,10± 0,10	1,70± 0,10	1,30± 0,10	–	1,10± 0,10	1,00± 0,01	1,00± 0,10
Билирубинобщий, мкмоль/л	1,20± 0,07	1,90± 0,11*	1,70± 0,07*	1,80± 0,10*	1,90± 0,10	2,90± 0,20*	2,60± 0,20	2,40± 0,10*	2,30± 0,10	–	2,30± 0,14	1,90± 0,10	1,40± 0,10	–	1,40± 0,10	1,30± 0,05	1,20± 0,10

Примечание: *P≤0,05, разница достоверна по отношению к фоновым показателям

На третьи сутки эксперимента в первой группе в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 43, АСТ на 28, амилазы на 26, глюкозы на 65, триглицеридов на 52, мочевины на 54, креатинина на 26, щелочной фосфатазы на 42, уровень прямого билирубина на 44, общего билирубина на 59 %. При этом наблюдалось снижение уровня общего белка на 23, альбумина на 38 %. Во второй группе также в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 31, АСТ на 25, амилазы на 19, глюкозы на 52, мочевины на 44, креатинина на 21, уровень прямого билирубина на 56, общего билирубина на 54, триглицеридов на 48, щелочной фосфатазы на 39 %. При этом наблюдалось снижение уровня общего белка на 20, альбумина на 34 %. В третьей группе в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 30, АСТ на 18, амилазы на 15, щелочной фосфатазы на 35, глюкозы на 46, креатинина на 18, мочевины на 39, триглицеридов на 42, уровень прямого билирубина на 52, общего билирубина на 50 %. При этом наблюдалось снижение уровня общего белка на 16, альбумина на 26 %. В четвертой группе также в сравнении с группой клинически здоровых животных уровень АЛТ вырос на 29, АСТ на 17, амилазы на 14, щелочной фосфатазы на 20, глюкозы на 42, мочевины на 37, креатинина на 17, уровень прямого билирубина на 44, общего билирубина на 48 %. При этом наблюдалось снижение уровня общего белка на 14, альбумина на 24 %.

На седьмые сутки эксперимента в четвертой группе биохимические показатели крови находились в границах физиологической нормы, что являлось подтверждением выздоровления животных в группе, где применялся гентамицин в ниосомальной форме.

На десятые сутки эксперимента во второй группе отмечалось содержания глюкозы на 18 % выше фоновых показателей, остальные параметры были в пределах нормы. В третьей и четвертой группах регистрировалась стабилизация вышеупомянутых показателей в пределах физиологической нормы.

При интраперитонеальном введении культуры *Pseudomonas aeruginosa* регистрировался падеж 4 животных в 1–2-е сутки в первой группе, во второй группе 2 животных. На 3–4-е сутки в первой группе падеж 3 животных, во второй 2 животных. На 6-е сутки в первой группе пало 3 животных. Количество погибших и выживших животных при инфицировании культурой *Pseudomonas aeruginosa* представлено в таблице 74.

Таблица 74 – Количество погибших и выживших животных при инфицировании культурой *Pseudomonas aeruginosa*

Группа	Гибель животных с начала эксперимента				Количество выживших животных на 10-е сутки после заражения	% выживших животных
	1–2-е сутки	3–4-е сутки	5–6-е сутки	7–10-е сутки		
1	4	3	3	0	0	0
2	2	2	0	0	6	60
3	0	0	0	0	10	100
4	0	0	0	0	10	100

Морфологические исследования органов лабораторных животных при индуцированном внутрибрюшинном инфекционном процессе, вызванном *Pseudomonas aeruginosa*, и его фармакотерапии

При оценке срезов печени животных первой группы (Рисунок 56) выявлены глубокие патологические изменения в сосудистом русле – некроз эндотелия венозного русла и очаговый лизис меди и интимы артериол. Гепатоциты в состоянии зернистой дистрофии. Наблюдалась очаговая некроза. В области триад отмечалось разрастание соединительно-тканых волокон.

При дополнительном методе окраски выявлена микрофлора в виде палочек с утолщениями на концах (Рисунок 57).

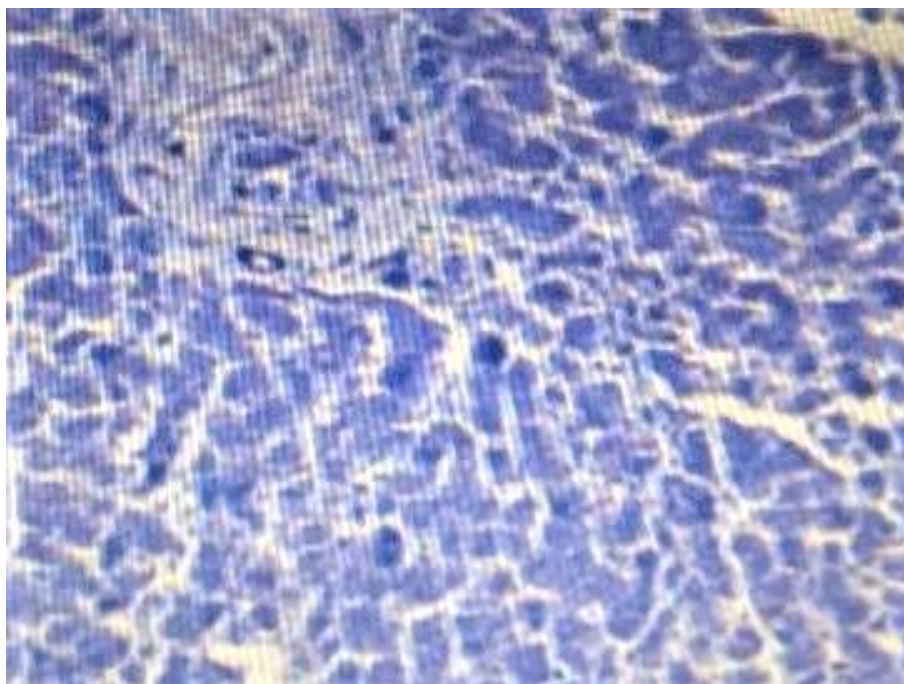


Рисунок 56 – Срез печени кролика контрольной группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100



Рисунок 57 – Срез печени кролика первой группы.
Окраска метиленовым синим. Ув. x400

При оценке срезов легких животных первой группы (рисунки 58, 59) выявлено венозное полнокровие, эндовакулит, выход лимфоцитов за пределы сосудистого русла. Результатом венозного полнокровия явился отек

легкого – полости альвеол и бронхов заполнены жидкостью. Вокруг бронхов встречались очаги полиморфноклеточного инфильтрата.

Дополнительный метод окраски не результативен.

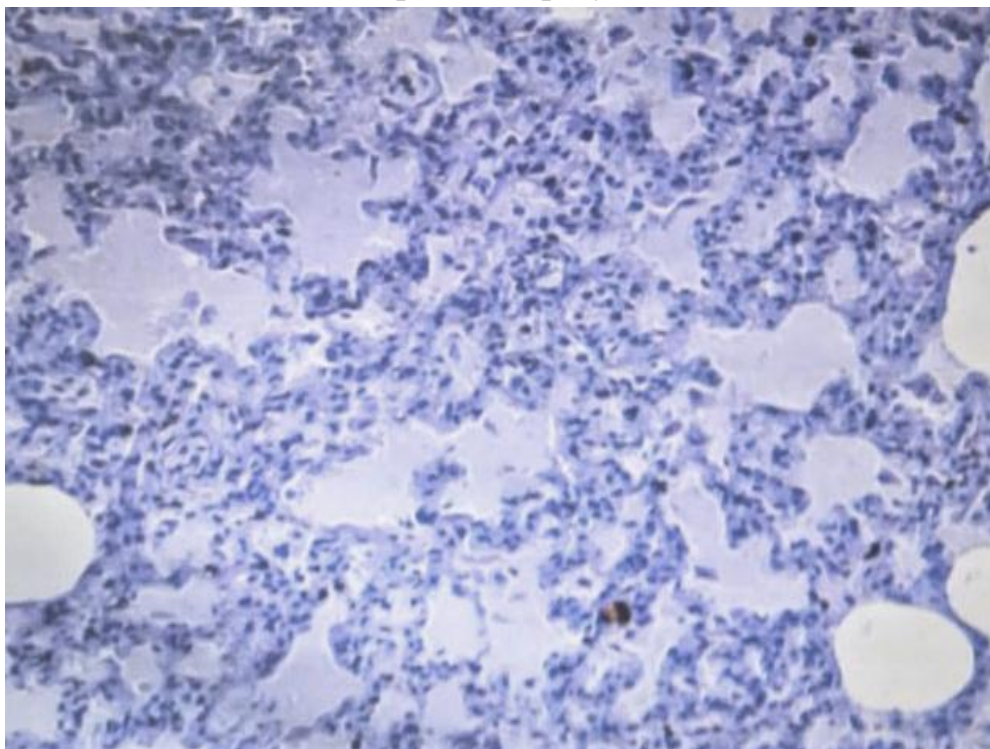


Рисунок 58 – Срез легкого кролика контрольной группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x200

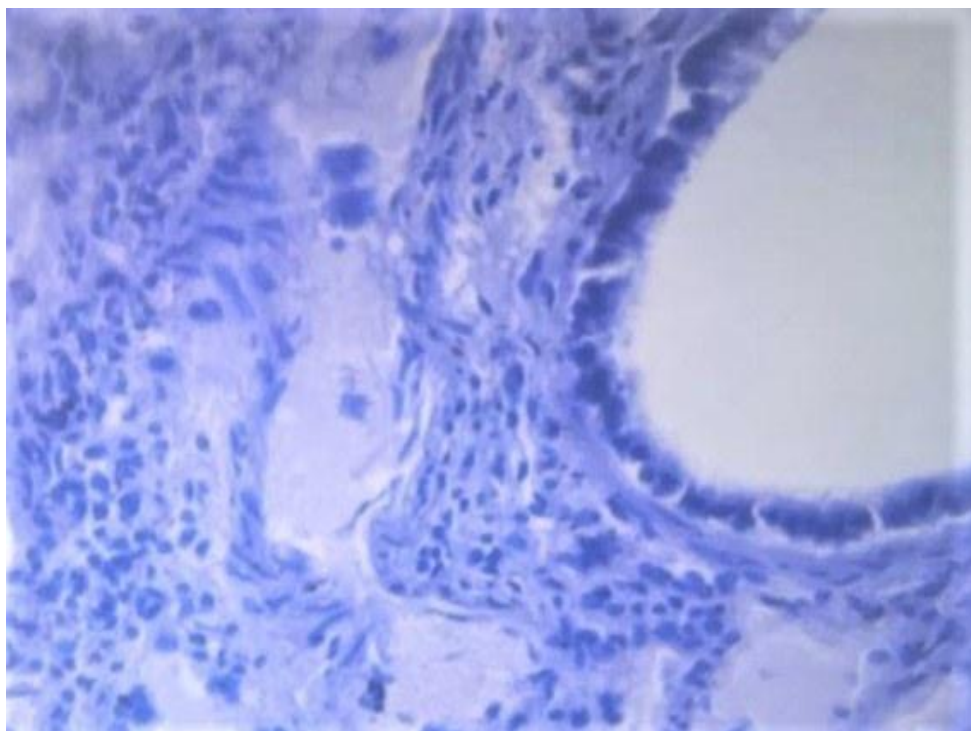


Рисунок 59 – Срез легкого кролика контрольной группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x400

При оценке срезов стенки сердца животных первой группы (Рисунок 60) наблюдался периваскулярный отек, отек миокарда, дисконфлексация кардиомиоцитов, растяжение и неравномерное истончение кардиомиоцитов. Крупные вены полнокровны, эндотелий артерий набухший (эндovasкулит).

Дополнительный метод окраски результатов не дал.

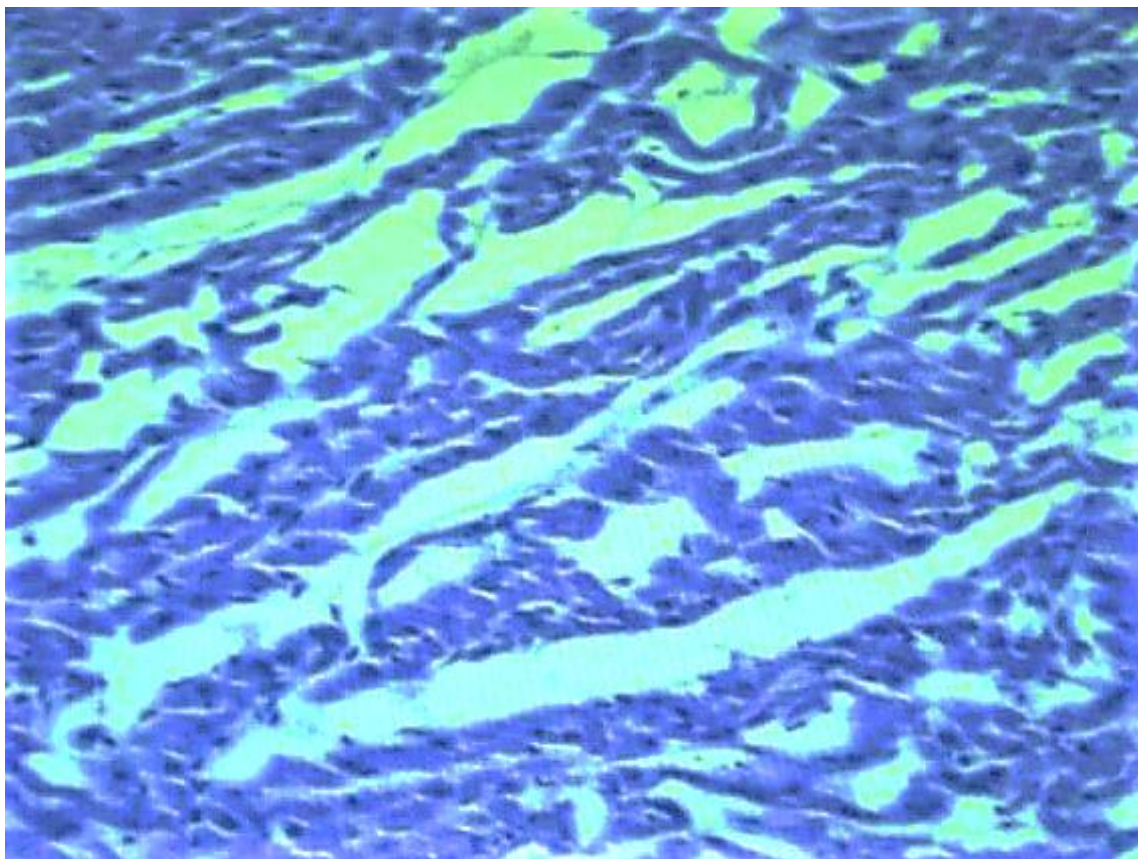


Рисунок 60 – Срез стенки сердца кролика первой группы. Отек миокарда. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x200

При оценке срезов печени животных второй группы (Рисунок 61) имеют место изменения как паренхимы, так и стромы органа. Соединительная ткань в области триад инфильтрирована полиморфноклеточными элементами. Синусоидные капилляры расширены, в их полости обнаруживаются звездчатые макрофаги и лимфоциты. Местами вокруг центральной вены гепатоциты в состоянии лизиса. Встречаются очаги некрозов.

При дополнительном окрашивании выявляются очень тонкие бактерии (палочки).

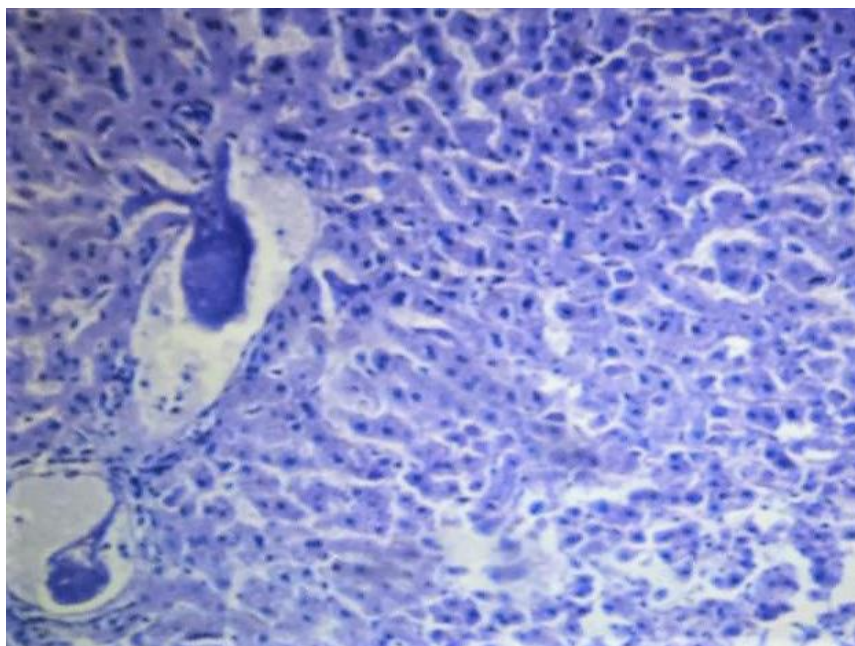


Рисунок 61 – Срез печени кролика второй группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х200

При оценке срезов легких животных второй группы (Рисунок 62) выявлена артериальная гиперемия: артерии, артериолы и капилляры переполнены кровью. Межальвеолярные перегородки утолщены. В полости малых бронхов и бронхиол значительное количество секрета. Часть альвеол также заполнена жидкостью, часть альвеол расширена.

При дополнительном методе окраски изменения не выявлены.

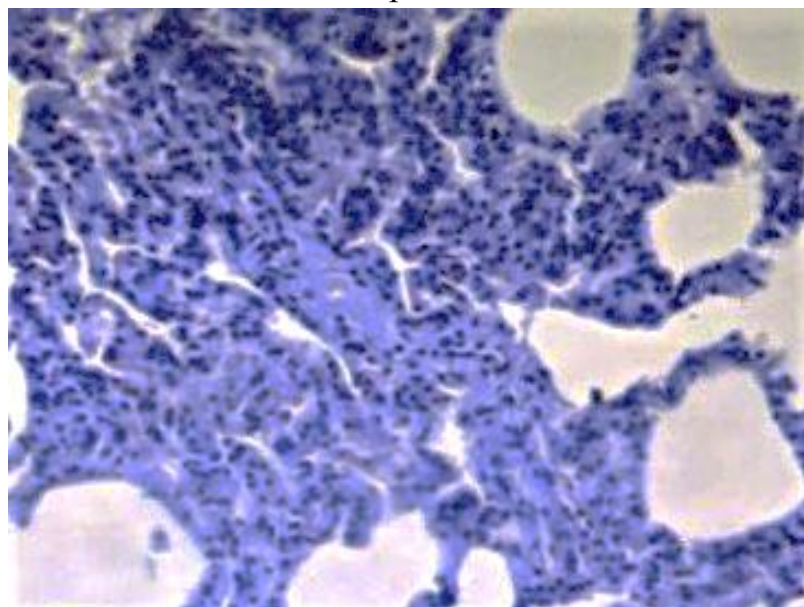


Рисунок 62 – Срез легкого кролика второй группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х200

При оценке среза миокарда животных второй группы (Рисунок 63) отмечалось набухание эндотелия кровеносных сосудов, периваскулярный отек, скопление значительного количества жидкости между кардиомиоцитами – отек миокарда. В результате происходило неравномерное истончение кардиомиоцитов.

При дополнительном методе окраски изменения не выявлены.



Рисунок 63 – Срез стенки сердца кролика второй группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x200

При оценке печени животных третьей группы (Рисунок 64) наблюдались патологические процессы в кровеносном русле – эндотелий артерий триад в состоянии набухания, присутствовало расслоение меди и отек адвентиции. Синусоидные капилляры расширены, умеренно заполнены кровью. Гепатоциты, расположенные вокруг центральной вены, находились в состоянии гидропической дистрофии. В гепатоцитах, расположенных по периферии долек, патология не обнаружена. В дольках и в области триад

выявлялись гранулемы разных размеров, состоящие, преимущественно, из лимфоидных клеток. Круглоклеточный инфильтрат в большом количестве наблюдался вокруг желчных протоков.

При дополнительном методе окраски выявлялись очень тонкие бактерии (палочки) в незначительном количестве.

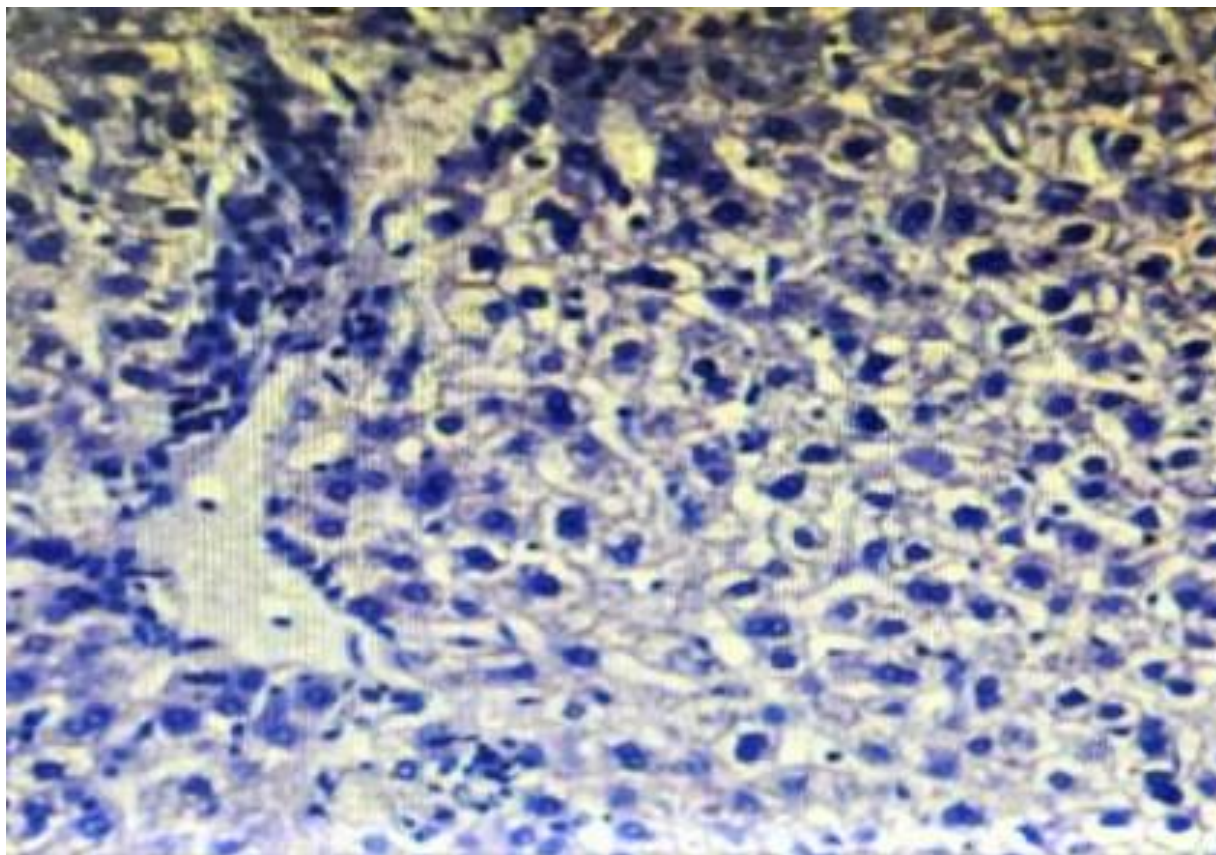


Рисунок 64 – Срез печени кролика третьей группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х200

При оценке срезов легких животных третьей группы (Рисунок 65) выявлена артериальная гиперемия – артерии, артериолы и капилляры переполнены кровью. Межальвеолярные перегородки утолщены. В полости малых бронхов и бронхиол значительное количество секрета. Часть альвеол также заполнена жидкостью и круглоклеточными элементами, часть расширена.

При дополнительном методе окраски бактерии не выявлены.

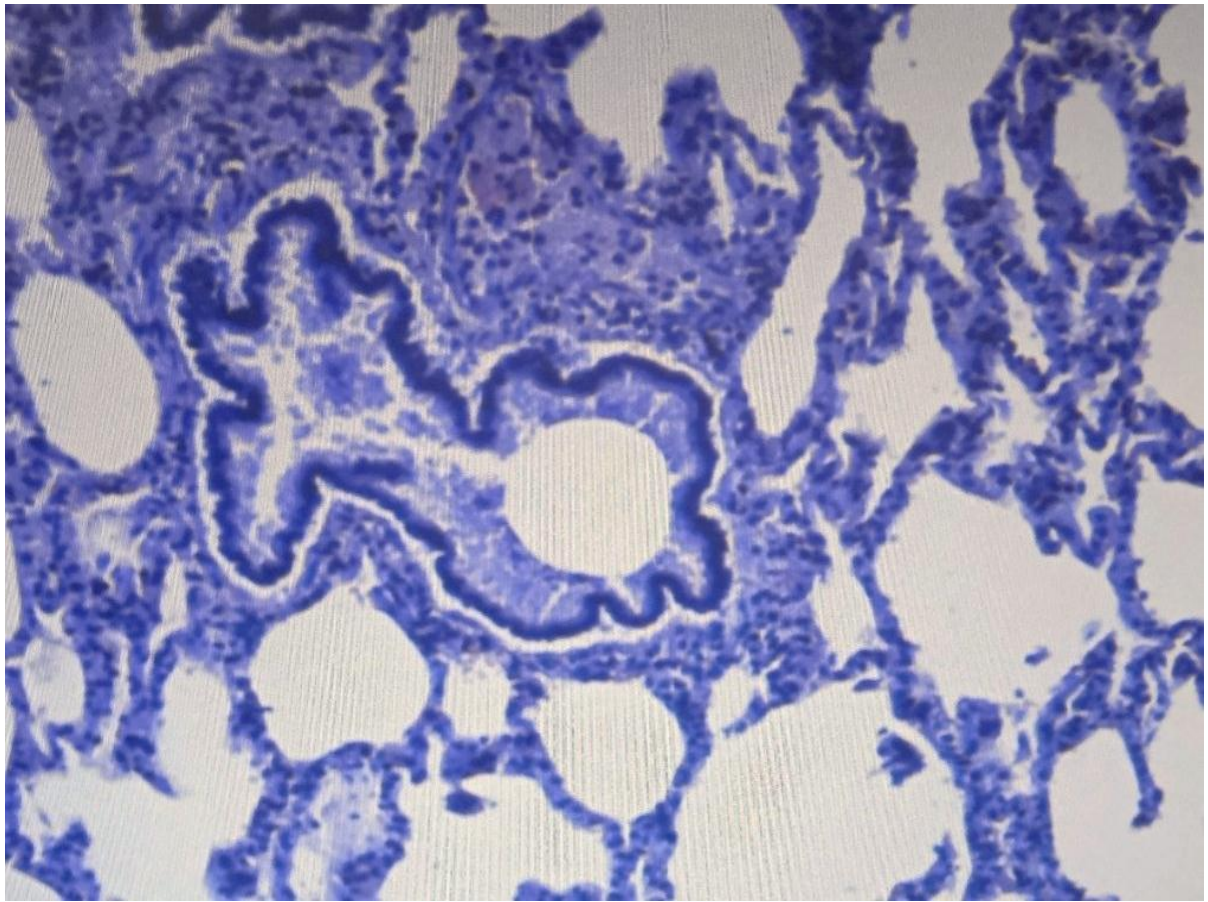


Рисунок 65 – Срез легкого кролика третьей группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x200

При оценке срезов сердца животных третьей группы (рисунок 66) выявлены изменения со стороны сосудистого русла – в артериях, артериолах, набухание эндотелия, расслоение меди и адвентиции, периваскулярный отек. Капилляры миокарда расширены, заполнены кровью, наблюдался отек миокарда. Встречались кардиомиоциты с миоцитоллизом, разных размеров, гипертрофированные и атрофированные. Между волокнами кардиомиоцитов отмечалось очаговое скопление жировых клеток. Описанные изменения неравномерные, чередовались с неповрежденным миокардом.

При дополнительном методе окраски выявлялись единичные бактерии (Рисунок 67).

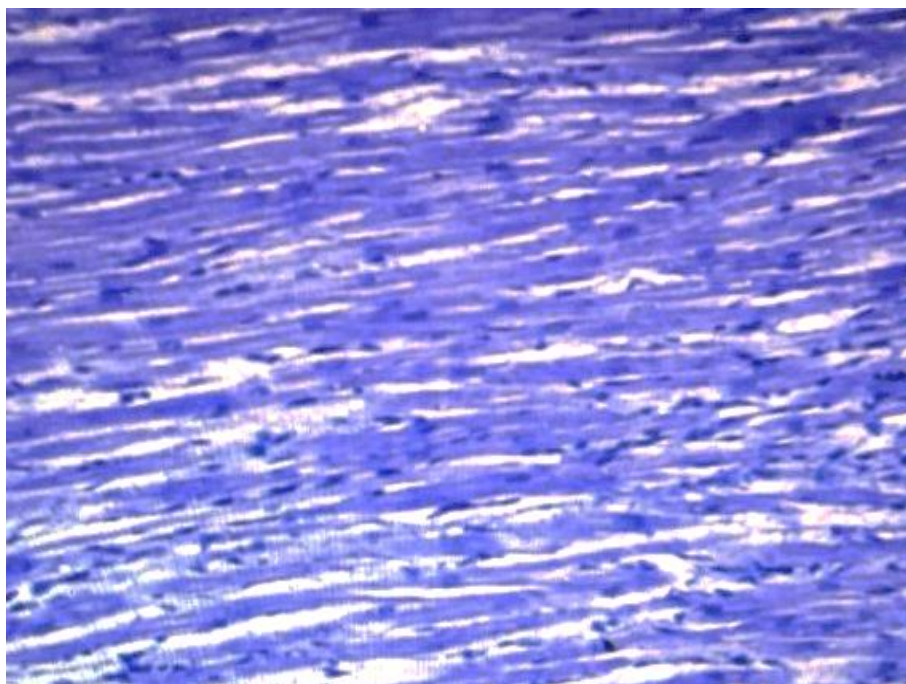


Рисунок 66 – Срез сердца кролика третьей группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100

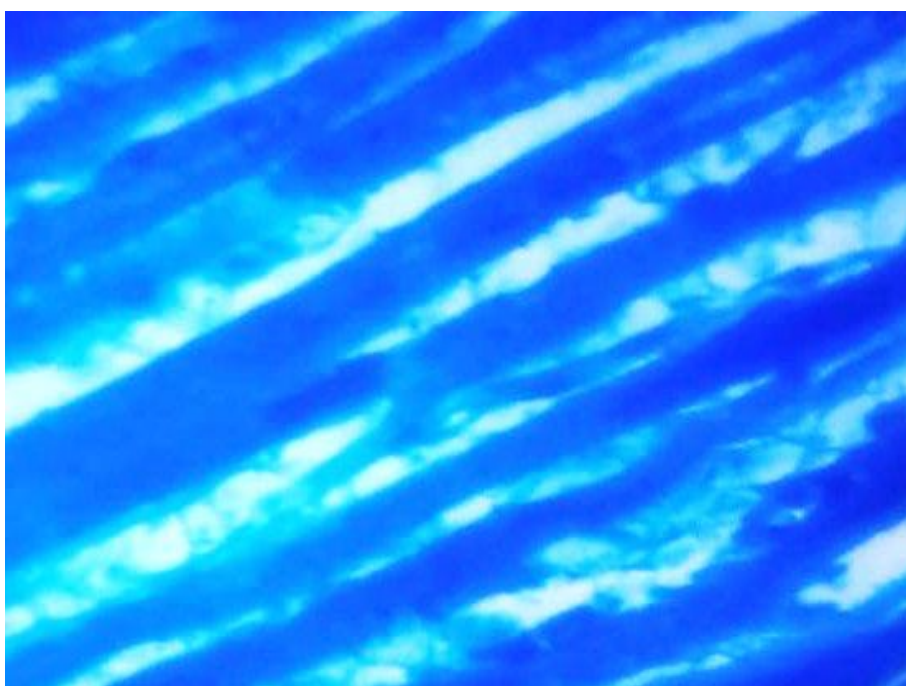


Рисунок 67 – Срез сердца кролика третьей группы.
Окраска метиленовым синим. Ув. x400

При оценке срезов печени животных четвертой группы (рисунки 68, 69, 70) выявлено, что изменения распределены следующим образом: в кровеносном русле эндотелий артерий триад в состоянии регенерации.

Синусоидные капилляры умеренно расширены. В гепатоцитах патологии не обнаружено. В некоторых дольках наблюдалась гидропическая дистрофия гепатоцитов вблизи центральной вены долек. В дольках и в области триад выявлялись гранулемы разных размеров, состоящие из лимфоидных клеток. Круглоклеточный инфильтрат отмечался вокруг желчных протоков.

При дополнительном методе окраски бактерии не выявлены.

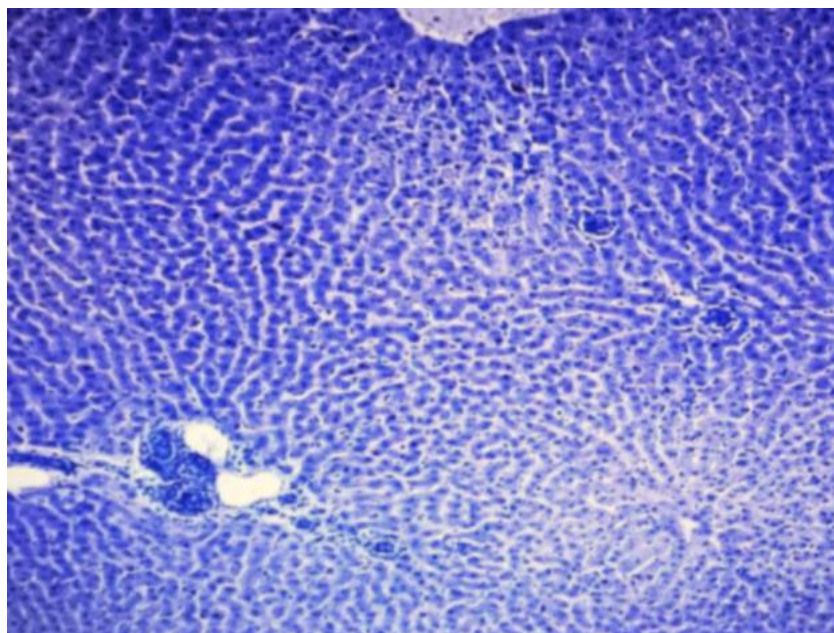


Рисунок 68 – Срез печени кролика четвертой группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х100

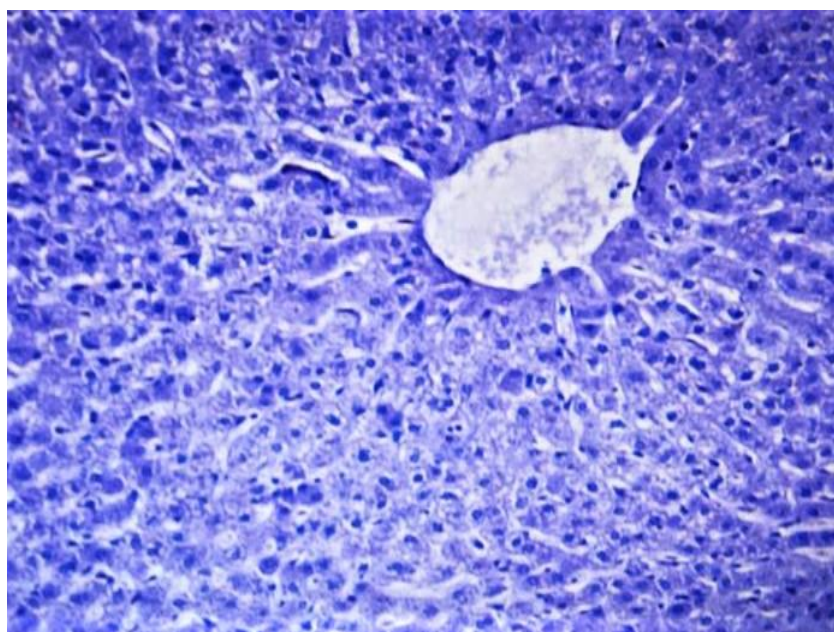


Рисунок 69 – Срез печени кролика четвертой группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х200

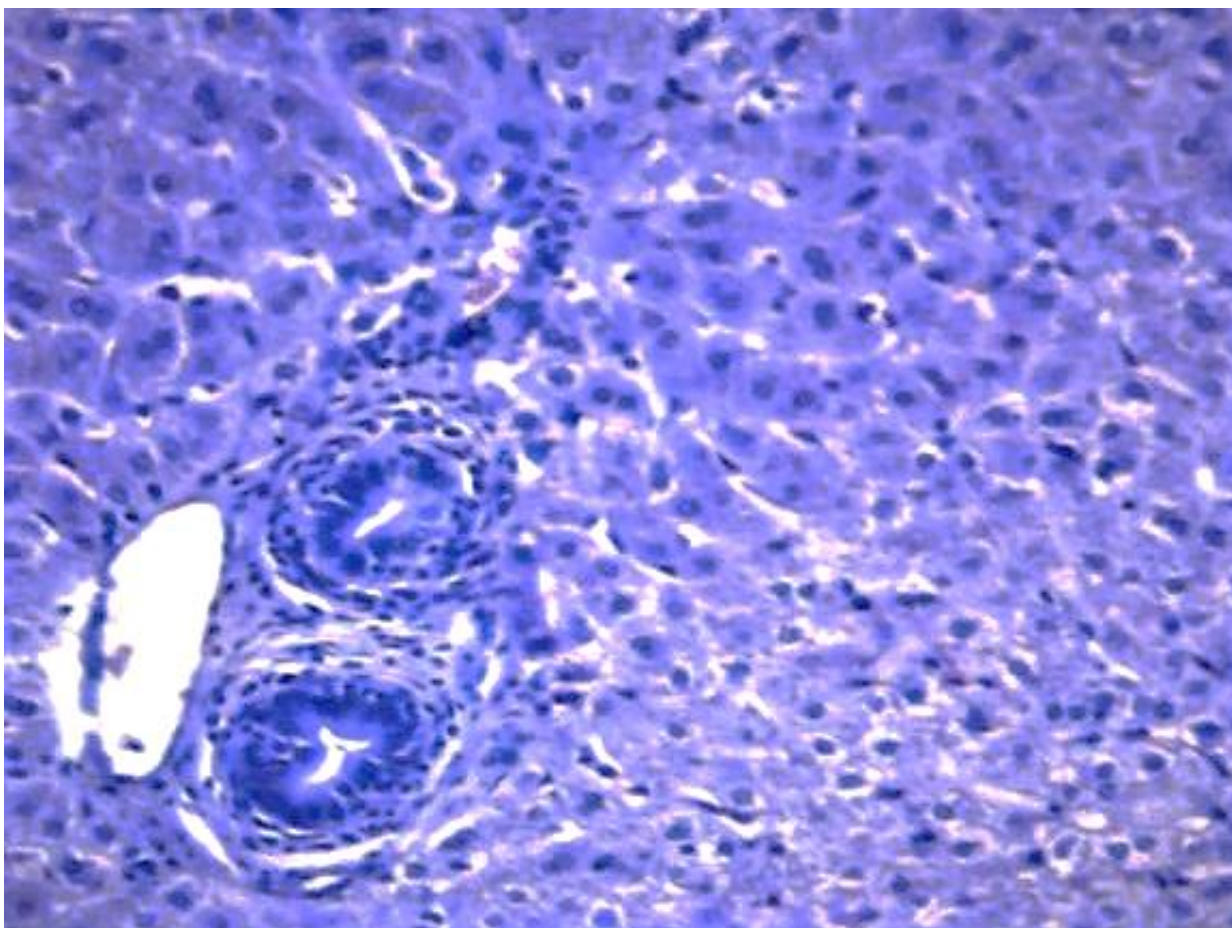


Рисунок 70 – Срез печени кролика четвертой группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x400

При оценке срезов легких животных четвертой группы (Рисунок 71) выявлялась регенерация эндотелия кровеносных сосудов, а также незначительные изменения в бронхах – гиперсекреция и инфильтрация круглоклеточным инфильтратом адвентиции стенки бронхов. В полости малых бронхов очень малое количество секрета. Альвеолы без изменений. При дополнительном методе окраски изменения не выявлены.

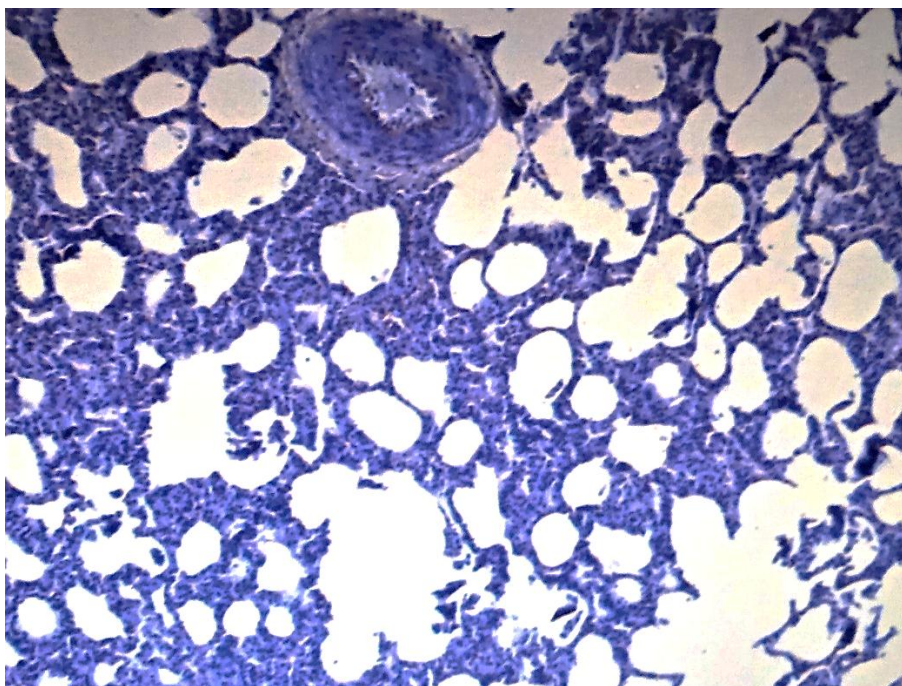


Рисунок 71 – Срез легкого кролика четвертой группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х200

При оценке среза сердца животных четвертой группы патологические изменения не выявлены (Рисунок 72).

При дополнительном методе окраски бактерии не выявлены.

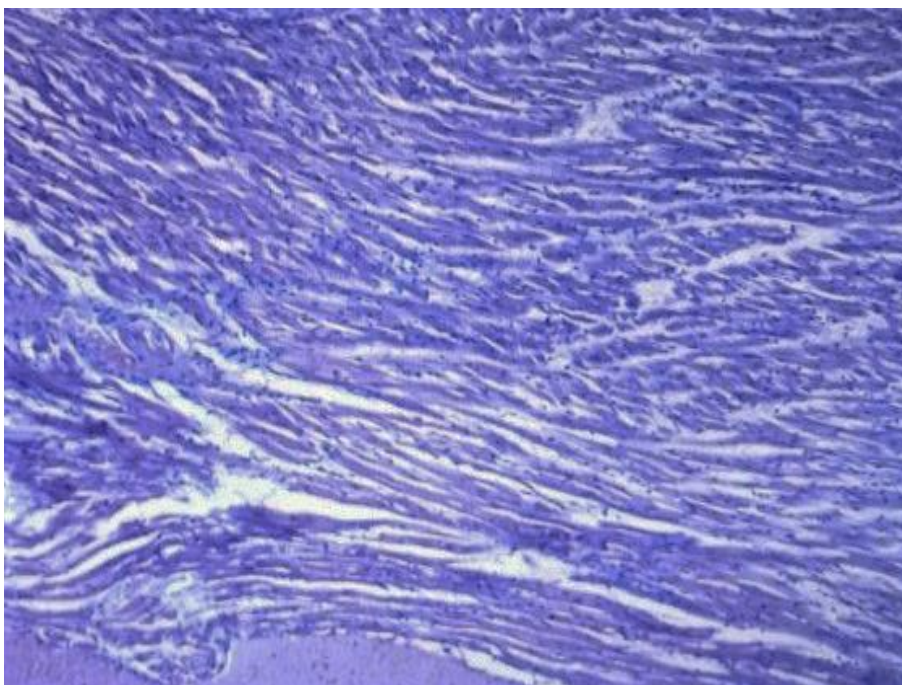


Рисунок 72 – Срез сердца кролика четвертой группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х100

Таким образом, в первой группе, где терапевтические мероприятия не проводились, 10 животных пало от развившегося перитонита. Во второй группе пало 4 животных от перитонита и у 4 регистрировались осложнения. В третьей и четвертой группах, где применялась ниосомальная форма гентамицина – температура тела, частота пульса и дыхания, в пределах физиологической нормы. Длительность заболевания во 2, 3 и 4 группах составила $13,24 \pm 0,63$; $9,67 \pm 0,48$ и $7,33 \pm 0,35$ дней соответственно.

Внутримышечное введение в ниосомальной форме лабораторным животным в дозах: 5,0 мг/кг офлоксацина; 8,0 мг/кг цефотаксима; 2,0 мг/кг гентамицина при индуцированных внутрибрюшинных инфекционных процессах с различными этиологическими агентами способствовало сокращению длительности заболевания, а соответственно курса лечения, предотвращению появления осложнений.

Результаты исследований по оценке терапевтической эффективности различных форм антибактериальных препаратов при индуцированных инфекционных патологиях лабораторных животных согласуются с данными К. А. Ротова, Е. А. Снатенкова и др., (2005), В. В. Слинько (2006), А. Ю. Анисимова, А. Ф. Галимзянова и др., (2007), В. А. Косинец, И. В. Самсоновой (2007), В. П. Будашеева, Е. Г. Григорьева и др., (2007), И. А. Фастовой (2009), А. В. Диковского, С. В. Третьякова и др. (2009), А. В. Костырного, Д. Е. Воронкова, А. Ю. Анисимова, А. Ф. Галимзянова и др., (2009), М. Е. Абдалкина, А. Е. Билёва и др., (2009), И. А. Фастова (2011), В. А. Косинец, И. В. Самсоновой (2011), И. А. Фастовой и др., (2012), Д. А. Ковалева, Д. Г. Пономаренко и др., (2013), Д. А. Ковалева, М. А. Ашихминой и др., (2013), А. Н. Куличенко, М. Е. Михайловой и др., (2014), Н. А. Кирьянова, Г. С. Ивановой и др., (2014), Е. А. Матусевич, В. А. Косинец (2015), А. Г. Волкова (2016), М. А. Дгебуадзе, Л. Р. Ратиани, (2018).

2.2.10. ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРОДУКТИВНЫХ ЖИВОТНЫХ

2.2.10.1. Ретроспективный анализ уровня заболеваемости и падежа сельскохозяйственных животных от незаразных болезней в Ставропольском крае

С целью изучения уровня заболеваемости и падежа сельскохозяйственных животных от незаразных болезней, в том числе болезней органов дыхания и пищеварительной системы у крупного рогатого скота в Ставропольском крае, нами производился анализ материалов ветеринарной отчетности по заболеваниям сельскохозяйственных животных за 2020–2022 годы.

При проведении анализа за 2020 год установлено, что в Ставропольском крае зарегистрировано 24729 случаев заболеваний незаразной этиологии крупного рогатого скота первично. В том числе, в сельхозорганизациях заболело 21649 (87,55%) голов, в хозяйствах населения – 3075 (12,43%) голов, в фермерских хозяйствах – 5 (0,02%) голов. У телят болезни пищеварительной системы составили – 4561 голов (54,7%), дыхательной системы – 3237 голов (38,8%) от общего количества патологий молодняка. Заболеваемость молодняка незаразными болезнями в 2020 г. представлена в таблице 75.

Таблица 75 – Заболеваемость молодняка незаразными болезнями в 2020 г.
(тыс. гол.)

Показатель	Телята	Поросята	Ягнята и козлята
Возраст: 1–10 дней	2,519	82,534	1,568
1–30 дней	2,361	26,020	1,952
Старше 30 дней	3,402	18,112	1,434

Телята болеют с первых дней жизни в возрасте старше 30 дней количество заболевших увеличивается на 1041 голову, что, по нашему

мнению, связано со сменой кормов, неудовлетворительными условиями содержания, стресс-факторами и снижением резистентности организма. Падеж молодняка от незаразных болезней в 2020 г. представлен в таблице 76.

Таблица 76 – Падеж молодняка от незаразных болезней в 2020 г.
(тыс. гол.)

Показатель	Телята	Поросята	Ягнята и козлята
Возраст: 1–10 дней	0,449	44,315	440
10–30 дней	0,407	19,327	502
Старше 30 дней	0,416	6,764	5,75

Значительный падеж телят происходил с первых суток жизни и на таком высоком уровне оставался на протяжении первых двух месяцев.

В 2021 году в Ставропольском крае было зарегистрировано 32549 случаев заболеваний незаразной этиологии крупного рогатого скота первично. В том числе, в сельхозорганизациях заболело 21896 (67,3 %) голов, в хозяйствах населения – 8807 (27,1 %) голов, в фермерских хозяйствах – 1846 (5,6 %) голов. У телят болезни пищеварительной системы составили 6629 голов (57,8 %), дыхательной системы 4499 голов (39,2 %) от общего количества патологий молодняка. Заболеваемость молодняка незаразными болезнями в 2021 г. представлена в таблице 77.

Таблица 77 – Заболеваемость молодняка незаразными болезнями в 2021 г. (тыс. гол.)

Показатель	Телята	Поросята	Ягнята и козлята
Возраст: 1–10 дней	3582	47813	1449
10–30 дней	4039	36174	0,923
Старше 30 дней	3684	32792	6487

Показатели заболеваемости телят на протяжении первых месяцев жизни в 2021 году оставались высокими. Наблюдался значительный падеж телят от незаразных болезней в первые дни жизни, к первому месяцу данный

показатель увеличивался. Падеж молодняка от незаразных болезней в 2021 г. представлен в таблице 78.

Таблица 78 – Падеж молодняка от незаразных болезней в 2021 г. (тыс. гол.)

Показатель	Телята	Поросята	Ягнята и козлята
Возраст: 1–10 дней	0,455	35331	323
10–30 дней	0,507	26131	324
Старше 30 дней	0,280	23710	1023

В 2022 году в Ставропольском крае было зарегистрировано 19734 больных животных первично, а точнее, крупного рогатого скота патологиями различных систем организма. В том числе, в сельхозорганизациях заболело – 17927 (90,8 %) голов, в хозяйствах населения – 1724 (8,7 %) голов, в фермерских хозяйствах – 83 (0,5 %) голов. У телят болезни пищеварительной системы составили 4704 (61,5 %) голов, дыхательной системы – 2580 (33,8 %) голов от общего количества патологий молодняка.

Таким образом, рассмотрение и изучение материалов Управления ветеринарии Ставропольского края по болезням незаразной этиологии сельскохозяйственных животных в хозяйствах и сельхозорганизациях в течение 2020–2022 гг. показало, что на первом месте находятся заболевания пищеварительной системы, в процентном соотношении от 54,7 до 61,5%, заболевания дыхательной системы на втором месте и варьируют от 33,8 до 39,2 %.

2.2.10.2. Причины возникновения заболеваний дыхательной системы

Для выявления причин возникновения заболеваний дыхательной системы у телят нами были выбраны животные из нескольких районов: с умеренным климатом – Шпаковский район, ИП «Демченко»; ООО «Колхоз Псынадаха» Кабардино-Балкарской Республики; климатом умеренно-континентальным, район относится к зоне неустойчивого увлажнения – КФХ

Барсук Т. Л. Павловского района Краснодарского края; климатом, характерным для степей – Туркменский район: сельскохозяйственный производственный кооператив племенной репродуктор «Красный Маныч», сельскохозяйственный производственный кооператив «Владимировский».

В фермерском хозяйстве ИП «Демченко» Шпаковского района и ООО «Колхоз Псынадаха» КБР, а также в КФХ Барсук Т.Л. Павловского района, Краснодарского края содержались телята 2,5–3-месячного возраста в групповых загонах по 6–12 голов. Недалеко от загонных площадок находились площадки для выгула, оборудованные навесами от воздействия солнца или дождя. В пастбищный период (апрель–ноябрь) животные имели свободный доступ к воде и траве. Таким образом, телята могли быть подвержены влиянию неблагоприятных погодных условий: сквозняки, низкие температуры, повышенная влажность в ранне-весенний и осенний периоды.

В сельскохозяйственных организациях Туркменского района: «Красный Маныч» и «Владимировский» телята красной степной породы 2–3-месячного возраста содержались в групповых загонах по 10–15 голов. Были также выявлены неблагоприятные факторы: низкая температура воздуха в помещениях, высокие показатели влажности (на 10–15% выше нормы), наличие сквозняков (скорость передвижения воздушных масс зимой превышала 0,5–0,7 м/с), повышенная плотность содержания животных (менее 15 кубических метров на особь), создание групп телят без учета их анатомо–физиологического развития и иммунного статуса.

Ранний выпас по пастбищам с невысоким травостоем и потребление вместе с растительностью земли мог вызывать расстройство функций желудочно-кишечного тракта с переходом в воспаление желудка и кишечника.

Таким образом, в данных сельхозорганизациях и личных подсобных хозяйствах установлены индикаторы, которые вызывали понижение устойчивости организма к различным негативным воздействиям и усиление чувствительности к патологиям, фактором возникновения которых является патогенная или условно-патогенная микрофлора. Количество исследованных животных на наличие условно-патогенной микрофлоры представлено в таблице 79.

Таблица 79 – Количество исследованных животных на наличие условно-патогенной микрофлоры, голов

Вид животных	Сельскохозяйственный производственный кооператив племенной репродуктор «Красный Маныч»	Сельскохозяйственный производственный кооператив «Владимировский»	ИП «Демченко», Шпаковский район	КФХ Барсук Т.Л. Павловского района Краснодарского края	ООО «Колхоз Псынадаха» Кабардино-Балкарской Республики
Телята	60	74	40	42	38

Для определения наличия патогенной и условно-патогенной микрофлоры с помощью бактериологических исследований в организме животных производили взятие смывов из носовой полости телят. Результаты бактериологических исследований смывов из носовой полости телят представлены в таблице 80.

Таблица 80 – Результаты бактериологических исследований смывов из носовой полости телят

Выделенная микрофлора	Сельскохозяйственный производственный кооператив племенной репродуктор «Красный Маныч»		Сельскохозяйственный производственный кооператив «Владимировский»		ИП «Демченко», Шпаковский район		КФХ Барсук Т.Л. Павловского района, Краснодарского края		ООО «Колхоз Псынадаха» Кабардино- Балкарской Республики	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Escherichia coli	10,0	38,5	22,0	21,4	8,0	61,5	11,0	31,5	5,0	22,7
Staphylococcus aureus	2,0	8,0	7,0	6,8	1,0	7,7	5,0	14,3	5,0	22,7
Staphylococcus albus	1,0	3,9	7,0	6,8	1,0	7,7	4,0	11,4	2,0	9,1
Staphylococcus epidermidis	8,0	30,1	17,0	16,5	2,0	15,4	2,0	5,7	4,0	18,2
Streptococcus pneumoniae	0,0	0	18,0	17,5	0,0	0,0	6,0	17,1	3,0	13,6
Streptococcus pyogenes	3,0	11,5	24,0	23,3	1,0	7,7	3,0	8,6	1,0	4,6
Pseudomonas aeruginosa	2,0	8,0	8,0	7,7	0,0	0,0	4,0	11,4	2,0	9,1
Итого	26,0	100,0	103,0	100,0	13,0	100,0	35,0	100,0	22,0	100,0

При проведении бактериологического исследования смывов из носовой полости телят в сельскохозяйственном производственном кооперативе племенном репродукторе «Красный Маныч» было обнаружено преобладание *Escherichia coli* – 38,5, на втором месте *Staphylococcus epidermidis* – 30,1, на третьем – *Streptococcus pyogenes* – 11,5; в сельскохозяйственном производственном кооперативе «Владимировский» отмечалось преобладание *Streptococcus pyogenes* – 23,3, и *Escherichia coli* – 21,4, в ИП «Демченко» Шпаковского района преобладала *Escherichia coli* – 61,5 %, так же, как и в «Красном Маныче», на втором месте *Staphylococcus epidermidis* – 15,4, на третьем месте – *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus albus*, *Streptococcus pyogenes* по 7,7 %, при этом *Streptococcus pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* не выделялась; в КФХ Барсук Т. Л. Павловского района Краснодарского края также лидирует *Escherichia coli* – 31,5, на втором месте – *Streptococcus pneumoniae* – 17,1; на третьем месте – *Staphylococcus aureus* – 14,3; в ООО «Колхоз Псынадаха» Кабардино-Балкарской Республики регистрировалось преобладание *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* по 22,7; на втором месте *Staphylococcus epidermidis* – 18,2; *Streptococcus pneumoniae* – 13,6 %.

Таким образом, в сельскохозяйственных организациях и личных подсобных хозяйствах Ставропольского края, Краснодарского края, Кабардино-Балкарской Республики у животных была выявлена условно-патогенная микрофлора, которая могла стать фактором возникновения дыхательной патологии при снижении иммунитета, воздействии неблагоприятных факторов или нарушения в проведении терапевтических мероприятий первичного заболевания, которые могут вызывать вторичные патологии.

2.2.10.3. Выявление чувствительности у штаммов, полученных из носовой слизи телят

Образцы для исследования получали из сельскохозяйственного производственного кооператива племенной репродуктор «Красный Маныч»,

сельскохозяйственного производственного кооператива «Владимировский» Туркменского района, ИП «Демченко» Шпаковского района, КФХ Барсук Т. Л. Павловского района Краснодарского края; ООО «Колхоз Псынадаха» Кабардино-Балкарской Республики. Выделение, идентификацию микроорганизмов и анализ антибиотикорезистентности проводили в лаборатории кафедры эпизоотологии и микробиологии. Исследованию подвергались животные в стадии обострения болезни.

Определение чувствительности штаммов, полученных из носовой слизи телят, к антибактериальным препаратам осуществляли диско-диффузионным методом.

В сельскохозяйственном производственном кооперативе племенном репродукторе «Красный Маныч» высокая чувствительность наблюдалась к гентамицину (94,4%).

В ИП «Демченко» высокая чувствительность отмечалась к ципрофлоксацину (75,2 %), левофлоксацину (92,3 %), байтрилу (91,6 %), офлоксацину (90,6 %), цефотаксиму (92,4 %), кобактану (86,5 %), гентамицину (100,0 %).

В сельскохозяйственном производственном кооперативе «Владимировский» высокая чувствительность наблюдалась к гентамицину (80,8 %).

В КФХ Барсук Т.Л., Павловского района Краснодарского края высокая чувствительность наблюдалась к ципрофлоксацину (79,0%), левофлоксацину (84,8%), байтрилу (88,5%), офлоксацину (96,0%).

В ООО «Колхоз Псынадаха» Кабардино-Балкарской Республики высокая чувствительность наблюдалась к цефотаксиму (99,1%), кобактану (92,6%).

2.2.10.4. Определение терапевтической эффективности ниосомальной формы цефотаксима

Проведено исследование по определению терапевтической эффективности разработанной формы ниосомального цефотаксима при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии телят 2,2–2,4 месячного возраста в ООО «Колхоз Псынадаха» Кабардино-Балкарской Республики. Проводилась комплексная диагностика с учетом данных анамнеза, симптомов, результатов бактериологического анализа и выявления резистентности к антибактериальным препаратам. Применение препаратов различных фармакологических групп в терапии заболеваний верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии у телят представлено в таблице 81.

Таблица 81 – Применение препаратов различных фармакологических групп в терапии заболеваний верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии у телят

Препарат	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Цефотаксим	15,0 мг/кг внутримышечно 2 раза в сутки 8 дней			
Флунекс	2 мл на 45 кг живой массы внутримышечно 5 дней	2 мл на 45 кг живой массы внутримышечно 5 дней	2 мл на 45 кг живой массы внутримышечно 5 дней	2 мл на 45 кг живой массы внутримышечно 5 дней
Бутофан	10 мл внутримышечно однократно в 1-й день.	10 мл внутримышечно однократно в 1-й день.	10 мл внутримышечно однократно в 1-й день.	10 мл внутримышечно однократно в 1-й день.
Ниосомальная форма цефотаксима		5,0 мг/кг внутримышечно 1 раз в сутки 5 дней	6,5 мг/кг кг живой массы внутримышечно 1 раз в сутки 5 дней	8,0 мг/кг внутримышечно 1 раз в сутки 5 дней

На протяжении исследования регистрировались такие показатели как: температура тела, количество дыхательных движений, сердечных

сокращений, цвет и состояние слизистых оболочек, характер кашля, хрипов, наличие носовых истечений, поведение, аппетит, сроки выздоровления животных и их количество.

Заболевания верхних и нижних дыхательных путей у телят протекали с характерными клиническими признаками. Отмечалось угнетение общего состояния, малоподвижность, животные чаще лежали, были безучастны к окружающей обстановке. При острой форме наблюдали увеличение температуры тела на 0,5–1 °С, отмечалась тахикардия, учащение дыхательных движений, кашель, носовые истечения серозно-слизистого и слизисто-гнойного характера. При аускультации грудной клетки было слышно жесткое везикулярное дыхание, в верхней и средней части проекции легких имелись участки вибрации звука – начальная стадия формирования хрипов.

При анализе результатов гематологических показателей крови телят до начала лечения из ООО «Колхоз Псынадаха» Кабардино-Балкарской Республики выявили, что во всех исследуемых группах количество эритроцитов, уровень гемоглобина, а также гематокрита находился в нижних границах нормы, а скорость оседания эритроцитов, содержание лейкоцитов повышены. К 3-му дню терапии в границах нормы были показатели только четвертой группы, где животным вводили ниосомальную форму офлоксацина. На седьмой день лечения во всех группах показатели были в пределах нормы, однако в первой группе наблюдалась достоверная разница с фоновыми показателями. Гематологические показатели крови у телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии представлены в таблице 82.

Таблица 82 – Гематологические показатели крови у телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии (n= 10, M+m)

Показатель	Фоновые показатели	До начала терапии				3-й день				7-й день			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,15± 0,30	4,30± 0,26*	4,50± 0,23*	4,30± 0,22*	4,40± 0,22*	5,00± 0,30*	5,30± 0,27*	5,80± 0,35	6,00± 0,33	5,40± 0,30*	5,90± 0,37	6,10± 0,40	6,60± 0,33
Гемоглобин, г/л	110,50± 5,50	94,90± 4,75*	96,50± 4,80*	94,40± 5,10*	95,30± 5,70*	100,40± 6,00	101,90± 5,10	103,70± 6,20	105,20± 5,30	104,80± 5,24	109,90± 6,40	110,10± 5,50	112,70± 6,76
Гематокрит, %	40,30± 2,00	19,70± 1,18*	21,00± 1,26*	20,30± 1,02*	19,90± 1,20*	35,80± 2,15	36,20± 1,80	38,00± 2,20	38,80± 2,33	37,90± 2,30	38,60± 1,90	40,10± 2,10	41,80± 2,50
СОЭ, мм/ч	1,10± 0,06	2,20± 0,13*	2,40± 0,14*	2,40± 0,12*	2,30± 0,10*	1,90± 0,11*	1,70± 0,10*	1,50± 0,09*	1,30± 0,06	1,40± 0,10*	1,20± 0,07	1,10± 0,05	1,00± 0,10
Лейкоциты, $10^9 /л$	8,70± 0,50	15,70± 0,94*	14,90± 0,75*	15,30± 0,83*	14,60± 0,90*	12,60± 0,70*	11,80± 0,60*	11,60± 0,55*	10,60± 0,53*	11,10± 0,70*	10,30± 0,62*	9,50± 0,57	8,80± 0,44
Нейтрофилы, %юные	0,50± 0,03	1,50± 0,08*	1,44± 0,07*	1,42± 0,08*	1,40± 0,08*	1,30± 0,10*	1,00± 0,06*	0,90± 0,05*	0,70± 0,04	1,00± 0,05*	0,80± 0,04*	0,60± 0,03	0,50± 0,03
Палочкоядерные	3,10± 0,12	12,10± 0,62*	11,70± 0,58*	11,90± 0,71*	12,30± 0,60*	7,90± 0,40*	7,00± 0,35*	6,20± 0,31*	5,50± 0,28	5,00± 0,30	4,50± 0,23	4,10± 0,20	3,50± 0,18
Сегментоядерные	28,80± 1,40	42,20± 2,50*	40,40± 2,40*	41,80± 2,10*	43,00± 2,15*	39,90± 2,40*	36,80± 2,20*	34,90± 1,70*	34,00± 2,00	35,50± 2,13*	33,10± 1,66	30,80± 1,54	29,00± 1,74
Лимфоциты, %	56,30± 3,40	32,40± 1,62*	35,20± 2,11*	33,50± 1,67*	31,80± 1,90*	40,00± 2,40*	44,30± 2,70*	47,30± 2,37*	49,20± 3,00	51,80± 3,12	50,30± 2,50	53,30± 2,67	55,80± 2,80
Моноциты, %	4,10± 0,25	1,20± 0,06*	1,10± 0,06*	1,12± 0,07*	1,16± 0,07*	2,40± 0,12*	2,80± 0,17*	3,00± 0,15*	3,10± 0,19*	3,30± 0,20*	3,70± 0,22	3,80± 0,19	4,00± 0,24
Эозинофилы, %	6,40± 0,38	9,70± 0,49*	9,40± 0,52*	9,50± 0,57*	9,40± 0,47*	7,70± 0,39*	7,20± 0,43	6,90± 0,35	6,70± 0,40	7,00± 0,42	6,80± 0,34	6,60± 0,40	6,30± 0,32
Базофилы, %	0,80± 0,20	0,90± 0,10	0,80± 0,10	0,80± 0,20	0,90± 0,10	0,80± 0,10	0,90± 0,20	0,80± 0,10	0,80± 0,20	0,90± 0,20	0,80± 0,10	0,80± 0,20	0,90± 0,10

Примечание: * $p \leq 0,05$, разница достоверна по отношению к фоновым показателям

В исследовании биохимических показателей крови телят до начала лечения, во всех группах отмечалось снижение содержания общего белка, альбумина, глюкозы, холестерина, АСТ, АЛТ, при этом повышение уровня мочевины и общего билирубина. На третий день терапии рассматриваемые показатели в четвертой группе находились в границах физиологической нормы. К концу эксперимента содержание общего белка, альбумина, глюкозы, холестерина, АСТ, АЛТ, уровень мочевины и общего билирубина были в границах нормы во всех группах. Биохимические показатели крови у телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии представлены в таблице 83.

Таблица 83 – Биохимические показатели крови у телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии, (n=10, M+m)

Показатели	Фоновые показатели	До начала терапии				3-й день				7-й день			
		1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Общий белок, г/л	69,90±4,20	56,20±2,81*	57,10±3,40*	56,80±3,00*	56,40±3,10*	58,80±3,50*	59,60±3,00*	63,50±3,20	64,80±3,90	63,70±3,70	64,50±3,20	65,20±3,30	67,60±4,10
Альбумин, г/л	35,30±2,12	22,90±1,15*	23,30±1,40*	23,00±1,20*	22,60±1,36*	25,20±1,26*	26,70±1,34*	29,00±1,50*	31,90±2,00	30,30±1,80	32,60±1,63	35,00±1,75	36,40±1,82
Мочевина, ммоль/л	4,40±0,30	9,20±0,55*	8,60±0,43*	9,00±0,50*	8,90±0,45*	7,80±0,40*	7,00±0,35*	6,50±0,33*	5,20±0,26	6,20±0,38	5,00±0,30	4,90±0,25	4,50±0,27
Глюкоза, ммоль/л	3,50±0,21	2,70±0,16*	2,60±0,13*	2,50±0,20*	2,60±0,140*	3,00±0,18*	3,10±0,20	3,10±0,16	3,40±0,20	3,30±0,17	3,50±0,21	3,55±0,18	3,70±0,20
Холестерин, ммоль/л	3,00±0,15	2,20±0,11*	2,50±0,13*	2,40±0,14*	2,20±0,110*	2,40±0,12*	2,60±0,16	2,80±0,14	2,80±0,17	2,60±0,13	2,90±0,15	3,00±0,18	3,10±0,15
АСТ Ед/л	57,10±3,40	45,60±2,70*	46,10±2,30*	44,80±2,70*	45,80±2,75*	49,00±2,45*	51,50±2,60	52,80±3,20	53,60±2,80	54,10±3,25	55,50±3,30	56,00±2,80	58,70±3,50
АЛТ Ед/л	22,20±1,30	16,00±1,00*	15,30±0,92*	16,90±0,85*	15,50±0,78*	18,20±0,90*	17,70±1,10*	19,50±1,0	20,20±1,20	21,10±1,30	22,20±1,11	22,40±1,34	23,00±1,40
Билирубин общий, мкмоль/л	4,70±0,20	11,50±0,70*	13,60±0,82*	12,80±0,64*	13,00±0,78*	10,10±0,61*	11,40±0,68*	9,90±0,50*	8,30±0,42*	7,20±0,36*	6,60±0,40*	5,10±0,31	4,90±0,25

Примечание: * p ≤ 0,05, разница достоверна по отношению к фоновым показателям

Эффективность применения различных форм цефотаксима для комплексного лечения телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии представлена в таблице 84.

Таким образом, наиболее эффективной оказалась схема лечения животных 4 группы, включающая применение ниосомальной формы цефотаксима в дозе – 8,0 мг/кг на протяжении 5 дней, а также флунекс 2 мл на 45 кг живой массы внутримышечно 5 дней и буюфан 10 мл внутримышечно однократно в 1-й день.

Таблица 84 – Эффективность применения различных форм цефотаксима для комплексного лечения телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Общее количество, голов	10	10	10	10
Длительность заболевания, дней	10,30±0,62	7,91±0,50*	7,90±0,48*	7,80±0,30*
Количество выздоровевших, голов	7	10	10	10
%	70	100	100	100
Пало, голов	3	–	–	–
%	30	–	–	–

Примечание: * $p \leq 0,05$, разница достоверна по отношению к показателям первой группы.

Необходимо отметить, что применение ниосомальной формы цефотаксима способствовало выздоровлению всех больных животных, при этом длительность заболевания сократилась на 24%, также отсутствовали осложнения, которые могли быть вызваны действием антибиотикорезистентной микрофлоры. Склонны полагать, что этого не произошло в связи с: высокой эффективностью включения цефотаксима в везикулы, сохранением (стабильностью) их структуры, модифицированной скоростью высвобождения, способностью взаимодействия ниосом с компонентами крови и их циркуляции в организме, направленным действием

препарата, достижением и сохранением необходимой концентрации на протяжении всего курса лечения в организме больных животных, снижения суточной дозы за счет уменьшения разовой дозы и кратности введения.

2.2.10.5. Определение терапевтической эффективности ниосомальной формы офлоксацина

Проведено исследование по определению терапевтической эффективности ниосомальной формы офлоксацина при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии у телят 2,0–3,0 месячного возраста КФХ Барсук Т. Л. Павловского района Краснодарского края. Проводилась комплексная диагностика с учетом данных анамнеза, симптомов, результатов бактериологического анализа и выявления резистентности к антибактериальным препаратам. Применение препаратов различных фармакологических групп в терапии заболеваний верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии у телят представлено в таблице 85.

Таблица 85 – Применение препаратов различных фармакологических групп в терапии заболеваний верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии у телят

Препарат	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Офлоксацин	10,0 мг/кг внутримышечн о 2 раза в сутки 10 дней			
Кетопрофен 10%	3 мл на 1 животное внутримышечн о 1 раз в день 3 дня	3 мл на 1 животное внутримышечн о 1 раз в день 3 дня	3 мл на 1 животное внутримышечн о 1 раз в день 3 дня	3 мл на 1 животное внутримышечн о 1 раз в день 3 дня
Фосфозал	6 мл на 1 животное внутримышечн о 1 раз в день 5 дней	6 мл на 1 животное внутримышечн о 1 раз в день 5 дней	6 мл на 1 животное внутримышечн о 1 раз в день 5 дней	6 мл на 1 животное внутримышечн о 1 раз в день 5 дней
Элеовит	2 мл на 1 животное	2 мл на 1 животное	2 мл на 1 животное	2 мл на 1 животное

	внутримышечн о 1 раз	внутримышечн о 1 раз	внутримышечн о 1 раз	внутримышечн о 1 раз
Ниосомальная форма офлоксацина		2,0 мг/кг животного внутримышечн о 1 раз в сутки. Курс – 5 дней	4,0 мг/кг внутримышечн о 1 раз в сутки. Курс – 5 дней	6,0 мг/кг внутримышечн о 1 раз в сутки. Курс – 5 дней

На протяжении исследования регистрировались такие показатели как: температура тела, количество дыхательных движений, сердечных сокращений, цвет и состояние слизистых оболочек, характер кашля, хрипов, наличие носовых истечений, поведение, аппетит, сроки выздоровления животных и их количество.

Проявились признаки патологии дыхательной системы: одышка, серозные выделения из носа и учащенное везикулярное дыхание. Первые симптомы поражения органов дыхания проявлялись в виде умеренного ускорения дыхания и пульса, а также усиленное везикулярное дыхание и жидкий прозрачный носовой секрет. Отмечалось угнетение общего состояния, малоподвижность, животные чаще лежали, были безучастны к окружающей обстановке. При острой форме наблюдали увеличение температуры тела на 0,5–1 °С.

При анализе результатов гематологических показателей крови телят до начала лечения из КФХ Барсук Т.Л. Павловского района Краснодарского края, выявили, что содержание эритроцитов, уровень гемоглобина, а также гематокрита находились в нижних границах нормы, а скорость оседания эритроцитов, содержание лейкоцитов повышены. К 3-му дню терапии в границах нормы были показатели только четвертой группы. На 5-й день лечения во всех группах показатели были в пределах нормы, однако в первой группе наблюдалась достоверная разница с фоновыми показателями.

Таблица 86 – Гематологические показатели крови у телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии (n = 15, M+m)

Показатели	Фоновые показатели	До начала терапии				3-й день терапии				7-й день терапии			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,20± 0,31	4,10± 0,25*	4,10± 0,21*	4,00± 0,24*	4,20± 0,20*	4,90± 0,30*	5,10± 0,31*	5,60± 0,34	5,80± 0,40	5,30± 0,22*	5,70± 0,34	6,00± 0,30	6,30± 0,40
Гемоглобин, г/л	112,10± 6,00	92,10± 5,53*	94,30± 5,66*	91,70± 5,50*	93,30± 4,70*	99,00± 5,90*	102,40± 6,14	104,10± 6,25	104,90± 5,25	105,70± 5,30	111,10± 6,70	113,6± 6,82	115,90± 5,80
Гематокрит, %	39,30± 2,20	20,20± 1,00*	20,90± 1,25*	21,10± 1,10*	19,80± 1,19*	34,80± 2,10*	36,60± 1,83	38,20± 1,90	38,60± 2,30	37,50± 2,25	39,00± 2,34	39,20± 2,00	39,40± 2,40
СОЭ, мм/ч	1,00± 0,10	2,40± 0,13*	2,20± 0,12*	2,30± 0,10*	2,40± 0,10*	1,70± 0,10*	1,50± 0,09*	1,40± 0,10	1,20± 0,07	1,40± 0,08*	1,20± 0,10	1,10± 0,10	1,00± 0,10
Лейкоциты, $10^9 /л$	9,00± 0,52	14,40± 0,72*	15,00± 0,75*	14,80± 0,90*	15,20± 0,76*	12,90± 0,65*	12,40± 0,70*	11,40± 0,68*	10,80± 0,54*	11,30± 0,57*	10,00± 0,60	9,80± 0,50	9,10± 0,46
Нейтрофилы, %юные	0,60± 0,04	1,90± 0,10*	1,70± 0,07*	1,80± 0,10*	1,90± 0,08*	1,20± 0,06*	1,00± 0,05*	0,80± 0,05	0,70± 0,03	0,90± 0,04	0,80± 0,05	0,60± 0,03	0,60± 0,03
Палочкоядерные	3,30± 0,15	10,30± 0,52*	11,00± 0,66*	11,40± 0,57*	10,90± 0,70*	6,60± 0,40*	6,10± 0,31*	5,70± 0,29*	5,30± 0,3*	5,10± 0,26*	4,20± 0,21	3,80± 0,19	3,40± 0,20
Сегментоядерные	27,30± 1,30	45,50± 2,28*	44,30± 2,66*	44,10± 2,21*	45,40± 2,70*	42,10± 2,11*	40,20± 2,00*	37,50± 1,88*	36,10± 2,20*	34,50± 1,73*	32,30± 1,62	30,00± 1,80	29,50± 1,48
Лимфоциты, %	55,50± 3,00	30,80± 1,50*	32,00± 2,00*	31,40± 1,70*	31,00± 1,90*	39,50± 2,40*	42,20± 2,10*	45,60± 2,70*	47,40± 2,40*	48,80± 2,90	51,40± 3,10	54,20± 3,25	55,00± 3,30
Моноциты, %	4,30± 0,30	1,30± 0,10*	1,20± 0,07*	1,40± 0,10*	1,20± 0,06*	2,00± 0,12*	2,20± 0,20*	2,70± 0,16*	2,90± 0,20*	2,80± 0,14*	3,40± 0,17	3,90± 0,20	4,10± 0,25
Эозинофилы, %	6,80± 0,350	9,40± 0,40*	9,10± 0,55*	9,00± 0,45*	8,80± 0,53*	7,90± 0,47*	7,40± 0,37	7,00± 0,42	6,80± 0,34	7,20± 0,43	7,10± 0,36	6,80± 0,40	6,60± 0,30
Базофилы, %	0,70± 0,10	0,80± 0,10	0,70± 0,10	0,90± 0,20	0,80± 0,10	0,70± 0,10	0,90± 0,20	0,70± 0,10	0,80± 0,10	0,70± 0,20	0,80± 0,10	0,70± 0,20	0,80± 0,10

Примечание: * p ≤ 0,05, разница достоверна по отношению к фоновым показателям

Гематологические показатели крови у телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии представлены в таблице 86.

При анализе биохимических показателей крови телят до начала лечения во всех группах отмечалось снижение содержания общего белка, альбумина, глюкозы, холестерина, АСТ, АЛТ, при этом повышение уровня мочевины и общего билирубина. На третий день терапии рассматриваемые показатели в четвертой группе находились в границах физиологической нормы. К концу эксперимента содержание общего белка, альбумина, глюкозы, холестерина, АСТ, АЛТ, уровень мочевины и общий билирубин были в границах нормы во всех группах. Биохимические показатели крови у телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии представлены в таблице 87.

Таблица 87 – Биохимические показатели крови у телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии (n = 12, M+m)

Показатели	Фоновые показатели	До начала терапии				3-й день терапии				7-й день терапии			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Общий белок, г/л	67,30±3,40	54,40±2,72*	55,20±3,30*	53,80±3,00*	54,60±2,80*	59,30±3,60*	60,60±3,10	61,00±3,40	62,20±3,70	62,90±3,15	64,70±3,90	66,50±4,00	67,00±3,40
Альбумин, г/л	34,70±2,00	20,40±1,00*	21,10±1,30*	20,20±1,20*	21,50±1,30*	24,80±1,50*	26,00±1,60*	27,70±1,40	30,30±1,52	31,10±1,90	33,40±2,00	34,20±1,71	35,50±2,10
Мочевина, ммоль/л	4,60±0,23	10,00±0,60*	9,50±0,57*	9,90±0,52*	10,20±0,61*	7,20±0,43*	6,80±0,34*	6,00±0,30	5,50±0,28	5,90±0,35*	5,10±0,31	4,70±0,28	4,60±0,23
Глюкоза, ммоль/л	3,60±0,22	2,10±0,14*	2,23±0,11*	2,13±0,11*	2,20±0,13*	2,80±0,17*	3,00±0,15	3,05±0,20	3,30±0,17	3,28±0,20	3,40±0,20	3,48±0,17	3,51±0,21
Холестерин, ммоль/л	3,20±0,20	2,40±0,14*	2,30±0,12*	2,30±0,14*	2,35±0,130*	2,60±0,16*	2,70±0,14	2,80±0,17	2,90±0,15	2,90±0,20	3,00±0,15	3,10±0,19	3,20±0,20
АСТ Ед/л	56,50±3,00	44,30±2,20*	45,00±2,70*	45,20±2,38	44,40±2,50*	50,00±3,00	51,30±2,60	53,50±3,20	53,90±2,80	54,40±3,30	55,00±2,75	56,20±3,40	57,80±3,50
АЛТ Ед/л	20,00±1,20	15,40±0,77*	15,00±0,90*	15,90±0,95*	15,60±0,80*	17,40±1,00	17,10±0,90	18,00±1,10	19,20±1,20	18,60±0,93	18,80±1,10	20,30±1,00	21,10±1,30
Билирубин общий, мкмоль/л	4,40±0,26	12,20±0,73*	12,90±0,65*	11,60±0,58*	12,10±0,73*	9,90±0,60*	10,70±0,54*	9,40±0,47*	8,50±0,51*	6,10±0,37*	5,90±0,30	4,80±0,24	4,50±0,27

Примечание: * p ≤ 0,05, разница достоверна по отношению к фоновым показателям

Эффективность применения различных форм офлоксацина для комплексного лечения с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии представлена в таблице 88.

Таблица 88 – Эффективность применения различных форм офлоксацина для комплексного лечения телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии ($M \pm m$) 15 животных

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Общее количество, голов	15	15	15	15
Длительность заболевания, дней	10,60±0,53	7,60±0,28*	7,70±0,31*	7,50±0,25*
Количество выздоровевших, голов	12	15	15	15
%	80	100	100	100
Пало, голов	3	–	–	–
%	20	–	–	–

Примечание: * $p \leq 0,05$, разница достоверна по отношению к показателям первой группы

Применение ниосомальной формы офлоксацина способствовало выздоровлению всех больных животных, при этом длительность заболевания сокращалась, также отсутствовали осложнения. Мы можем это объяснить: высокой эффективностью включения офлоксацина в везикулы, сохранением (стабильностью) их структуры, модифицированной скоростью высвобождения, способностью взаимодействия ниосом с компонентами крови и их циркуляции в организме, направленным действием препарата, достижением и сохранением необходимой концентрации на протяжении всего курса лечения в организме больных животных, снижения суточной дозы за счет уменьшения разовой дозы и кратности введения.

Таким образом, наиболее эффективная схема лечения у животных 4 группы, включающая введение ниосомальной формы офлоксацина в дозе – 6,0 мг/кг на протяжении 5 дней, а также кетопрофен 3 мл на 1 животное внутримышечно 1 раз в день 3 дня, фосфозал 6 мл на 1 животное

внутримышечно 1 раз в день 5 дней и элеовит 2 мл на 1 животное внутримышечно однократно.

2.2.10.6. Определение терапевтической эффективности ниосомальной формы гентамицина

Проведено исследование по определению терапевтической эффективности разработанной ниосомальной формы гентамицина при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии у телят 2,0–2,5 месячного возраста в сельскохозяйственном производственном кооперативе племенном репродукторе «Красный Маныч» Туркменского района. Проводилась комплексная диагностика с учетом данных анамнеза, симптомов, результатов бактериологического анализа и выявления резистентности к антибактериальным препаратам. Применение препаратов различных фармакологических групп в терапии заболеваний верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии у телят представлено в таблице 89.

Таблица 89 – Применение препаратов различных фармакологических групп в терапии заболеваний верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии у телят

Препарат	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Гентамицин сульфат	4,0 мг/кг внутримышечно 2 раза в сутки 10 дней			
Тетравит	3 мл на 1 животное внутримышечно 1 раз	3 мл на 1 животное внутримышечно 1 раз	3 мл на 1 животное внутримышечно 1 раз	3 мл на 1 животное внутримышечно 1 раз
Глюкоза 40%	40 мл на 1 животное внутривенно 1 раз в день 3 дня	40 мл на 1 животное внутривенно 1 раз в день 3 дня	40 мл на 1 животное внутривенно 1 раз в день 3 дня	40 мл на 1 животное внутривенно 1 раз в день 3 дня
Хлорид кальция 10%	10 мл на 1 животное внутримышечно 1 раз в день 2	10 мл на 1 животное внутримышечно 1 раз в день 2 дня	10 мл на 1 животное внутримышечно 1 раз в день 2	10 мл на 1 животное внутримышечно 1 раз в день 2

	дня		дня	дня
Ниосомальная форма гентамицина		1,0 мг/кг внутримышечно 1 раз в сутки 5 дней	1,5 мг/кг внутримышечно 1 раз в сутки 5 дней	2,0 мг/кг внутримышечно 1 раз в сутки 5 дней

На протяжении исследования регистрировались такие показатели, как температура тела, количество дыхательных движений, сердечных сокращений, цвет и состояние слизистых оболочек, характер кашля, хрипов, наличие носовых истечений, поведение, аппетит, сроки выздоровления животных и их количество.

Проявились признаки патологии дыхательной системы: одышка, серозные выделения из носа и учащенное везикулярное дыхание. Первые симптомы поражения органов дыхания проявлялись в виде умеренного ускорения дыхания и пульса, а также усиленное везикулярное дыхание и жидкий прозрачный носовой секрет. Отмечалось угнетение общего состояния, малоподвижность, животные чаще лежали, были безучастны к окружающей обстановке. При острой форме наблюдали увеличение температуры тела на 0,5–1 °С.

При анализе результатов гематологических показателей крови телят до начала лечения в сельскохозяйственном производственном кооперативе племенном репродукторе «Красный Маныч» Туркменского района выявили, что количество эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрита были ниже нормы, а скорость оседания эритроцитов, содержание лейкоцитов повышены. К 3-му дню терапии в первой группе содержание эритроцитов было ниже фоновых показателей на 25, во второй группе на 20%, в третьей и четвертой группах достоверной разницы с фоновыми показателями не наблюдалось. Гематологические показатели крови у телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии представлены в таблице 90.

В исследовании биохимических показателей крови телят до начала лечения во всех группах отмечалось снижение содержания общего белка,

альбумина, глюкозы, холестерина, АСТ, АЛТ, при этом повышение уровня мочевины и общего билирубина. На третий день терапии рассматриваемые показатели в четвертой группе находились в границах физиологической нормы. К концу эксперимента содержание общего белка, альбумина, глюкозы, холестерина, АСТ, АЛТ, уровень мочевины и общего билирубина были в границах нормы во всех группах. Биохимические показатели крови у телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии представлены в таблице 91.

Таблица 90 – Гематологические показатели крови у телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии (n = 12, M+m)

Показатель	Фоновые показатели	До начала терапии				3-й день терапии				7-й день терапии			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Эритроциты, 10 ¹² /л	6,10± 0,40	3,90± 0,23*	3,80± 0,19*	4,10± 0,25*	4,00± 0,20*	4,60± 0,30*	4,90± 0,25*	5,30± 0,32	5,60± 0,28	5,10± 0,30*	5,50± 0,30	5,90± 0,35	6,20± 0,40
Гемоглобин, г/л	115,50± 5,80	90,90± 5,45*	92,60± 4,60*	93,20± 5,60*	91,80± 5,51*	97,40± 5,80*	100,60± 6,00*	105,50± 5,30	107,10± 6,40	103,00± 5,15	106,20± 5,31	111,90± 5,60	114,40± 6,90
Гематокрит, %	39,00± 2,00	22,00± 1,32*	23,10± 1,40*	23,50± 1,18*	22,60± 1,36*	33,30± 2,0*	35,00± 1,75	36,40± 1,82	39,10± 2,00	36,80± 2,20	38,90± 1,95	39,00± 2,00	39,30± 2,40
СОЭ, мм/ч	0,90± 0,10	2,50± 0,13*	2,40± 0,14*	2,30± 0,12*	2,50± 0,15*	2,00± 0,10*	1,80± 0,09*	1,60± 0,10*	1,30± 0,07	1,50± 0,09	1,30± 0,08	1,10± 0,10	0,90± 0,10
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,70± 0,40	15,20± 0,76*	14,90± 0,90*	15,40± 0,92*	15,10± 0,76*	13,30± 0,70*	13,00± 0,65*	11,80± 0,60*	11,20± 0,56*	12,10± 0,61*	11,00± 0,50*	9,20± 0,46*	8,50± 0,43
Нейтрофилы, %юные	0,50± 0,03	2,00± 0,10*	2,10± 0,11*	1,90± 0,10*	2,00± 0,12*	1,50± 0,09*	1,20± 0,06*	0,90± 0,05*	0,80± 0,04*	1,00± 0,06*	0,90± 0,10*	0,70± 0,04	0,60± 0,03
Палочкоядерные	3,60± 0,20	9,40± 0,47*	9,90± 0,60*	10,10± 0,50*	10,40± 0,62*	6,00± 0,36*	5,80± 0,29*	5,30± 0,32*	4,90± 0,29*	5,00± 0,25*	4,40± 0,22*	4,00± 0,20	3,80± 0,23
Сегментоядерные	26,40± 1,60	44,90± 2,70*	45,10± 2,26*	45,80± 2,75*	44,30± 2,22*	40,80± 2,00*	40,30± 2,42*	38,00± 2,30*	36,60± 1,83*	35,60± 2,14*	33,50± 1,68*	34,60± 2,10*	32,10± 1,90
Лимфоциты, %	51,50± 2,80	32,20± 1,90*	31,30± 1,57*	30,50± 1,83*	31,80± 1,90*	40,40± 2,40*	41,50± 2,50*	44,80± 2,24*	46,60± 2,33*	47,00± 2,80*	49,90± 3,00*	50,10± 2,51	53,00± 3,20
Моноциты, %	3,50± 0,210	1,50± 0,10*	1,30± 0,08*	1,20± 0,07*	1,30± 0,10*	2,10± 0,13*	2,30± 0,14*	2,40± 0,12*	2,70± 0,14*	2,40± 0,10*	3,00± 0,20*	3,20± 0,20	3,30± 0,17
Эозинофилы, %	6,20± 0,31	9,10± 0,46*	9,30± 0,56*	9,50± 0,50*	9,20± 0,55*	8,20± 0,41*	8,00± 0,48*	7,70± 0,40*	7,50± 0,38*	8,00± 0,50*	7,30± 0,44*	6,50± 0,40	6,30± 0,32
Базофилы, %	1,00± 0,10	0,90± 0,05	1,00± 0,10	1,00± 0,06	1,00± 0,05	1,00± 0,10	0,90± 0,05	0,90± 0,060	0,90± 0,10	1,00± 0,10	1,00± 0,05	0,90± 0,06	0,90± 0,10

Примечание: * p ≤ 0,05, разница достоверна по отношению к фоновым показателям

Таблица 91 – Биохимические показатели крови у телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии (n = 12, M+m)

Показатель	Фоновые показатели	До начала терапии				3-й день терапии				7-й день терапии			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Общий белок, г/л	66,50± 3,30	53,20± 3,20*	54,0± 2,7*	54,20± 3,30*	52,80± 3,20*	58,10± 2,90*	59,90± 3,60*	61,60± 3,10	63,00± 3,80	63,30± 3,20	65,20± 3,50	66,00± 3,70	66,90± 4,00
Альбумин, г/л	33,80± 1,70	21,20± 1,30*	22,6± 1,13*	22,20± 1,11*	21,90± 1,10*	25,50± 1,30*	27,40± 1,40*	28,00± 1,70	30,60± 1,80	30,20± 1,51	31,70± 1,6	33,00± 2,00	34,50± 1,70
Мочевина, ммоль/л	4,50± 0,27	11,20± 0,70*	10,8± 0,65*	10,60± 0,50*	10,30± 0,52*	6,60± 0,40*	6,10± 0,31*	5,80± 0,35	5,20± 0,26	5,40± 0,32*	4,90± 0,25	4,60± 0,23	4,50± 0,27
Креатинин, мкмоль/л	95,20± 5,70	98,10± 4,90*	97,7± 5,9*	98,60± 5,30*	96,00± 4,80*	95,20± 5,50*	93,10± 4,66	94,70± 5,70	94,40± 4,70	93,60± 5,62	93,80± 4,90	92,90± 4,65	91,00± 4,60
Глюкоза, ммоль/л	3,50± 0,18	2,00± 0,10*	2,1± 0,13*	2,25± 0,14*	2,20± 0,11*	2,50± 0,15*	2,73± 0,160*	2,90± 0,20	3,11± 0,16	3,20± 0,19	3,30± 0,17	3,52± 0,20	3,60± 0,22
Холестерин, ммоль/л	3,40± 0,17	2,20± 0,11*	2,15± 0,13*	2,31± 0,12*	2,30± 0,14*	2,72± 0,14*	2,85± 0,17*	2,94± 0,15	3,00± 0,18	3,10± 0,16	3,15± 0,20	3,40± 0,17	3,48± 0,21
АСТ Ед/л	55,20± 3,30	45,80± 2,75*	46,4± 2,32*	44,90± 2,25*	45,50± 2,70*	49,20± 2,50*	50,50± 3,00	50,00± 2,50	52,60± 3,20	51,80± 3,11	53,40± 2,70	54,90± 3,30	56,00± 2,80
АЛТ Ед/л	21,40± 1,30	17,70± 1,10*	17,2± 0,86*	16,80± 1,00*	16,60± 0,83*	19,00± 0,95*	19,30± 1,20	18,80± 1,13	18,50± 1,11	20,10± 1,21	20,90± 1,25	21,50± 1,30	22,80± 1,14
Билирубин общий, мкмоль/л	4,50± 0,23	11,80± 0,60*	11,1± 0,67*	12,40± 0,74*	11,50± 0,70*	8,20± 0,41*	9,60± 0,60*	8,00± 0,40*	7,90± 0,47*	5,80± 0,35*	5,40± 0,27	4,60± 0,28	4,40± 0,22

Примечание: * p ≤ 0,05, разница достоверна по отношению к фоновым показателям

Эффективность применения различных форм гентамицина для комплексного лечения телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии представлена в таблице 92.

Таблица 92 – Эффективность применения различных форм гентамицина для комплексного лечения телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Общее количество, голов	12	12	12	12
Длительность заболевания, дней	11,60±0,60	9,00±0,54*	9,10±0,50*	8,90±0,44*
Количество выздоровевших, голов	9	12	12	12
%	75,0	100,0	100,0	100,0
Пало, голов	3	–	–	–
%	25,0	–	–	–

Примечание: * $p \leq 0,05$, разница достоверна по отношению к показателям первой группы

Терапевтическая эффективность разработанной ниосомальной формы гентамицина выше, что подтверждается снижением длительности заболевания, выздоровлением всех животных, а также отсутствием осложнений. Таким образом, наиболее эффективная схема лечения телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей у 4 группы, включающая применение ниосомальной формы гентамицина в дозе – 2 мг/кг на протяжении 5 дней, а также тетрациклина 3 мл на 1 животное внутримышечно 1 раз, глюкозы 40% 40 мл на 1 животное внутривенно 1 раз в день 2 дня и хлорида кальция 10% 10 мл на 1 животное внутримышечно однократно.

Терапевтическая эффективность разработанных ниосомальных форм антибактериальных препаратов у телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей складывалась из уменьшения суточной дозы антибактериальных препаратов, пролонгирования нахождения необходимой концентрации в патологическом очаге, сокращения курса лечения больных

животных, а также существенного снижения количества расходуемого действующего вещества.

Результаты наших исследований по оценке терапевтической эффективности различных форм антибактериальных препаратов на продуктивных животных согласуются с данными С. В. Пруцакова (2000), Н. Ю. Басовой (2002), А. В. Куликовой (2002), О. Н. Красникова (2003), Р. Г. Ахметсафина (2005), А. Г. Шахова, М. И. Рецкого и др., (2006), М. З. Магомедова и др., (2006), М. З. Магомедова (2007), Е. П. Сисягиной, Г. Р. Реджеповой и др., (2009), О. Г. Бусыгиной (2009), М. Е. Остяковой и др., (2011), Е. Н. Аржановой (2012), В. К. Фокина (2012), М. И. Рецкого, А. Г. Шахова (2012), М. Н. Осянина (2015), Д. А. Желябовской, М. Е. Остяковой и др., (2017), М. И. Витковского (2018), А. Е. Черницкого (2020), С. В. Шоболева, Е. М. Марьина и др., (2022), Т. С. Ермиловой, М. А. Самбуровой и др., (2022).

2.2.11. Определение экономической эффективности применения различных форм антибактериальных препаратов при их использовании в схемах лечения у телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии

Экономический эффект, получаемый в результате применения ниосомальных форм антибактериальных препаратов при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей телят (Эв), определяли по методике, предложенной Ю. Е. Шатохиным и др., (1997).

$$\text{Эв} = \text{Пу} - \text{Зв},$$

где Пу – ущерб, предотвращенный в результате применения препарата;
Зв – затраты на проведение ветеринарных мероприятий, руб.

Предотвращенный ущерб в результате применения ниосомальных форм антибактериальных препаратов определяли по формуле:

$$\text{Пу} = \text{Мл} * \text{Кл} * \text{Ж} * \text{Ц} - \text{У},$$

где Мл – число животных в опытных группах, гол.;

Кл – коэффициент летальности;

Ж – средняя живая масса телят, кг;

Ц – цена реализации 1 кг живой массы, руб.;

У – экономический ущерб от снижения продуктивности животных, определяли по формуле:

$$\text{У} = \text{М} * (\text{Вз} - \text{Вб}) * \text{Т} * \text{Ц},$$

где Вз – среднесуточная продуктивность здоровых животных, кг;

Вб – среднесуточная продуктивность больных животных, кг;

Мл – число больных животных в группе, гол;

Т – период наблюдения, сут.;

Ц – цена реализации 1 кг живой массы, руб.

При лечении телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии в ООО «Колхоз

Псынадаха» Кабардино-Балкарской Республики было использовано 2 основных схемы:

1. Схема

Цефотаксим 0,015 мл/кг внутримышечно 2 раза в сутки 8 дней, флунекс – 2 мл на 45 кг живой массы внутримышечно 5 дней, буюфан – 10 мл внутримышечно однократно 1-й день.

2. Схема.

Ниосомальная форма цефотаксима – 0,08 мл на 10 кг живой массы внутримышечно 1 раз в день 5 дней, флунекс – 2 мл на 45 кг живой массы внутримышечно 5 дней, буюфан – 10 мл внутримышечно однократно 1-й день.

В соответствии с этими схемами все расчеты экономической эффективности проводились по двум группам.

$$1 У = 10 * (0,76 - 0,34) * 10,3 * 300 = 12\,978,0 \text{ руб.};$$

$$2 У = 10 * (0,76 - 0,34) * 7,8 * 300 = 9\,828,0 \text{ руб.};$$

$$1 П_y = 10 * 0,15 * 70,0 * 300 - 12\,978,0 = 18\,522,0 \text{ руб.};$$

$$2 П_y = 10 * 0,15 * 70,0 * 300 - 9\,828,0 = 21\,672,0 \text{ руб.}$$

Затраты на проведение ветеринарных мероприятий устанавливали путем суммирования стоимости препаратов в каждой схеме лечения, расходных материалов, затрат на оплату труда специалистов, осуществляющих введение препарата и отчислений в государственные внебюджетные фонды по формуле:

$$Зв = Мз + От + Нот,$$

где Мз – материальные затраты, руб.;

От – затраты на оплату труда, руб.;

Нот – налоговые отчисления, руб.

Материальные затраты складывались из суммы стоимости применяемых препаратов и стоимости использованных шприцов для инъекций препаратов на одно животное.

Стоимость 1 шприца (5 мл) – 12 руб.

1. $12 * 22$ шприцов = 264 руб. (1-я группа)

2. $12 * 11$ шприцов = 132 руб. (2-я группа)

1. Стоимость препарата цефотаксим за 1 г – 40 руб. Доза на одного теленка – 2 г в сутки, соответственно 2 г препарата стоит 80 руб. В течение исследования одному теленку было введено 16 инъекций, стоимость их составила: $80 * 16 = 1280,0$ руб.

2. Стоимость препарата флунокс за 100 мл – 1314,0 руб. Доза на одного теленка – 3 мл, соответственно 3 мл препарата стоит 39,42 руб. В течение исследования одному теленку было введено 5 инъекций, стоимость их составила: $39,42 * 5 = 197,1$ руб.

3. Стоимость препарата бутофан за 100 мл – 946,0 руб. Доза на одного теленка – 10 мл, соответственно 10 мл препарата стоит 94,6 руб. В течение исследования одному теленку было введена 1 инъекция, стоимость их составила: $94,6 * 1 = 94,6$ руб.

1. Стоимость ниосомальной формы цефотаксима за 100 мл – 1100 руб. Доза на одного теленка – 0,56 мл, соответственно 0,56 мл препарата стоит 6,16 руб. В течение исследования одному теленку было введено 5 инъекций, стоимость их составила: $6,16 * 5 = 30,8$ руб.

2. Стоимость препарата флунокс за 100 мл – 1314,0 руб. Доза на одного теленка – 3 мл, соответственно 3 мл препарата стоит 39,42 руб. В течение

исследования одному теленку было введено 5 инъекций, стоимость их составила: $39,42 * 5 = 197,1$ руб.

3. Стоимость препарата бутофан за 100 мл – 946,0 руб. Доза на одного теленка – 10 мл, соответственно 10 мл препарата стоит 94,6 руб. В течение исследования одному теленку было введена 1 инъекция, стоимость их составила: $94,6 * 1 = 94,6$ руб.

Таким образом:

1. $M_3 = 1280,0 + 197,1 + 94,6 + 264,0 = 1835,7$ руб. на одну голову, а на 10 голов – 18357,0 руб
2. $M_3 = 30,8 + 197,1 + 94,6 + 132,0 = 454,5$ на одну голову, а на 10 голов – 4545,0 руб

Оплату труда вычисляли, исходя из среднемесячной заработной платы ветеринарного врача в размере 22000 руб. и затрат оперативного рабочего времени на инъекцию препарата (1,95 мин):

$$1. O_T = 22000 : 1737,4 : 60 * (1,95 * 22) = 9,1 \text{ руб.} * 10 \text{ гол} = 91,0 \text{ руб.}$$

$$H_{OT} = 25,0 * 30,2 : 100 = 7,55 \text{ руб.}$$

$$Зв = 18357 + 91,0 + 7,55 = 18455,55 \text{ руб.}$$

$$2. O_T = 22000 : 1737,4 : 60 * (1,95 * 11) = 4,53 \text{ руб.} * 10 \text{ гол} = 45,3 \text{ руб.}$$

$$H_{OT} = 25,0 * 30,2 : 100 = 7,55 \text{ руб.}$$

$$Зв = 4545,0 + 45,3 + 7,55 = 4597,85 \text{ руб.}$$

Экономический эффект составил:

$$1. Эв = 18522,0 - 18455,55 = 66,45 \text{ руб.}$$

$$2. Эв = 21672,0 - 4597,85 = 17074,15 \text{ руб.}$$

Экономическую эффективность ветеринарных мероприятий на рубль затрат (Эр) определяли путем деления экономического эффекта на затраты по осуществлению ветеринарных мероприятий по формуле:

$$\text{Эр} = \text{Эв} : \text{Зв}, \text{ где}$$

Эв – экономический эффект, руб.,

Зв – затраты на проведение ветеринарных мероприятий.

1. $\text{Эр} = 66,45 : 18455,55 = 0,004 \text{ руб.};$

2. $\text{Эр} = 17074,15 : 4597,85 = 3,71 \text{ руб.}$

Таким образом, в результате анализа схемы лечения телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии с применением ниосомальной формы цефотаксима экономический эффект составил 17074,15 руб., экономическая эффективность 3,71 руб. на 1 руб. затрат.

Для лечения телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии в КФХ Павловского района Краснодарского края было использовано 2 основных схемы:

1. Схема

Офлоксацин – 0,01 мл на кг живой массы внутримышечно 2 раза в день 10 дней, кетопрофен 10% – 3 мл на 1 животное внутримышечно 1 раз в день 3 дня, фосфозал – 6 мл на 1 животное внутримышечно 1 раз в день 5 дней, элеовит 2 мл на 1 животное внутримышечно 1 раз.

2. Схема

Ниосомальная форма офлоксацина – 0,06 мл на 10 кг живой массы внутримышечно 1 раз в день 5 дней, кетопрофен 10% – 3 мл на 1 животное внутримышечно 1 раз в день 3 дня, фосфозал – 6 мл на 1 животное

внутримышечно 1 раз в день 5 дней, элеовит 2 мл на 1 животное внутримышечно 1 раз.

В соответствии с этими схемами все расчеты экономической эффективности проводились по двум группам.

1. $Y = 15 * (0,76 - 0,34) * 10,6 * 300 = 20034,0$ руб.

2. $Y = 15 * (0,76 - 0,34) * 7,5 * 300 = 14175,0$ руб.

1. $P_y = 15 * 0,15 * 70,0 * 300 - 20034,0 = 27216,0$ руб.

2. $P_y = 15 * 0,15 * 70,0 * 300 - 14175,0 = 33075,0$ руб.

Стоимость 1 шприца (5 мл) – 12 руб.

1. $12 * 29$ шприцов = 348,0 руб.

2. $12 * 14$ шприцов = 168,0 руб.

1. Стоимость препарата офлоксацин за 100 мл – 120 руб. Доза на одного теленка – 0,7 мл, соответственно 0,7 мл препарата стоит 0,84 руб. В течение исследования одному теленку было введено 20 инъекций, стоимость их составила: $0,84 * 20 = 16,8$ руб.

2. Стоимость препарата Кетопрофен 10% за 100 мл – 1186 руб. Доза на одного теленка – 3 мл, соответственно 3 мл препарата стоит 35,58 руб. Были введены 3 инъекции, стоимость их составила: $35,58 * 3 = 106,74$ руб.

3. Стоимость препарата фосфозал за 100 мл – 860,0 руб. Доза на одного теленка – 6 мл, соответственно 6 мл препарата стоит 51,6 руб. В течение исследования было введено 5 инъекций, стоимость их составила: $51,6 * 5 = 258,0$ руб.

4. Стоимость препарата элеовит за 100 мл – 475,0 руб. Доза на одного теленка – 2 мл, соответственно 2 мл препарата стоит 9,5 руб. В течение исследования была введена 1 инъекция, стоимость их составила: $9,5 * 1 = 9,5$ руб.

1. Стоимость иносомальной формы офлоксацина за 100 мл – 1110 руб. Доза на одного теленка – 0,42 мл, соответственно 0,42 мл препарата стоит 4,66 руб. В течение исследования у животных первой группы одному теленку было введено 5 инъекций, стоимость их составила: $4,66 * 5 = 23,3$ руб.

2. Стоимость препарата Кетопрофен 10% за 100 мл – 1186 руб. Доза на одного теленка – 3 мл, соответственно 3 мл препарата стоит 35,58 руб. Были введены 3 инъекции, стоимость их составила: $35,58 * 3 = 106,74$ руб.

3. Стоимость препарата фосфозал за 100 мл – 860,0 руб. Доза на одного теленка – 6 мл, соответственно 6 мл препарата стоит 51,6 руб. В течение исследования было введено 5 инъекций, стоимость их составила: $51,6 * 5 = 258,0$ руб.

4. Стоимость препарата элеовит за 100 мл – 475,0 руб. Доза на одного теленка – 2 мл, соответственно 2 мл препарата стоит 9,5 руб. В течение исследования была введена 1 инъекция, стоимость их составила: $9,5 * 1 = 9,5$ руб.

Таким образом:

1. $M_3 = 348,0 + 16,8 + 9,5 + 258,0 + 106,74 = 739,04$ руб. на одну голову, а на 10 голов – 7390,4 руб

2. $M_3 = 168,0 + 23,3 + 9,5 + 258,0 + 106,74 = 565,54$ руб. на одну голову, а на 10 голов – 5655,4 руб (первая опытная группа)

1. $O_T = 22000 : 1737,4 : 60 * (1,95 * 29) = 11,93$ руб. * 10 гол = 119,0 руб.

$N_{OT} = 25,0 * 30,2 : 100 = 7,55$ руб.

$Z_B = 7390,4 + 119,0 + 7,55 = 7516,95$ руб.

2. $O_T = 22000 : 1737,4 : 60 * (1,95 * 14) = 5,76$ руб. * 10 гол = 57,6 руб.

$N_{OT} = 25,0 * 30,2 : 100 = 7,55$ руб.

$$Зв = 5655,4 + 57,6 + 7,55 = 5720,55 \text{ руб.}$$

Экономический эффект составил:

$$1. Эв = 27216,0 - 7516,95 = 19699,05 \text{ руб.}$$

$$2. Эв = 33075,0 - 5720,55 = 27354,45 \text{ руб.}$$

$$1. Эр = 19699,05 : 7516,95 = 2,62 \text{ руб.}$$

$$2. Эр = 27354,45 : 5720,55 = 4,78 \text{ руб.}$$

Таким образом, в результате анализа схемы лечения телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии с применением ниосомальной формы офлоксацина экономический эффект составил 27354,45 руб., экономическая эффективность 4,78 руб. на 1 руб. затрат.

Для лечения телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии из сельскохозяйственного производственного кооператива племенного репродуктора «Красный Маныч» Туркменского района Ставропольского края было использовано 2 основных схемы:

1. Схема

Гентамицина сульфат 0,04 мл на 10 кг живой массы внутримышечно 2 раза в день 10 дней, тетравит 3 мл на 1 животное внутримышечно 1 раз, глюкоза 40% 40 мл на 1 животное внутривенно 1 раз в день 3 дня, хлорид кальция 10% 10 мл на 1 животное внутримышечно 1 раз в день 2 дня.

2. Схема

Ниосомальная форма гентамицина 0,02 мл на 10 кг живой массы внутримышечно 1 раз в день 5 дней, тетравит 3 мл на 1 животное внутримышечно 1 раз, глюкоза 40% 40 мл на 1 животное внутривенно 1 раз

в день 3 дня, хлорид кальция 10% 10 мл на 1 животное внутримышечно 1 раз в день 2 дня.

В соответствии с этим все расчеты экономической эффективности проводились по двум группам.

$$1 Y = 12 * (0,76 - 0,34) * 11,6 * 300 = 17539,2 \text{ руб.}$$

$$2 Y = 12 * (0,76 - 0,34) * 8,9 * 300 = 13456,8 \text{ руб.}$$

$$1 \text{ Пу} = 12 * 0,15 * 70,0 * 300 - 17539,2 = 20260,8 \text{ руб.}$$

$$2 \text{ Пу} = 12 * 0,15 * 70,0 * 300 - 13456,8 = 24343,2 \text{ руб.}$$

Стоимость 1 шприца (5 мл) – 12 руб.

$$12 * 26 \text{ шприцов} = 312,0 \text{ руб. (1 группа)}$$

$$12 * 11 \text{ шприцов} = 132,0 \text{ руб. (2 группа)}$$

1. Стоимость препарата гентамицина сульфат за 100 мл – 227,0 руб. Доза на одного теленка – 0,28 мл, соответственно 0,28 мл препарата стоит 0,64 руб. В течение исследования у животных первой группы одному теленку было введено 20 инъекций, стоимость их составила: $0,64 * 20 = 12,8$ руб.

2. Стоимость препарата тетравит за 100 мл – 506,0 руб. Доза на одного теленка – 3 мл, соответственно 3 мл препарата стоит 15,2 руб. Была введена 1 инъекция, стоимость их составила: $15,2 * 1 = 15,2$ руб.

3. Стоимость препарата глюкозы 40% за 100 мл – 57,0 руб. Доза на одного теленка – 40 мл, соответственно 40 мл препарата стоит 22,8 руб. В течение исследования было введено 3 инъекции, стоимость их составила: $22,8 * 3 = 68,4$ руб.

4. Стоимость препарата хлорида кальция 10% за 100 мл – 160,0 руб. Доза на одного теленка – 10 мл, соответственно 10 мл препарата стоит 16,0 руб. В течение исследования было введено 2 инъекции, стоимость их составила: $16,0 * 2 = 32,0$ руб.

1. Стоимость иносомальной формы гентамицина за 100 мл – 1050 руб. Доза на одного теленка – 0,14 мл, соответственно 0,14 мл препарата стоит 1,47 руб. В течение исследования у животных второй группы одному теленку было введено 5 инъекций, стоимость их составила: $1,47 * 5 = 7,35$ руб.

2. Стоимость препарата тетравит за 100 мл – 506,0 руб. Доза на одного теленка – 3 мл, соответственно 3 мл препарата стоит 15,2 руб. Была введена 1 инъекция, стоимость их составила: $15,2 * 1 = 15,2$ руб.

3. Стоимость препарата глюкозы 40% за 100 мл – 57,0 руб. Доза на одного теленка – 40 мл, соответственно 40 мл препарата стоит 22,8 руб. В течение исследования было введено 3 инъекции, стоимость их составила: $22,8 * 3 = 68,4$ руб.

4. Стоимость препарата хлорида кальция 10% за 100 мл – 160,0 руб. Доза на одного теленка – 10 мл, соответственно 10 мл препарата стоит 16,0 руб. В течение исследования было введено 2 инъекции, стоимость их составила: $16,0 * 2 = 32,0$ руб.

Таким образом:

1. $M_3 = 312,0 + 12,8 + 32,0 + 15,2 + 68,4 = 440,4$ руб. на одну голову, а на 10 голов – 4404,0 руб.

2. $M_3 = 132,0 + 7,35 + 15,2 + 68,4 + 32,0 = 254,95$ на одну голову, а на 10 голов – 2549,5 руб

$O_{т} = 22000 : 1737,4 : 60 * (1,95 * 26) = 10,7$ руб. * 10 гол = 107,0 руб.

$N_{от} = 25,0 * 30,2 : 100 = 7,55$ руб.

$Z_{в} = 4404,0 + 107,0 + 7,55 = 4518,55$ руб.

$O_{т} = 22000 : 1737,4 : 60 * (1,95 * 11) = 4,53$ руб. * 10 гол = 45,3 руб.

$N_{от} = 25,0 * 30,2 : 100 = 7,55$ руб.

$$Зв = 2549,5 + 45,3 + 7,55 = 2602,35 \text{ руб.}$$

Экономический эффект составил:

$$1. Эв = 20260,8 - 4518,55 = 15742,25 \text{ руб.}$$

$$2. Эв = 24343,2 - 2602,35 = 21740,85 \text{ руб.}$$

$$1. Эр = 15742,25 : 4518,55 = 3,48 \text{ руб.}$$

$$2. Эр = 21740,85 : 2602,35 = 8,35 \text{ руб.}$$

В результате экономического анализа схемы лечения телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии с применением ниосомальной формы гентамицина экономический эффект составил 21740,85 руб., экономическая эффективность – 8,35 руб. на 1 руб. затрат.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований получены, апробированы ниосомальные формы антибактериальных препаратов разных групп широкого спектра действия, с индивидуально подобранным составом для каждого препарата, со значительной эффективностью включения действующих веществ в структуру везикул и высокой степенью гомогенности системы. Проведено определение скорости модифицированного высвобождения действующих веществ из ниосом *in vitro*.

В процессе изучения системы доставки исследована возможность хранения ниосомальных дисперсий с включенными антибактериальными препаратами с учетом их стабильности.

Проведена токсикологическая оценка ниосомальных форм антибактериальных препаратов, включавшая определение летальных доз, кумуляции, местно-раздражающих и аллергенных свойств.

При выполнении диссертационной работы были разработаны методики по изучению взаимодействия везикул с компонентами крови и проанализированы полученные данные, которые свидетельствуют о размещении ниосом как в плазме крови, так и лейкоцитах.

Исследованиями была установлена чувствительность культур: *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* к изучаемым антибактериальным препаратам в свободных и ниосомальных формах, также определены минимальные бактерицидные концентрации и минимальные подавляющие концентрации у препаратов. Введение антибактериальных препаратов в состав ниосомальных частиц способствовало снижению суточных доз действующих веществ, включенных в везикулы.

Применение антибактериальных препаратов в составе ниосомальных везикул в терапии инфекционных процессов у сельскохозяйственных животных повышало эффективность лечения патологий у телят, сокращало

длительность курса антибиотикотерапии, повышало экономическую эффективность.

4. ВЫВОДЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Разработанные, апробированные нами способы получения ниосомальных форм антибактериальных препаратов, включающие использование сорбитана моностеарата, дицетилфосфата, полиэтиленгликоля, холестерина, позволили синтезировать ниосомы в виде униламеллярных, сферических или овальных везикул. Индекс полидисперсности препаратов составил 0,19-0,21, что свидетельствовало о высокой степени гомогенности системы. Размер колебался от $250,0 \pm 19,2$ нм до $280,0 \pm 6,0$ нм.

2. Оптимальный состав ниосом для инкапсулирования цефотаксима, офлоксацина, гентамицина включал Span 60, холестерин, дицетилфосфат и ПЭГ в соотношении 60:34:5:1, 35:27:1:5, 50:44:5:1 соответственно, а эффективность включения действующих веществ в ниосомы составила $63,7 \pm 1,2\%$; $76,1 \pm 1,7\%$; $67,8 \pm 1,4\%$ соответственно.

3. Интенсивное высвобождение антибактериальных препаратов из ниосомальных везикул *in vitro* регистрировалось в первые 4–5 часов диализа, а через 24 часа наблюдалось снижение высвобождения препаратов до 10–15%.

4. Полученные ниосомальные формы подтверждали свою стабильность во время хранения при температуре $4 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 6 месяцев, при сохранении до 78–86% инкапсулированного в везикулах антибактериального препарата относительно исходного значения.

5. Определено, что полученные нами ниосомальные формы антибактериальных препаратов согласно ГОСТ 12.1.007-76 по среднесмертельной пероральной дозе белым мышам и крысам относятся к 4 классу опасности: вещества малоопасные.

6. Ниосомальные формы цефотаксима, офлоксацина, гентамицина относятся по степени кумуляции к 4 группе, к веществам со слабо выраженной кумуляцией, также они не вызывают местно-раздражающего и

аллергизирующего действия, что позволяет отнести к классу веществ, не проявляющих раздражающего действия.

7. Установлено взаимодействие ниосомальных везикул с компонентами крови, при проведении световой микроскопии мазков смешанной культуры лейкоцитов внутри нейтрофильных гранулоцитов выявляли окрашенные ниосомы округлой формы, при сканирующей электронной микроскопии плазмы крови установлено наличие субпопуляций ниосомальных везикул, достигающих диаметра 500 - 900 нм, в одном поле зрения плазмы крови насчитывалось от 25 до 30 субпопуляций ниосом округлой формы размером около 800 нм.

8. Данные фармакокинетические параметры ниосомальных форм антибактериальных препаратов свидетельствуют об изменениях в их биораспределении, включающем: увеличение времени достижения терапевтической концентрации в плазме крови, снижение максимальной концентрации, увеличение времени полувыведения действующих веществ из организма.

9. При определении чувствительности штамма 201108 *Staphylococcus aureus*: к ниосомальной форме офлоксацина диаметр зоны задержки роста колебался в пределах $29,9 \pm 1,31$ мм, к ниосомальной форме цефотаксима в пределах $31,4 \pm 1,88$ мм, к ниосомальной форме гентамицина $26,8 \pm 1,34$ мм. При определении чувствительности штамма 190158 *Pseudomonas aeruginosa*: к ниосомальной форме офлоксацина диаметр зоны задержки роста колебался в пределах $28,0 \pm 1,68$ мм, к ниосомальной форме цефотаксима $29,3 \pm 1,76$ мм, к ниосомальной формой гентамицина в пределах $25,8 \pm 1,43$ мм.

10. Для *Staphylococcus aureus* штамм 201108 уровень минимальной подавляющей концентрации у ниосомальной формы цефотаксима составил $2,3 \pm 0,12$ мкг/мл, ниосомальной формы офлоксацина – $0,5 \pm 0,1$ мкг/мл, ниосомальной формы гентамицина $1,1 \pm 0,06$ мкг/мл; уровень минимальной бактерицидной концентрации у ниосомальной формы цефотаксима составил

3,3±0,2 мкг/мл, ниосомальной формы офлоксацина – 1,3±0,07 мкг/мл, ниосомальной формы гентамицина 2,6±0,13 мкг/мл. Для *Pseudomonas aeruginosa* штамм 190158 уровень МПК у ниосомальной формы цефотаксима составил 3,0±0,15 мкг/мл, ниосомальной формы офлоксацина – 1,8±0,11 мкг/мл, ниосомальной формы гентамицина 2,0±0,1 мкг/мл, уровень МБК у ниосомальной формы цефотаксима составил 3,5±0,15 мкг/мл, ниосомальной формы офлоксацина – 2,2±0,13 мкг/мл, ниосомальной формы гентамицина 3,0±0,2 мкг/мл.

11. Способность к направленному транспорту везикул приводило к снижению суточной дозы, рассчитанной по действующему веществу, инкапсулированному в ниосомы и не снижало качества применяемой фармакотерапии.

12. Оптимальными терапевтическими дозами в результате проведенных исследований следует считать: у ниосомальной формы цефотаксима 7,5 мг/кг массы; у ниосомальной формы офлоксацина 5,0 мг/кг массы тела; у ниосомальной формы гентамицина 2,0 мг/кг массы тела, так как они создают терапевтические концентрации действующих веществ в патологическом очаге организма.

13. Внутримышечное введение в ниосомальной форме лабораторным животным в дозах: 5,0 мг/кг офлоксацина; 8,0 мг/кг цефотаксима; 2,0 мг/кг гентамицина при индуцированных внутрибрюшинных инфекционных процессах с различными этиологическими агентами способствовало сокращению длительности заболевания, а соответственно курса лечения, предотвращению появления осложнений.

14. Терапевтическая эффективность разработанных ниосомальных форм антибактериальных препаратов у телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, складывалась из уменьшения суточной дозы антибактериальных препаратов (цефотаксима – 8,0 мг/кг; офлоксацина – 6,0 мг/кг; гентамицина – 2,0 мг/кг), пролонгирования нахождения необходимой концентрации в патологическом очаге, снижения его пиковой концентрации

в крови, соответственно сокращения курса лечения больных животных и токсического действия на организм, а также существенного снижения количества расходуемого действующего вещества.

15. Экономический эффект при проведении терапевтических мероприятий у телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, с применением ниосомальной формы цефотаксима составил 17074,15 руб., экономическая эффективность 3,71 рубля на 1 рубль затрат; с применением ниосомальной формы гентамицина экономический эффект составил 21740,85 рублей, экономическая эффективность – 8,35 рубля на 1 рубль затрат; с применением ниосомальной формы офлоксацина экономический эффект составил 27354,45 руб., экономическая эффективность 4,78 рубля на 1 рубль затрат.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Предлагается использование ниосомальной формы цефотаксима в дозе 8,0 мг/кг, ниосомальной формы офлоксацина в дозе 6,0 мг/кг; ниосомальной формы гентамицина 2,0 мг/кг внутримышечно 1 раз в день в течение 5 дней у телят при заболеваниях инфекционной этиологии, при условии чувствительности к данным антибактериальным препаратам.

2. С целью повышения эффективности терапии инфекционных заболеваний рекомендуем использовать: способ определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам при лечении гнойно-воспалительных заболеваний животных (патент РФ № 2804102 от 15.11.2022), способ получения ниосомальной формы цефотаксима, способ получения ниосомальной формы гентамицина (Патент РФ № 2687496 от 08.10.18, Патент РФ № 2805933 от 09.02.2023), способ лечения интраперитонеального стафилококкового инфекционного процесса ниосомальным офлоксацином (Патент РФ № 2749374 от 29.10.2020).

3. Для расширения спектра характеристик ниосом рекомендуем применять: способ фракционирования ниосом (патент РФ № 2754849 от 20.07.2020), способ определения скорости высвобождения

инкапсулированного в нисомы цефотаксима *in vitro* (патент РФ № 2754850 от 20.07.2020).

4. Для определения концентрации антибактериальных препаратов методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии рекомендуем использовать способы определения цефотаксима и аминогликозидных антибиотиков (патент РФ № 2687493 от 08.10.18, патент РФ № 2786839 от 15.11.2022).

5. С целью моделирования инфекционных процессов у лабораторных животных рекомендуем применять способы интраперитонеального стафилококкового (патент РФ № 2723745 от 21.11.2019) и внутрибрюшинного синегнойного (патент РФ № 2725136 от 21.11.2019) заражения.

6. Результаты, полученные в ходе написания диссертации могут быть использованы в проведении научных исследований, в учебном процессе при подготовке специалистов, бакалавров и магистров ветеринарного и биологического направления, при составлении рекомендаций для практикующих специалистов в области ветеринарной медицины и животноводства.

5. ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Ниосомы представляют собой перспективную молекулу для доставки лекарственного средства. Существует множество возможностей для инкапсуляции токсичных противораковых, химиотерапевтических, противовоспалительных и противовирусных препаратов. Ниосомы возможно использовать в качестве перспективных носителей для достижения лучшей биодоступности и целенаправленных свойств, а также снижения токсичности и побочных эффектов лекарственных средств.

Перспективными направлениями разработки данной темы является:

- подбор оптимальных режимов лиофилизации препаратов ниосом;
- оценка эффективности функционализации поверхности ниосом специфичными векторными фрагментами;
- разработка режимов получения лиофилизированных ниосомальных форм антибактериальных препаратов меченных молекулами-векторами;
- подбор специфичных векторных фрагментов для адресной доставки ниосомальных препаратов и оценка их тропности к тканям;
- оценка тропности модифицированных ниосомальных микровезикул к тканям в опытах на культурах клеток и биопробных животных;
- оценка биологических эффектов при использовании препаратов модифицированных ниосомальных везикул в опытах на биопробных животных;
- модифицирование методики получения ниосомальных препаратов в зависимости от физико-химических параметров исходных лекарственных субстанций.

6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаева, Л. Ф. Наночастицы и нанотехнологии сегодня и завтра / Л. Ф. Абаева, В. И. Шумский, Е. Н. Петрицкая, Д. А. Рогаткин, П. Н. Любченко // Альманах клинической медицины. – 2010. – № 22. – С. 10-17.
2. Активация макрофагального звена иммунитета у телят при применении липосомального иммуностимулятора / В. В. Мосягин, В. С. Попов, М. Ю. Петров, Г. А. Свазлян // Ветеринария и кормление. – 2023. – № 6. – С. 43-46.
3. Алешина, Е. С. Оценка биологической активности углеродных наноматериалов в тесте бактерицидности / Е. С. Алешина, Д. Г. Дерябин, Л. В. Ефремова // Вестник ОГУ. – 2011. – № 12 (131). – С. 315-317.
4. Анализ действия антимикробных препаратов на жизнедеятельность возбудителя острых респираторных вирусных заболеваний *Staphylococcus aureus* / А. А. Бутовичева, Е. И. Антонова, И. Ю. Бундина, С. В. Орехова // Фундаментальные и прикладные исследования по приоритетным направлениям биоэкологии и биотехнологии. Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Чебоксары, 2022. – С. 41-51.
5. Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Escherichia Coli*, выделенных от животных / М. Н. Исакова, О. В. Соколова, Н. А. Безбородова, А. С. Кривоногова, А. Г. Исаева, В. Д. Зубарева // Ветеринария сегодня. – 2022. – Т. 11. № 1. – С. 14-19.
6. Антибиотикорезистентность микробиоты молочной железы и репродуктивного тракта коров / О. В. Соколова, И. А. Шкуратова, Н. А. Безбородова, В. В. Кожуховская // Ветеринария. – 2021. – № 9. – С. 10-15.
7. Антибиотикорезистентность штаммов *Staphylococcus Aureus*, выделенных из молока высокопродуктивных коров / О. А. Артемьева, Д. А. Никанова, Е. Н. Котковская, Е. А. Гладырь, А. В. Доцев, Н. А. Зиновьева // Сельскохозяйственная биология. – 2016. – Т. 51. № 6. – С. 867-874.

8. Антибиотикочувствительность и антибиотикорезистентность патогенных и условно-патогенных энтеробактерий, выделенных из кишечника новорожденных телят / Д. А. Желябовская, М. Е. Остякова, В. А. Почтарь, Л. А. Лаврушина, В. А. Коноплёв, И. Е. Горбачёва // Вестник Крас ГАУ. – 2017. – № 11. – С.27-33.

9. Аржанова, Е. Н. Комплексная фармакотерапия неспецифической бронхопневмонии телят в условиях Самарской области : дис. ... / Аржанова Екатерина Николаевна ; ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный аграрный университет». – Краснодар, 2012. – 138 с.

10. Асташкина, Е. А. Анализ морфологических изменений органов интактных и зараженных *Staphylococcus aureus* № 6 мышей при иммунизации белоксодержащими антигенами / Е. А. Асташкина, О.В. Лебединская, И. М. Грубер. – Пермский медицинский журнал. – 2017. –Т. XXXIV. № 2. – С. 62-73.

11. Ахметсафин, Р. Г. Усовершенствование средств диагностики и специфической профилактики смешанных респираторных инфекций телят: автореф. дис. ... / Ахметсафин Рамиль Гарифуллович ; Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт. – Казань, 2005. – 20 с.

12. Балабаньян, В. Ю. Фармакологические и фармацевтические аспекты создания наноразмерных форм факторов роста нервной ткани, феназепам и паклитаксела: дис. ... / Балабаньян Вадим Юрьевич; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова». – Москва, 2015. – 248 с.

13. Балабаньян, В. Ю. Фармакологические и фармацевтические аспекты создания наноразмерных форм факторов роста нервной ткани, феназепам и паклитаксела: автореф. дис. ... / Балабаньян Вадим Юрьевич; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова». – Москва, 2015. – 47с.

14. Басова, Н. Ю. Респираторные болезни молодняка крупного рогатого скота инфекционной этиологии в условиях Северного Кавказа: дис. ... / Басова Наталья Юрьевна; Кубан. гос. аграр. ун-т. – Краснодар, 2002. – 42 с.
15. Беляев, В. А. Фармакокинетика ципрофлоксацина в биологических жидкостях у собак с хроническим простатитом / В.А. Беляев, В.Н. Шахова, И. В.Беляев // Вестник АПК Ставрополя. – 2020. – №4 (40). – С. 16-19.
16. Биохимический профиль крови у телят, больных бронхопневмонией / С. В. Шоболев, Е. М. Марьин, Н. Ю. Калязина // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2022. – № 3. – С. 160-163.
17. Бочарова, Ю. А. Молекулярно-генетические механизмы устойчивости *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам группы карбапенемов: дис. ... / Бочарова Юлия Александровна; ГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2018. – 178с.
18. Бусыгина, О. Г. Лечение телят, больных неспецифической бронхопневмонией, с применением иммуностимулирующих препаратов : автореф. дис. ... / Бусыгина Ольга Геннадьевна ; ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины». – Санкт-Петербург, 2009. – 21 с.
19. Взаимодействие ниосомального доксорубицина с мембранами клеток / И. А. Базиков, В. В. Лукинова, А. Н. Мальцев, Е. И. Дискаева, С. Р. Айтекова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11. № 1. – С. 108-111.
20. Витковский, М. И. Особенности клинико-морфологического проявления бронхопневмонии у телят / М. И. Витковский, Е. Г. Турицына // Вестник КрасГАУ. – 2018. – № 6. – С.80-83.

21. Волков, А. Г. Клинико-микробиологическая характеристика абдоминальной хирургической инфекции и ее этиотропная терапия : автореф. дис. ... / Волков Александр Геннадьевич ; Перм. гос. мед.акад. им. акад. Е.А. Вагнера. – Пермь, 2016. – 20 с.

22. Выявление чувствительности к антибактериальным препаратам у патогенных стафилококков и стрептококков / Светлакова Е.В., Шахова В.Н., Беляев В.А., Чичагова И.Г., Говорова М.В. // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2023. – № 7. – С. 139-143.

23. Галиуллина, Л.Ф. Принципы и системы доставки лекарственных средств : учебное пособие / Л. Ф. Галиуллина. – Казань: Издательство Казанского университета, 2021. – 172 с.

24. Гематологический анализ крови кроликов при стафилококковой офтальмоинфекции / В.Н. Шахова // Материалы IV Международной конференции «Инновационные разработки молодых ученых - развитию агропромышленного комплекса»: Сборник научных трудов ФГБНУ ВНИИОК, Ставрополь, 2015 г. – том 1. – вып. 8. – Ставрополь: Бюро новостей, 2015. – С. 552-554.

25. Гематологические показатели белых крыс в субхроническом опыте при использовании комплексного средства из природных компонентов / Ф. А. Медетханов, И. А. Конакова, К. А. Пигузова, А. С. Михайлова, Е. С. Чистякова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2023. – Т. 256. № 4. – С. 164-167.

26. Говорова, М. В. Аномальная токсичность лекарственных препаратов / М. В. Говорова, В. Н. Шахова // Аграрный вестник Северного Кавказа. – 2024. – № 2. – С. 4-7.

27. Гоптарева, Е. А. Антимикробная эффективность ниосомальных гелей, модифицированных атомами серебра при их воздействии на микробную биоплёнку пародонта: дис. ... / Гоптарева Екатерина Алексеевна;

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.– Ставрополь, 2019. –
21 с.

28. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. – Введ. 1977. - М.: Стандартиформ, 2007. – 5 с.

29. ГОСТ 1770-74 (ИСО 1042-83, ИСО 4788-80) Межгосударственный стандарт. Посуда мерная лабораторная стеклянная. Цилиндры, мензурки, колбы, пробирки. Общие технические условия. – Введ. 1976. - М.: Стандартиформ, 2006. – 20 с.

30. ГОСТ 25336–82. Посуда и оборудование лабораторные стеклянные. Типы, основные параметры и размеры. – Введ. 1984. - М.: Стандартиформ, 2009. – 5 с.

31. ГОСТ 32644-2014. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность - метод определения класса острой токсичности. – Введ. 2015. – М.: Стандартиформ, 2019. – 11 с.

32. ГОСТ 32296-2013. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Основные требования к проведению испытаний по оценке острой токсичности при внутрижелудочном поступлении методом фиксированной дозы. – Введ. 2014. – М.: Стандартиформ, 2014. – 12 с.

33. ГОСТ 32419-2013. Классификация опасности химической продукции. Общие требования. – Введ. 2014. – М.: Стандартиформ, 2014. – 24 с.

34. ГОСТ 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. – Введ. 2015. – М.: Стандартиформ, 2019. – 11 с.

35. ГОСТ 33215-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. – Введ. 2016. – М.: Стандартиформ, 2016. – 20 с.

36. ГОСТ Р 50258—92. Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия. – Введ. 1994. – М.: Госстандарт России, 1992 – 8 с.

37. ГОСТ Р 51600-2010. Молоко и молочные продукты. Микробиологические методы определения наличия антибиотиков. – Введ. 2011. – М.: Стандартиформ, 2010. – 12 с.

38. Гукасян, А. Л. Восстановительное лечение слизистой оболочки полости рта и краевого пародонта с применением ниосомального геля «Регенерин»: дис. ... / Гукасян Арам Лаврентьевич ; Министерство здравоохранения Российской Федерации ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет». – Ставрополь, 2014. – 127 с.

39. Дгебуадзе, М. А. Патоморфологические изменения печени в динамике экспериментального стафилококкового сепсиса / М. А. Дгебуадзе, Л. Р. Ратиани // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 3 (часть 4). – С. 565-569.

40. Диагностическая и лечебная тактика у больных распространенным перитонитом / А. Ю. Анисимов, А. Ф. Галимзянов, Ф. Ш. Галяутдинов, Р. Т. Зимагулов, Р. Р. Мустафин // Онкология. Диагностика. – № 2 (21). – 2007. – С. 35–43.

41. Доклинические испытания ниосомальной формы офлоксацина. Оценка морфологических изменений органов экспериментальных биомоделей / Д. А. Ковалев, М. Е. Михайлова, Д. Г. Пономаренко, А. Н. Куличенко // Здоровье населения и среда обитания. – 2013. – № 12 (249). – С. 16-17.

42. Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. (Страсбург, 18 марта 1986 г.) ETS N 123.

43. Жанибекова, Н. Состояние и перспективы современной технологии микрокапсулирования в фармации / Н. Жанибекова // Вестник КазНМУ. – 2014. – №5. – С. 66-68.

44. Жиров, А. М. Конструирование и оценка физико-химических свойств маннозилированных ниосомальных микроконтейнеров / А. М. Жиров, Д. А. Ковалев // Здоровье населения и среда обитания : материалы научно-практической конференции. 20-я ежегодная Неделя медицины Ставрополя. – 2016 – С. 52–54.

45. Зелепукин, И. В. Новые подходы к управлению фармакокинетикой наночастиц: автореф. дис. ... / Зелепукин Иван Владимирович ; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)". – Москва, 2021. – 26 с.

46. Зубарева, А. А. Разработка систем доставки биологически активных веществ на основе наночастиц хитозана и его производных : автореф. дис. ... / Зубарева Анастасия Александровна ; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2013. – 23 с.

47. Изучение возможности направленной доставки липосомальных препаратов в органы и ткани макроорганизма / Д.В. Ефременко, Т.В. Таран, А.С. Кочарян, Т.М. Головинская, И.В. Кузнецова, А.М. Бабий, А.А. Ефременко // Медицинский вестник Северного Кавказа. – № 3. – 2008. – С. 3-5.

48. Изучение протективных свойств липосомального и свободного гентамицина при аэрогенном заражении возбудителем мелиоидоза / С. Н. Тихонов, К. А. Ротов, В. В. Алексеев, Е. А. Снатенков // Проблемы особо опасных инфекций. – 2011. – вып. 110. – С. 90-91.

49. Изучение стабильности физико-химических свойств ниосомальных препаратов в процессе хранения / В.Н. Шахова, Жиров А.М., Ковалев Д.А., Кастарнова Е.С. // Ветеринарная патология. – 2021. - №2 (76). – С. 48-53.

50. Изменения биохимических показателей крови при экспериментальной офтальмопатологии / В.Н. Шахова, В.А. Беляев, Е. В. Сафоновская, В. В. Михайленко // Вестник ветеринарии. Материалы Международной научно-практической интернет-конференции, «Научный поиск – животноводству России». – 2013. – №66 (3). – С. 66-68.

51. Изучение проницаемости барьерных структур предстательной железы антибактериальными препаратами группы аминогликозидов у мышей в норме / А.А. Дорохина, А.В. Дегтяренко, В.А. Беляев, Е.В. Сафоновская, В.Н. Шахова, Л.Ф. Сыч // Инновации в АПК: проблемы и перспективы. – 2014. – С. 96 - 101.

52. Исследование антибактериальной активности цефотаксима в составе наночастиц хитозана в эксперименте / А.М. Жиров, Д.А. Ковалев, Ю.В. Сирица, В.Н. Шахова, Е.С. Кастарнова, Д.В. Ульшина, О.В.Бобрышева, С.В. Писаренко // Актуальные проблемы болезней, общих для человека и животных. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием под ред. А.Н. Куличенко. – 2019. – С. 264-265.

53. Исследование бактерицидного действия антисептика на основе наночастиц металлов / А. А. Дельцов, С. В. Акулова, В. М. Бачинская, О. Р. Родькина // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2023. – № 2. – С. 19-23.

54. Исследование методов включения лекарственных субстанций в липосомальные частицы / А.Е. Шахмаев, А.Л. Кацай, В.В. Прохоров, А.В. Стадниченко, В.Ю. Балабаньян, Ю.М. Краснопольский, В.И. Швец // Оценка медицинских технологий. – 2015. – №12. – с. 56–59.

55. Исследование острой токсичности нового антисептического средства на основе наночастиц оксида меди / С. В. Акулова, Г. А. Фролов, Я. Н. Карасенков, А. А. Дельцов / Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2022. – № 2. – С. 74–80.

56. К вопросу оценки влияния ниосомальных антибактериальных препаратов на морфологию органов экспериментальных биомоделей / Д. А.

Ковалев, Д. Г. Пономаренко, О. В. Бобрышева, Ю. В. Сирица // «Актуальные вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия в причерноморском регионе». – 2013. – С. 81–83.

57. К методологии внутриклеточной визуализации ПЭГ-содержащих ниосомальных микровезикул / Н. И. Ковалева, О. В. Логвиненко, Д. Г. Пономаренко, Я. В. Лисицкая, Ю. В. Сирица // Материалы IV международной конференции «Инновационные разработки молодых ученых – развитию агропромышленного комплекса»: Сборник научных трудов. ФГБНУ ВНИИОК, Ставрополь, 2015. – Том 1. – Вып. 8. – Ставрополь: Бюро новостей, 2015. – С. 665–668.

58. Кастарнова, Е. С. Разработка и клинико-терапевтическая оценка эффективности селективных препаратов: дис. ... / Кастарнова Елена Сергеевна; ФГБОУ ВО Ставропольский государственный аграрный университет. – Ставрополь, 2020. – 143 с.

59. Киреев, И. В. Клинико-терапевтическое обоснование фармакокоррекции системы антиоксидантной защиты организма сельскохозяйственных животных :дис. ... / Киреев Иван Валентинович ; ФГБОУ ВО Ставропольский государственный аграрный университет. – Ставрополь, 2020. – 500 с.

60. Ковшова, Т. С. Биофармацевтический анализ наносомальной формы доксорубина на основе сополимера молочной и гликолевой кислот: дис. ... / Т. С. Ковшова; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2021. – 205 с.

61. Конструирование наноструктур (липосом), содержащих антибиотики, и их использование для лечения экспериментального сифилиса / А. В. Одинец, В. И. Ефременко, В. В. Чеботарев, И.А. Базиков // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2007. – № 4. – С. 41-44.

62. Конструирование и характеристика ниосомных микровезикул для инкапсулирования офлоксацина на основе сорбитана моностеарата / Д. А.

Ковалев, С. В. Писаренко, М. А. Ашихмина, А. Н. Куличенко // Биотехнология. – 2012. – № 6. – С. 23-30.

63. Коррекция фармакокинетики гентамицина во внутриглазной жидкости / В.Н. Шахова, В.А. Беляев, Е. В. Сафоновская, В. В. Михайленко // Вестник ветеринарии. Материалы Международной научно-практической интернет-конференции, посвященной 65-летию кафедры паразитологии «Современные тенденции в ветеринарной медицине». – 2012. – №63 (4). – С. 160-163.

64. Косинец, В. А. Структурные изменения внутренних органов при экспериментальном гнойном перитоните / В. А. Косинец, И. В. Самсонова // Вестник ВГМУ. – 2007. – Том 6. – №4. – С. 1-13.

65. Косинец, В.А. Структурные изменения в печени при экспериментальном распространенном гнойном перитоните / В. А. Косинец, И. В. Самсонова, Е. Л. Рыжковская // Новости хирургии. – 2011. – Том 19. №6. – С. 8-14.

66. Костырной, А. В. Оценка эффективности лечения перитонита / А. В. Костырной, Д. Е. Воронков // Вестник Украинской медицинской стоматологической академии. – Том 9, Выпуск 1. – С. 105-107.

67. Красников, О. Н. Эффективность линкомицина гидрохлорида 30% при бронхопневмониях телят: дис. ... / Красников Олег Николаевич; Всерос. научно-исслед. ин-т патологии, фармакологии и терапии. – Воронеж, 2003. – 22 с.

68. Куликова, А. В. Биохимические и цитологические исследования бронхоальвеолярных смывов и фазность гуморального иммунного ответа у молодняка крупного рогатого скота при бронхопневмонии: автореф. дис. ... / Алла Викторовна Куликова ; Бурят.гос. с.-х. акад. им. В. Р. Филиппова. – Улан-Удэ, 2002. – 23 с.

69. Кусков, А. Н. Амфифильные полимеры N-винилпирролидона и наноразмерные лекарственные формы на их основе: дис. ... / Кусков Андрей

Николаевич ; ФГБОУ ВО Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева. – Москва, 2017. – 35 с.

70. Левина, Т. М. / Исследование влияния направленного транспорта антибактериальных препаратов на морфофункциональное состояние легких и эффективность лечения экспериментальной пневмонии: дис. ... / Левина Татьяна Михайловна; ГБОУ ВПО МГМСУ им А.И. Евдокимова Минздрава России Москва, 2013. – 22 с.

71. Лепарская, Н. Л. Липосомы, содержащие дексаметазон: получение, характеристика и использование в офтальмологии / Н. Л. Лепарская и др. // Вестник МИТХТ. – 2011. – Т. 6. №. 2. – С. 37-42.

72. Магомедов, М. З. Бронхопневмония телят, её патогенез, функциональная морфология и фармакотерапия композиционными пролонгированными препаратами: дис. ... / Магомедов Мустафа Закарьяевич ; ГНУ Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии. – Воронеж, 2007. – 282 с.

73. Магомедов, М. З. Морфологические изменения в органах дыхания у телят при бронхопневмонии / М. З. Магомедов, С. М. Сулейманов // Известия вузов. Северо – Кавказский регион. Естественные науки. Приложение. – 2006. – № 10. – С. 141-144.

74. Матусевич, Е. А. Метаболическая коррекция внутрипеченочного воспалительного ответа при экспериментальном распространенном гнойном перитоните / Е. А. Матусевич, В. А. Косинец // Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, № 2. – С. 38-45.

75. Мельянцева, Л.П. Антибактериальное действие липосом и возможность их применения для профилактики раневой инфекции : дис. ... / Мельянцева Лариса Петровна; Экспериментальная лаборатория медико-биологических проблем при Кемеровском медицинском институте. – Москва, 1992. – 155 с.

76. Методика определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий / Составители: Ю.Е. Шатохин, И.Н. Никитин,

П.А. Чулков, В.Ф. Воскобойник. М: МГАВМиБ им. К.И. Скрябина, 1997. – 36 с.

77. Микробиологический анализ возбудителей инфекционных заболеваний предстательной железы в Ставропольском крае у кобелей / В.А. Беляев, Е.В. Сафоновская, В.Н. Шахова, Л.Ф. Сыч, А.А. Дорохина // Вестник АПК Ставрополя. – 2014. №3 (15). – С. 91-95.

78. Минаева, О. В. Оптимизация метода направленного транспорта эритромицина и цефтриаксона при тяжелой внегоспитальной пневмонии :дис. ... / Минаева Ольга Владимировна ; ГОУВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П.Огарева». – Саранск, 2008. – 23 с.

79. Изучение стабильности ниосомальных форм офлоксацина при хранении / М. Е. Михайлова, Д. А. Ковалев, А. Н. Куличенко // Общие угрозы - совместные действия. Ответ государств БРИКС на вызовы опасных инфекционных болезней. Материалы международной конференции. – 2015. – С. 272-274.

80. Медведь Л. Н. Токсикологическая и гигиеническая характеристика современных пестицидов. – ЖВХО им. Менделеева, 1964. – Т. 9. – № 5. – С. 561-566.

81. Моделирование внутриглазного инфекционного процесса / В.Н. Шахова, В.А. Беляев, Е. В. Сафоновская, В. В. Михайленко, А. А. Дорохина // Региональная научно – практическая конференция «Инновационные разработки молодых ученых юга России». – 2012. – С.177-180.

82. Моделирование перитонита в условиях эксперимента / В. П. Будашеев, Е. Г. Григорьев, Е. Н. Цыбиков, С. А. Лепехов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – 6 (58). – С. 143-147.

83. Мосягин, В. В. Влияние геля с липосомами с инкапсулированным оротатом калия на процессы регенерации кожи у животных / В. В. Мосягин, Г. Ф. Рыжкова // Ветеринария и кормление. – 2022. – № 1. – С. 33-36.

84. Мосягин, В. В. Спектрометрический анализ совместимости янтарной кислоты с йодиолом и метронидазолом, входящих в состав

ранозаживляющего липосомального геля для животных / В. В. Мосягин, А. Г. Беляев // *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. – 2023. – Т. 24. № 1. – С. 125-131.

85. Мосягин, В. В. Стимуляция иммунной системы липосомами с оротатом калия (обзор) / В. В. Мосягин // *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. – 2023. – Т. 24. № 4. – С. 517-526.

86. Нанолипосомальный гентамицин и его применение для лечения мелиоидоза / К. А. Ротов, С. Н. Тихонов, Е. А. Снатенков, В. В. Алексеев, В. А. Антонов, В. В. Алексеева, С. С. Савченко, В.Я. Курилов // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2009. – 4 (32). – С. 110-113.

87. Наноносители лекарственна основе хитозана / Е. В. Свирщевская, Р. С. Гриневич, П. Д. Решетов, В. П. Зубов, А. А. Зубарева, А. В. Ильина, В. П. Варламов // *Биотехносфера*. – 2012. – № 1 (19). – С. 13-20.

88. Наноразмерные системы доставки лекарственных веществ /К.В. Алексеев, Р.Н. Аляутдин, Е.В. Блынская, Б.Т. Квинх // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2009. – Т. XVI, № 2. – С. 17-20.

89. Направленный транспорт лекарственных препаратов в липидоподобных наноконтейнерах и внеклеточных везикулах / А. В. Соколов, Н. Н. Костин, Л. А. Овчинникова, Я. А. Ломакин, А. А. Кудряева // *ACTA NATURAE*. – Т. 11, № 2 (41). – 2019. – С. 28-41.

90. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы / А.Г. Ивонин, Е.В. Пименов, В.А. Оборин, Д.А. Девришов, С.Н. Копылов // *Известия Коми научного центра УрО РАН*. – Сыктывкар, 2012. – Выпуск 1(9). –С. 46-55.

91. Направленный транспорт лекарственных средств: от идеи до внедрения: учебно-методическое пособие / И.И. Кулакова [и др.]; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань: ОТС и ОП, 2018. –104 с.

92. Нельянцева, Л. П. Антибактериальное действие липосом и возможность их применения для профилактики раневой инфекции: дис. ... /

Нельянцева Лариса Петровна; Министерство здравоохранения РСФСР
Экспериментальная лаборатория медико-биологических проблем при
Кемеровском медицинском институте. – Москва, 1992. – 164 с.

93. Нгуен, Х. К. Создание наноструктурных систем для транспорта лекарственных препаратов на основе смеси тритерпеноидов бересты : дис. ... / Нгуен Хонг Куанг ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова». – Москва, 2015. – 26 с.

94. Никулин, В. С. Эффективность терапевтического применения переносного автономного устройства генерации озона при лечении бронхопневмонии у животных : дис. ... / Никулин Владимир Сергеевич; ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет». – Ставрополь, 2021. – 145 с.

95. Ниосомы как средство направленного транспорта антибактериальных препаратов / В.Н. Шахова, В.А. Беляев, Е.С. Кастарнова, А.А. Каниболоцкая // Актуальные вопросы патологии, морфологии и терапии животных материалы 19-й Международной научно-методической конференции по патологической анатомии животных. – 2018. – С. 161-164.

96. Обзор методов определения размеров и морфологии везикул ниосомальной дисперсии / Е. И. Дискаева, О. В. Вечера, Е. Н. Дискаева, И. А. Базикова, К. С. Эльбекьяна // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. – 2020. – Т. 20. № 3. – С. 377-381.

97. Обоснование применения микро- и нанокapsулированных форм лекарственных препаратов в ветеринарии / В. А. Беляев, Д. А. Ковалев, С. В. Писаренко, В. Н. Шахова, А. А. Каниболоцкая и другие // V Международная конференция «Инновационные разработки молодых ученых – развитию агропромышленного комплекса». Сборник научных трудов. ФГБНУ ВНИИОК, Ставрополь, 2016. – Т. 1. – вып.8. – С. 265-268.

98. Определение чувствительности *Staphylococcus aureus* к аптечной и ниосомальной формам офлоксацина / Е. В. Светлакова, В.Н. Шахова, Д. А. Ковалев, А.М. Жиров //Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации. Пенза. – 2020. – С. 48-50.

99. Опыт применения альбумина в комплексном лечении урогенитальных инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами: случай из практики / Т. И. Литвинова, А. В. Праворов, В. С. Лучко, Ю. В. Петельский, С. В. Анацко // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2017. – № 6 (58). – С. 46-47.

100. Особенности патологического процесса, обусловленного полирезистентными штаммами стафилококков / М.Е. Абдалкин, А.Е. Билёв, А.В. Жестков, Н.А. Билёва // Медицинский Вестник Башкортостана. – 2009. – Т. 4. № 2. – С. 33-35.

101. Осянина, М. Н. Фармако-токсикологические свойства и эффективность применения препарата азитронит при болезнях органов дыхания у телят : автореф. дис. ... / Осянина Марина Николаевна ; ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств». – Москва, 2015. – 25 с.

102. Остякова, М. Е. Белок и его фракции у телят при бронхопневмонии / М. Е. Остякова, В. К. Черкашина, Н. С. Чехарь // Дальневосточный ГАУ Аграрный вестник Урала. – №7 (86). – 2011. – С. 20-21.

103. Оценка острой токсичности липосомального гентамицина сульфата / К. А. Ротов, А. А. Мещеряков, Е.А. Снатенков, А.А. Замарин, Н.А. Симакова, А.И. Перепёлкин // Успехи современного естествознания. – 2003. – № 7. – С. 120-121.

104. Оценка применимости фотометрического метода для определения размера везикул ниосомальной дисперсии / Е. И. Дискаева, И.

А. Базиков, О. В. Вечер, В. П. Тимченко, М. А. Селимов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13. № 1.1. – С. 108-110.

105. Оценка размеров и стабильности везикул кремнийорганической природы, используемых для трансдермальной доставки активных субстанций / И. А. Базиков, В. А. Аксененко, Э. М. Хатков, А. Л. Гукасян, З. А. Сеираниду // Медицинский вестник Северного Кавказа. – № 1. – 2012. – С. 81-82.

106. Патент № 2287986 Российская Федерация, МПК А61К 31/095, А61К 39/42, А61К 39/395, А61К 39/12, А61К 39/155, А61К 39/265, А61К 39/295, А61К 38/36, А61Р 31/12. Способ профилактики респираторных болезней телят : № 2005121582/13 заявл. 08/07/2005 ; опубл. 27/11/2006 / А. Г. Шахов, М. И. Рецкий, А. И. Золотарёв, В. И. Беляев, Ю. Н. Бригадиров, Ю. Н. Масьянов, С. И. Першина, Н. Н. Каверин ; заявитель и патентообладатель ГНУ ВНИВИПФиТ. – Бюл. № 33.

107. Патент № 2364407 Российская Федерация, МПК А61К 36/00, А61К 39/155, А61К 39/265. Способ лечения респираторных болезней телят : № 2008117956/13 заявл. 04/05/2008 ; опубл. 20/08/2009 / Е. П. Сисягина, Г. Р. Реджепова, П. Н. Сисягин, З. Я. Косорлукова, И. В. Убитина, Ю. Б. Юлдашев, Г. В. Зоткин, О. Л. Куликова, Д. А. Мамлеева, В. Н. Скира; заявитель и патентообладатель Государственное научное учреждение Научно-исследовательский ветеринарный Институт Нечерноземной зоны РФ Российской Академии сельскохозяйственных наук. – Бюл. № 23.

108. Патент № 2441650 Российская Федерация, МПК А61К 31/00. Способ лечения бронхопневмонии у телят : № 2010151736/15 заявл. 16/12/2010 ; опубл. 10/02/2012/ М. И. Рецкий, А. Г. Шахов, А. Е. Черницкий, А. И. Золотарёв, С. В. Шабунин, Т. Г. Ермолова ; заявитель и патентообладатель ГНУВНИВИПФиТ Россельхозакадемии. – Бюл. № 4.

109. Патент №2583135 Российская Федерация, МПКА61К 31/538, А61К 47/34, В82В 3/00. Способ получения ниосомальной формы офлоксацина : № 2014152374/15 : заявл. 23/12/2014; опубл. 10/05/16 / Д. А.

Ковалев, А. Н. Куличенко, М. Е. Михайлова, С. В. Писаренко, Л. В. Ляпустина; заявитель и патентообладатель ФКУЗ Ставропольский противочумный институт. – Бюл. № 13. – 7 с.

110. Патент № 2667467 Российская Федерация, МПК А61К 9/127, А61К 31/573, А61Р 11/00. Липосомальный препарат дексаметазона в гипертоническом растворе хлорида натрия и способ лечения острого повреждения легких на его основе : № 2017117200 : завл. 17/05/2017 ; опубл. 19.09.2018 /О. А. Куликов, В. П. Агеев, Н. А. Пятаев, В. И. Инчина; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва". –Бюл. № 26.

111. Патент № 2670091 Российская Федерация, МПК А61К 9/51, А61К 47/00, В82В 1/00. Способ доставки наночастиц, предназначенных для транспортировки лекарственных веществ, в головной мозг млекопитающих через гематоэнцефалический барьер : № 2017133650 : заявл. 27/09/2017 ; опубл. 18/10/2018 / А. В. Жукоцкий, Н. Н. Филатов, С. И. Савашинский, Н. И. Якубова, Б. А. Пуртов, М. К. Евстигнеева, О. В. Осокина, О. А. Каткова-Жукоцкая; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова" ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова. – Бюл. № 29.

112. Патент № 2687493 Российская Федерация, МПК G01N 30/02, G01N 30/10, G01N 30/26, G01N 30/50, G01N 30/74, C07D 501/06, C07D 501/24, C07D 417/12. Способ определения цефотаксима методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии : № 2018135531: заявл. 08/10/2018 ; опубл. 14/05/2019 / А.М. Жиров, Д. А. Ковалев, Д. В. Ульшина, С. В. Писаренко, О. В. Бобрышева, А. Н. Куличенко, В. Н. Шахова, В. А. Беляев, Е. С. Кастарнова, И. В. Кузнецова, Ю. В. Сирица; заявитель и патентообладатель Федеральное казённое учреждение здравоохранения

"Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Бюл. № 14. – 8 с.

113. Патент №2687496 Российская Федерация, МПК А61К 31/429, А61К 47/34. Способ получения нисомальной формы цефотаксима : № 2018135530: заявл. 08.10.2018; опубл. 14.05.2019 / Д. А. Ковалев, А.М. Жиров, Д. В. Ульшина, С. В. Писаренко, О. В. Бобрышева, А. Н. Куличенко, В. Н. Шахова, В. А. Беляев, Е. С. Кастарнова, А.А. Каниболоцкая, И. В. Кузнецова, Ю. В. Сирица; заявитель и патентообладатель ФКУЗ "Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Бюл. № 14.

114. Патент №2723745 Российская Федерация, МПК G09В 23/28. Способ моделирования интраперитонеального стафилококкового инфекционного процесса : № 2019137653 : заявл. 21.11.2019; опубл. 17.06.2020 / В. Н. Шахова, В. А. Беляев, Е. В. Светлакова, Е. С. Кастарнова, Д. А. Зинченко ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО "Ставропольский государственный аграрный университет". – Бюл. № 17.

115. Патент №2725136 Российская Федерация, МПК G09В 23/28, C12Q 1/02. Способ моделирования внутрибрюшинного синегнойного инфекционного процесса : № 2019137642 заявл. 21/11/2019; опубл. 30/06/2020 /В.Н. Шахова, В.А. Беляев, Е.В. Светлакова, Е.С. Кастарнова, Д.А. Зинченко ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Ставропольский государственный аграрный университет". – Бюл. № 19.

116. Патент № 2737893 Российская Федерация, МПКА61К 9/10, А61К 9/50, А61К 31/00, А61К 38/13, А61К 47/06, А61К 49/00. Пэгилированная липидная наночастица с биоактивным липофильным соединением : №2018108203: заявл. 12/09/2019; опубл. 04/12/2020 / Б.В. Гайар, П.Яп, Я. Рип; заявитель и патентообладатель Айсью Медсинз. –Бюл. № 26.

117. Патент №2749374 Российская Федерация, МПКА61К 31/538, А61Р 31/04, А61К 9/08. Способ лечения интраперитонеального стафилококкового инфекционного процесса ниосомальным офлоксацином : № 2020135763 : заявл. 29/10/2020 ; опубл. 09/06/2021 / В. Н. Шахова, В.А.Беляев, Е.С.Кастарнова, Д.А.Зинченко, Е.В.Светлакова, Д.А.Ковалев, А.М. Жиров; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный аграрный университет". – Бюл. № 16.

118. Патент № 2754849 Российская Федерация, МПК С07С 233/00, В82В 3/00, В82У 40/00. Способ фракционирования ниосом : № 2020125052 : заявл. 20/07/2020 ; опубл. 08/09/2021 / Д. А. Ковалев, А. М. Жиров, С. В. Писаренко, А. Н. Куличенко, В. Н. Шахова, В. А. Беляев, Е. С. Кастарнова ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет». – Бюл. № 25.

119. Патент № 2754850 Российская Федерация, МПК А61К 31/429, А61К 47/34, А61К 9/127. Способ определения скорости высвобождения инкапсулированного в ниосомы цефотаксима *in vitro* : № 2020125053 : заявл. 20/07/2020 ; опубл. 08/09/2021 / Д. А. Ковалев, А. М. Жиров, С. В. Писаренко, А. Н. Куличенко, В. Н. Шахова, В. А. Беляев, Е. С. Кастарнова; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет». – Бюл. № 25.

120. Патент № 2786839 Российская Федерация, МПК G01N30/74, G01N30/50, G01N30/26, G01N30/10, G01N30/02. Способ определения аминокликозидных антибиотиков методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии : № 2022129592 : заявл. 15/11/2022 ; опубл. 26/12/2022 / В. Н. Шахова, В. А. Беляев, Е. В. Светлакова, О. И. Севостьянова, А. М. Жиров, Д. А. Ковалев; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет». – Бюл. № 36.

121. Патент № 2804102 Российская Федерация, МПК C12Q 1/18, G01N 33/48. Способ определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам при лечении гнойно-воспалительных заболеваний животных : № 2022129594 : заявл. 15/11/2022 ; опубл. 26/09/2023 / В. Н. Шахова, Е. В. Светлакова, В. А. Беляев, О. И. Севостьянова, А. А. Усольцева, М. В. Говорова ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет». – Бюл. № 27.

122. Патент № 2805933 Российская Федерация, МПК A61K9/133, A61K 31/7036, A61K 47/14, A61K 47/24, A61K 47/26, A61K 47/28. Способ получения ниосомальной формы гентамицина : № 2023102855 : заявл. 09/02/2023 ; опубл. 24/10/2023 / В. Н. Шахова, В. А. Беляев, О. И. Севостьянова, Е. В. Светлакова, А. М. Жиров, Д. А. Ковалев ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет». – Бюл. №30.

123. Пато- и морфогенез синдрома эндогенной интоксикации при экспериментальном перитоните / Н.А. Кирьянов, Г.С. Иванова, Е.Л. Баженов, В.В. Митрюков// Медицинский вестник Башкортостана. –2014. – Том 9, № 5. –С. 24-26.

124. Перспективы применения нанотехнологий в лечении бактериальных инфекций (обзор литературы) / М.Б. Паценко, В.Ю. Балабаньян, С.Э. Гельперина // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. – 2018. – N 1. – С. 131-140.

125. Получение липосомальных форм модифицированных пиримидиновых нуклеозидов и изучение их антибактериальных свойств / И. Л. Карпенко, Г. М. Сорокоумова, И. Г. Сумарукова, С. К. Гайдукевич, М. А. Зарецкая, О. В. Ефременкова, Л. А. Александрова // Антибиотики и Химиотерапия. – 2016. – № 61; 11—12. – С. 9-15.

126. Потапенков, К. В. Новые нанокompозитные мембранные везикулы и их активация внешними физическими воздействиями :автореф. дис. ... /Потапенков Кирилл Васильевич ; федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова». – Москва, 2020. – 25 с.

127. Приказ от 12 августа 1977 г. № 755 Министерство Здравоохранения СССР «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных». - 5 с.

128. Приказ Минсельхоза России от 06.03.2018 N 101 (ред. от 05.06.2020) «Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения» (Зарегистрировано в Минюсте России 05.06.2018 N 51296).

129. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

130. Применение нанотехнологий для разработки новых лекарственных форм антибактериальных средств в борьбе с устойчивостью к полирезистентным штаммам микроорганизмов / Шахова В.Н., Беляев В.А., Светлакова Е.В., Кастарнова Е.С., Говорова М.В. // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2023. – № 7. – С. 129-134.

131. Проницаемость гематофтальмического барьера в норме и при патологии препаратами группы аминогликозидов / В.Н. Шахова, В.А. Беляев, Е. В. Сафоновская, А. А. Дорохина // Региональная научно – практическая конференция «Инновационные разработки молодых ученых юга России». – 2012. – С.180-182.

132. Пруцаков, С. В. Совершенствование специфической профилактики и лечения респираторных болезней телят :автореф. дис. ... /

Пруцаков Сергей Владимирович ; Ставропольская Государственная Сельскохозяйственная академия. – Ставрополь, 2000. – 23 с.

133. Пятаев, Н. А. Направленный транспорт антибактериальных препаратов в интенсивной терапии пневмонии: дис. ... / Пятаев Николай Анатольевич ; Морд. гос. ун-т им. Н.П. Огарева. – Саранск, 2007. – 304 с.

134. Разработка и обоснование применения ниосомальных форм антибактериальных препаратов / В.А. Беляев, В.Н. Шахова, Д.А. Ковалев, С.В. Писаренко, А.А. Каниболоцкая, П.К. Таралова // Актуальные проблемы современной ветеринарной науки и практики материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института. ФГБНУ «Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт»; ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный аграрный университет». 2016. – С. 9-12.

135. Разработка липосомальных форм лекарственных препаратов: методы оценки и показатели качества / Е. В. Мельникова, Д. В. Горячев, А. А. Чапленко, М. А. Водякова, А. Р. Сайфутдинова, В. А. Меркулов // Вестник РГМУ. – 2018. – № 6. – С. 35-42.

136. Разработка систем доставки лекарственных средств с применением микро- и наночастиц / А. В. Соснов, Р. В. Иванов, К. В. Балакин, Д. Л. Шоболов, Ю. А. Федотов, Ю. М. Калмыков // Качественная клиническая практика. – 2008. – №2. – С. 4-12.

137. Разработка способа лечения пациентов с ожогами, инфицированными полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами / Ворошилова Т.М., Родионов Г.Г., Филиппова Ю.Н., Афиногенова А.Г. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2015. – № 1. – С. 71-77.

138. Распределение антибактериальных липосомальных препаратов в организме экспериментальных животных в зависимости от состава мембран наноконтейнеров / Д. В. Ефременко, В. И. Ефременко, И. В. Кузнецова, Т. В.

Таран, А. А. Ефременко, О. И. Коготкова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8. № 4. – с. 5-9.

139. Респираторные заболевания молодняка крупного рогатого скота / Т. С. Ермилова, М. А. Самбурова, О. В. Кашарная, Э. А. О. Салимзаде // Ветеринария Сегодня. – 2022. – № 11 (3). – С. 203–209.

140. Романова, Л. В. Биохимические и цитохимические критерии в оценке эффективности использования липосомальных лекарственных препаратов при острой экспериментальной печеночной недостаточности, вызванной воздействием четыреххлористого углерода: дис. ... / Романова Людмила Викторовна; Министерство здравоохранения и социального развития РФ Ставропольская государственная медицинская академия Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. – Ставрополь, 2009. – 138 с.

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

142. Синегнойная инфекция у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких и проблемы ее вакцинопрофилактики / Д. А. Благовидов, О. И. Симонова, М. П. Костинов, И. Е. Смирнов // Российский педиатрический журнал. – 2015. – № 6. – С. 54-60.

143. Слинько, В. В. Динамика морфофункциональных показателей и разработка оперативного лечения при перитоните у мелких домашних животных: автореф. дис. ... / Слинько Вадим Владимирович ; ФГОУ ВПО «Ставропольский государственный аграрный университет». – Ставрополь, 2006. – 24 с.

144. Соколов И. Л. Исследование *in vitro* и *in vivo* поведения гибридных наноструктур с положительной магнитной восприимчивостью для биоимиджинга и адресной доставки лекарственных средств : автореф. дис. ... / Соколов Илья Леонидович ; Федеральное государственное

автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)». – Москва, 2019. – 24 с.

145. Сравнительное изучение биодоступности и фармакокинетики офлоксацина в свободной и ниосомальной формах в эксперименте на белых мышцах при введении per os / Д. А. Ковалев, М. А. Ашихмина, О. В. Бобрышева, Ю. Н. Нечаева, Л. В. Ляпустина // Актуальные вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия в причерноморском регионе. – 2013. – С. 78-81.

146. Сравнительное изучение острой токсичности свободной и ниосомальной форм офлоксацина в эксперименте на биопробных животных / Михайлова М.Е., Ковалев Д.А., Пономаренко Д.Г., Куличенко А.Н. // Гигиена, экология и риски здоровью в условиях современного производства. Материалы V межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов. – 2015. – С. 97-100.

147. Сравнительное изучение фармакокинетики офлоксацина в свободной и ниосомальной форме в эксперименте на белых мышцах при введении per os / А. Н. Куличенко, М. Е. Михайлова, Д. А. Ковалев, С. В. Писаренко, Ю. В. Сирица, Л. В. Ляпустина / Вестник РАМН. – 2014. – № 1-2. – С. 80-84.

148. Стандартизация методики определения размеров частиц в ниосомальных препаратах / Д.А. Ковалев, А.М. Жиров, В.Н. Шахова, В.А. Беляев, Е.С. Кастарнова // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. –2019. – № 1. – С. 146-148.

149. Степанов, В. А. Наноразмерные формы лекарственных соединений (обзор) / В. А. Степанов, Е. В. Назарова, Г. В. Назаров, Н. Н. Каркищенко, С. Е. Галан, М. М. Мурадов // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – № 3. – С. 41-48.

150. Таран, Т. В. Биотехнология получения лекарственных и иммуногенных липосомальных композиций, используемых в лечении

экспериментальных особо опасных инфекций и получении сырья для производства медицинских иммунобиологических препаратов : автореф. дис. ... / Таран Татьяна Викторовна ; Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. – Ставрополь, 2004. – 37 с.

151. Технология «Nanozyme» в Московском университете. Достижения и перспективы развития / Е.А. Зайцева, Ю.И. Головин, О.А. Кост, И.И. Никольская, К.Ю. Власова, Л.Ю. Филатова, А.Б. Белова, Е.Н. Ефременко, И.В. Лягин, А.Д. Алексахин, Н.В. Нуколова, А.Г. Мажуга, А.В. Кабанов, Н.Л. Клячко // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. – 2016. – Т. 57. № 4. – С. 211-226.

152. Толчева, Е. В. Липосомы как транспортное средство для доставки биологически активных молекул / Е. В. Толчева, Н. А. Оборотова // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т.5. №1. – С. 54-61.

153. Третьякова, Д. С. Взаимодействия противоопухолевых липосом, несущих липофильные пролекарства в бислое, с компонентами плазмы крови: автореф. дис. ... / Третьякова Дарья Сергеевна ; Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук. – Москва, 2020. – 24 с.

154. Устройства и системы доставки антибактериальных препаратов в терапии дыхательных путей / В. А. Беляев, В. Н. Шахова, О. Э. Французов, Н. А. Гвоздецкий, Е. С. Кастарнова // Вестник АПК Ставрополя. – 2022. – № 1(45). – С. 9-14.

155. Фармакокинетика ципрофлоксацина при индуцированной патологии глаз / В.Н. Шахова, В.А. Беляев, В.А. Оробец, А.А. Каниболоцкая, Л.Ф. Сыч // Вестник АПК Ставрополя. – 2015. – №4. – С. 124-129.

156. Фастова, И. А. Пути поражения легких при экспериментальном перитоните / И.А. Фастова // Электронный сборник научных трудов "Здоровье и образование в XXI Веке". Материалы X международного

конгресса «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН. – Москва. – 2009. – №3, Т.11. – С. 140-141.

157. Фастова, И. А. Синдром острого повреждения легких при экспериментальном перитоните / И. А. Фастова, Е. И. Губанова// Вестник новых медицинских технологий // 2012 – Т. XIX, № 2 – С. 114 -117.

158. Фастова, И. А. Факторы, влияющие на развитие полиорганной недостаточности и увеличения риска летальных исходов при перитоните / И. А. Фастова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011 – Т. XVIII, № 2. – С. 80–83.

159. Ферментативная активность печени экспериментальных животных при введении липосомального цефазолина / С. Н. Тихонов, К. А. Ротов, В. В. Алексеев, Е. А. Снатенков, Н. П. Храпова // Вестник ВолГМУ. – Выпуск 3 (31). – 2009. – С. 57-59.

160. Фокин, В.К. Иммунный и гематобиохимический статусы, их коррекция при комбинированной терапии бронхопневмонии телят: автореф. дис. ... / Фокин Владимир Константинович ; ФГБОУ ВПО Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия. – Саранск, 2012. – 24 с.

161. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.

162. Характеристика и оценка стабильности липосомальных препаратов / М. В. Дмитриева, Т. А. Тимофеева, Н. А. Оборотова, И. И. Краснюк, О. И. Степанова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – № (3). – С. 36-44.

163. Хатков, Э. М. Микробиоценоз кожи при лечении акнениосомальным антимикробным гелем: дис. ... Хатков Эдуард Магометович ; Министерство здравоохранения Российской Федерации ГОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет». – Ставрополь, 2014. – 142 с.

164. Хашем, А. Создание и биофармацевтические исследования липосомальной лекарственной формы производного индолокарбазола : дис. ... / Хашем Али ; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. – Москва, 2019. – 139 с.

165. Хералова, Н. И. Влияние антимикробного нносомального геля на микроорганизмы при лечении инфицированного ожога роговицы: дис. ... / Хералова Наталья Ивановна ; Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Ставрополь, 2021. – 120 с.

166. Ходакова, Н. Г. Оценка резистентности к метициллину клинических штаммов стафилококков / Н. Г. Ходакова, Г. М. Шуб, И. Г. Швиденко // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 4. № 2. – С. 56-60.

167. Чеботарь, И. В. Механизмы резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам и их регуляция / И. В.Чеботарь, Ю. А. Бочарова, Н. А. Маянский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Том 19. №4. – С. 308-319.

168. Чегодарь, Д. В. Эффекты наночастиц серебра при экспериментальном перитоните / Д. В. Чегодарь, А. В. Кубышкин, В. В. Панасенко // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – том 14, № 2. –С. 67–74.

169. Черницкий, А. Е. Патофизиологическое обоснование методов неинвазивной диагностики, прогнозирования развития и исхода респираторных заболеваний у телят в неонатальный период : дис. ... / Черницкий Антон Евгеньевич ; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии». – Ставрополь, 2020. – 349 с.

170. Честнова, Т. В. Эффективность диметилсульфоксида на биопленкообразование штаммами *Staphylococcus aureus*, как показатель восстановительных реакций при гнойно-воспалительных процессах / Т. В. Честнова, П. Г. Гладких, А. С. Короткова // Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал. – 2017. – № 3. – 4 с.

171. Чувствительность к антибактериальным препаратам патогенных стафилококков и стрептококков, выделенных от больных собак / Светлакова Е.В., Шахова В.Н., Беляев В.А., Ожередова Н.А. // Вестник АПК Ставрополя. – 2022. – № 4 (48). – С.9-15.

172. Шантыз, А. Х. Хроническая токсичность кормовой добавки Абиотоник / А. Х. Шантыз, Е. Ю. Марченко // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2020. – № 161. – С. 52-60.

173. Шахова, В. Н. Инновационные технологии в фармации: липосомальные формы лекарственных препаратов / В. Н. Шахова, К. Гулян // Инновационные технологии в сельском хозяйстве, ветеринарии и пищевой промышленности. – ФГБОУ ВО СтГАУ. – 2022. – С. 249-252.

174. Шахова, В. Н. Проницаемость гематоэнцефалического барьера для антибактериальных препаратов / В. Н. Шахова, Е.В. Пашкова // Материалы V-го Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии». – СПб., 2019. – С. 149-151.

175. Шахова, В. Н. Стратегии включения лекарств в носители на основе наночастиц / В. Н. Шахова // Перспективные разработки молодых ученых в области ветеринарии, производства и переработки сельскохозяйственной продукции : сборник статей ; Ставропольский гос. аграрный ун-т. – Ставрополь, 2023. – С. 239-243.

176. Шахова, В. Н. Регуляция фармакокинетики химиотерапевтических препаратов в органе зрения кролика: автореф. дис. ...

Шахова Валерия Николаевна ; ФГБОУ ВПО «Ставропольский государственный аграрный университет». – Краснодар, 2012. – 23 с.

177. Шахова, В. Н. Регуляция фармакокинетики химиотерапевтических препаратов в органе зрения кролика: дис. ... Шахова Валерия Николаевна ; ФГБОУ ВПО «Ставропольский государственный аграрный университет». – Краснодар, 2012. – 154 с.

178. Шахова, В. Н. Селективные изменения поступления лекарственных веществ в ткани глаза через гематофтальмический барьер / В.Н. Шахова // Вестник АПК Ставрополя. – 2018. – №3. – С. 27-29.

179. Шахова, В. Н. Современные методы определения антибактериальных препаратов в продукции животноводства / В.Н. Шахова // Зоотехническая наука в условиях современных вызовов. Сборник трудов II научно-практической конференции с международным участием. – 2020. – С. 119-122.

180. Шахова, В. Н. Структурные особенности ниосомальных везикул / В.Н. Шахова // Сельскохозяйственный журнал. – 2020. – №5 (13). – С. 88-93.

181. Шоуа, И. Б. Разработка липосомальных лекарственных форм для увеличения доставки химиопрепаратов и возможности преодоления множественной лекарственной резистентности: дис. ... /Шоуа Илона Беслановна ; ГУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН. – Москва, 2005. – 28 с.

182. Шульгина, Т.А. Изучение антимикробных свойств дисперсных систем на основе наночастиц серебра и меди и обоснование перспектив их использования : дис. ... Шульгина Татьяна Андреевна ; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Саратов, 2015. – 117 с.

183. Экспериментальное исследование антибактериальной активности наночастиц серебра на модели перитонита и менингоэнцефалита *in vivo* / Е.И. Савин, Т.И. Субботина, А.А. Хадарцев, П.А. Хренов, Т.В. Честнова,

Ю.П. Бузулуков, А.Н. Анциферова // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. – 2014 – N 1. – 6 с.

184. Экспериментальное исследование фармакокинетики рифабутина в липосомальной форме / М. В. Карлина, В. М. Косман, О. Н. Пожарицкая, А. Н. Шиков, М. Н. Макарова, В. Г. Макаров, В. Ю. Балабаньян // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2013. - № 2. – С. 37-41.

185. Эффективность липосомального гентамицина сульфата при синегнойной инфекции / К. А. Ротов, Е. А. Снатенков, Н. П. Храпова, В. В. Алексеев, Л. В. Ломова, А. А. Замарин, Н. Г. Плеханова // Проблемы особо опасных инфекций. – 2005. - № 89. – С. 68-69.

186. Эффективность применения липосомальных форм антибиотиков при лечении некоторых инфекционных заболеваний в эксперименте / Г. К. Исмаилова, Е. Б. Жилченко, Д. В. Ефременко, Т. В. Головченко, О. В. Малецкая, А. В. Одинец, Г. М. Кремнева, Л. В. Романова // Вестник ВолГМУ. – 2007. - № 1. – С. 69-72.

187. Юсифов, З. А. Динамика развития структуры направленного транспорта антибиотиков / З. А. Юсифов // Медицина и экология. – 2017. – №2. – С. 8-18.

188. Ященко, А. М. Наноструктурированные многофункциональные системы для доставки и детектирования биологически активных веществ: дис. ... / Ященко Алексей Михайлович ; ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г.Чернышевского». – Саратов, 2016. – 275 с.

189. Abdelbary, G. Niosome-Encapsulated Gentamicin for Ophthalmic Controlled Delivery / Ghada Abdelbary, Nashwa El-Gendy // AAPS PharmSciTech. – 2008. – 9 (3). – P. 740-747.

190. A Brief Review On Niosomes / Siddharth C. Jain, D. V. Gowda, N. Vishal Gupta, P.K. Kulkarni // Journal of Pharmacy Research. – 2017. – Vol. 11(5). – P.450-458.

191. Absorption of ciprofloxacin and norfloxacin when administered as niosome-encapsulated inclusion complexes / S.A. D'Souza, J. Ray, S. Pandey, N. Udupa // *J Pharm Pharmacol.* – 1997. – Vol. 49(2). – P.145-149. doi: 10.1111/j.2042-7158.1997.tb06769.x.

192. A comprehensive review on niosomes a novel drug delivery system / Chakraborty et al. // *J Adv Pharm Res Biosci.* – 2014. – Vol. 2(5). – P.117–121.

193. A state-of-the-art review on the recent advances of niosomes as a targeted drug delivery system / S. Yasamineh, P. Yasamineh, H. G. Kalajahi, O. Gholizadeh, Z. Yekanipour, H. Afkhami, M. Eslami, A. H. Kheirkhah, M. Taghizadeh, Y. Yazdani // *International Journal of Pharmaceutics.* – 2022. – 25, no. 624, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121878>

194. Alginate/pectin dressing with niosomal mangosteen extract for enhanced wound healing: evaluating skin irritation by structure-activity relationship / P. Pooprommin, C. Manaspon, A. Dwivedi, A. Mazumder, S. Sangkaew, S. Wanmasae, J. Tangpong, T. Ongtanasup, K. Eawsakul // *Heliyon.* – 2022. – 8, no. 12, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12032>.

195. Alhazza, H. J. Cefotaxime eluting niosomes as a novel approach to potentiate the antibacterial activity / H. J. Alhazza, M. S. Al-Lami, Z. AlShaheen // *Journal of Pharmaceutical Negative Results.* – 2022. –13, no. 4. – P. 632–640.

196. Allam, A. Vancomycin-loaded niosomes integrated within pH-sensitive in-situ forming gel for treatment of ocular infections while minimizing drug irritation / A. Allam, M. A. El-Mokhtar, M. Elsabahy // *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* – 2019. – 71, no. 8. – P. 1209–1221.

197. Allen, T. M. Liposomal drug formulations: Rationale for development and what we can expect for the future / T. M. Allen // *Drugs* – 1998. – (56). – P. 747–756.

198. A minimal physiologically based pharmacokinetic model that predicts anti-PEG IgG-mediated clearance of PEGylated drugs in human and mouse / M. D. McSweeney, T. Wessler, L. S. L. Price, E. C. Ciociola, L. B. Herity, J. A.

Piscitelli, W. C. Zamboni, M. G. Forest, Y. Cao, S. K. Lai // *J Control Release Offic J Control Release Soc.* – 2018. – 284. – P. 171–178.

199. A new approach for the evaluation of niosomes as effective transdermal drug delivery systems / R. Muzzalupo, L. Tavano, R. Cassano, S. Trombino, T. Ferrarelli, N. Picci // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 2011. – 79. – P. 28–35.

200. An approach for design and characterization of niosomes for chlorpheniramine maleate / K. V. R. Reddy, S. T. P. Vaishnavi, K. Sravani, B. V. Reddy // *World J of Pharmaceutical Res.* – 2014. – 3(4). – P.1074–1081.

201. Ankamwar, B. Size and shape effect on biomedical applications of nanomaterials / B. Ankamwar // *InTech eBooks.* – 2012. <https://doi.org/10.5772/46121>.

202. Antimicrobial properties of chitosan and mode of action: a state of the art review / M. Kong, X. G. Chen, K. Xing, H. J. Park // *International Journal of Food Microbiology.* – 2010. – 144, no. 1. – P. 51–63.

203. Application of ensemble machine learning approach to assess the factors affecting size and polydispersity index of liposomal nanoparticles / B. Hoseini, M. R. Jaafari, A. Golabpour et al. // *Sci Rep* 13. – 2023. – P. 18012.

204. A review of in vitro – in vivo investigations on dendrimers: the novel nanoscopic drug carriers / U. Gupta, H. B. Agashe, A. Asthana, N. K. Jain // *Nanomedicine.* – 2006. – V. 2. – № 2. – P. 66–73.

205. A systemic review on development of mesoporous nanoparticles as a vehicle for transdermal drug delivery / Kolimi P, Narala S, Youssef AAA, Nyavanandi D, Dudhipala N // *Nanotheranostics* 7(1). - 2023. - P. 70–89.

206. A novel drug delivery system: niosomes review / L. Ashutosh, S. Rawat, S. Sarka, S. A. Bhai, M. Yadav, Vandana // *Journal of Drug Delivery & Therapeutics.* – 2012. – 2(5). – P. 129–135.

207. Allen, T. M. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications / T. M. Allen, P. R. Cullis // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2013. – 65. – P. 36–48.

208. A review on nanosystems as an effective approach against infections of *Staphylococcus aureus* / K. Zhou, C. Li, D. Chen, Y. Pan, Y. Tao, W. Qu, Z. Liu, X. Wang, S. Xie // *International Journal of Nanomedicine*. – 2018. – 13. – P. 7333–7347.
209. Azeem, A. Niosomes in sustained and targeted drug delivery: some recent advances / Adnan Azeem, Md. Khalid Anwer, Sushama Talegaonkar // *Journal of Drug Targeting*. – 2009. – Vol. 17, Iss. 9. – P. 671-689.
210. A Study of Extracellular Vesicles Isolated from Blood Plasma Conducted by Low-Voltage Scanning Electron Microscopy / K. A. Kondratova, T. A. Petrovaa, V. Yu. Mikhailovskiic, A. N. Ivanovad, A. A. Kostareva, A. V. Fedorov // *Cell and Tissue Biology*. – 2017. – Vol. 11, No. 3. – P. 181–190.
211. Bagheri, A. Niosomal Drug Delivery Systems: Formulation, Preparation and Applications / A. Bagheri, B. S. Chu, H. Yaakob // *World Applied Sci J*. – 2014. – 32 (8). – P. 1671–1685.
212. Bandyopadhyay, P. Fatty alcohols or fatty acids as niosomal hybrid carrier: effect on vesicle size, encapsulation efficiency and in vitro dye release / P. Bandyopadhyay, M. Johnson // *Colloids Surf B Biointerfaces*. – 2007. – 58. – P. 68–71.
213. Barry, B. W. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery / B. W. Barry // *Eur J Pharm Sci*. – 2001. – 14. – P. 101–114.
214. Barua, S. Challenges associated with penetration of nanoparticles across cell and tissue barriers: a review of current status and future prospects / S. Barua, S. Mitragotri // *Nano Today*. – 2014. – 9 (2). – P. 223–243.
215. Bayindir, Z. S. Paclitaxel-loaded niosomes for intravenous administration: pharmacokinetics and tissue distribution in rats / Z. S. Bayindir, Arzu Beşikci, Nilüfer Yüksel // *Turk J Med Sci*. – 2015. – Vol. 45. – P. 1403-1412.
216. Biodegradable Nanoparticle for Cornea Drug Delivery: Focus Review / M. Mobaraki, M. Soltani, S. Z. Harofte, E. L. Zoudani, R. Daliri, M. Aghamirsalim, K. Raahemifar // *Pharmaceutics*. – 2020. – Vol.12 (12). – P. 1232.

217. Biodegradable polymeric nanoparticles for drug delivery to solid tumors / A. Gagliardi, E. Giuliano, E. Venkateswararao, M. Fresta, S. Bulotta, V. Awasthi, D. Cosco // *Front Pharmacol.* – 2021
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.601626>
218. Biopharmaceutics classification system / H. Chavda, P. Cn, I. S. Anand // *Sys Rev Pharm.* – 2010. – 1. – P. 62–69.
219. Blanco, E. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery / E. Blanco, H. Shen, M. Ferrari // *Nat Biotechnol.* – 2015. – 33 (9). – P. 941–951.
220. Blazek-Welsh, A. I. Maltodextrin-based proniosomes / A. I. Blazek-Welsh, D. G. Rhodes // *AAPS PharmSci.* – 2001. – 3. – P. 1.
221. Boehm, A. L. Le R. Pharmaceutical applications of the zeta potential--use in characterization of colloidal drug carriers / A. L. Le Roy Boehm, H. Fessi // *J Pharm Belg.* – 2000. – Vol. 55 (2). – P.40-8.
222. Brewer J. M., Alexander J. *Immunology.* – 1992. – 75. – P. 570.
223. Cao, Z. Simple agarose–chitosan gel composite system for enhanced neuronal growth in three dimensions / Z. Cao, R. J. Gilbert, W. He // *Biomacromolecules.* – 2009. – 10, no. 10. – P. 2954–2959.
224. Caracciolo, G. Biological identity of nanoparticles in vivo: clinical implications of the protein corona / G. Caracciolo, O. C. Farokhzad, M. Mahmoudi // *Trends Biotechnol.* – 2017. – 35(3). – P. 257–264.
225. Carbon nanotubes: classification, method of preparation and pharmaceutical application / A. Rode, S. Sharma, D.K Mishra // *Curr Drug Deliv.* – 15 (5). – 2018. – P. 620–629.
226. Cellular uptake and retention of nanoparticles: Insights on particle properties and interaction with cellular components / R. Augustine, A. Hasan, R. Primavera, R. J. Wilson, A. S. Thakor, B. D. Kevadiya // *Mater Today Commun.* – 2020.
227. Chan, H. K. Nanodrug particles and nanoformulations for drug delivery / H. K. Chan // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2011. – Vol. 63. N6. – P.

228. Characterization of vesicles prepared with various non-ionic surfactants mixed with cholesterol. *Colloids Surf.* / A. Manosroi, P. Wongtrakul, J. Manosroi, H. Sakai, F. Sugawara, M. Yuasa, M. Abe // *B Biointerfaces.* – 2003. – 30. – P. 129–138.

229. Chitosan encrusted nonionic surfactant based vesicular formulation for topical administration of ofloxacin / R. G. Maheshwari, S. Thakur, S. Singhal, R. P. Patel, M. Tekade, R. K. Tekade // *Science of Advanced Materials.* – 2015. – 7, no. 6. – P. 1163–1176.

230. Chitosan gel-embedded moxifloxacin niosomes: an efficient antimicrobial hybrid system for burn infection / S. Sohrabi, A. Haeri, A. Mahboubi, A. Mortazavi, S. Dadashzadeh // *International Journal of Biological Macromolecules.* – 2016. – 85. – P. 625–633.

231. Ciprofloxacin nano-niosomes for targeting intracellular infections: an in vitro evaluation / V. Akbari, D. Abedi, A. Pardakhty, H. Sadeghi-Aliabadi // *Journal of Nanoparticle Research.* – 2013. – 15, no. 4. – P. 1–14.

232. Comparison of the oral bioavailability of silymarin-loaded lipid nanoparticles with their artificial lipolysate counterparts: implications on the contribution of integral structure / M. Shangguan, J. Qi, Y. Lu, W. Wu // *Int J Pharm.* – 2015. – 489 (1–2). – P. 195–202.

233. Composition design and medical application of liposomes / M. Li, C. Du, N. Guo, Y. Teng, X. Meng, H. Sun, et al. // *Eur J Med Chem.* – 164. – 2019. – P. 640–653.

234. Couvreur, P. Nanoparticles in drug delivery: past, present and future / P. Couvreur // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2013. – 65(1). – P. 21–23.

235. Dahiya, N. K. Preparation and characterization techniques in niosomal vesicular systems - A review / N. K. Dahiya, R. Rao, S. Nanda // *J. Pharm. Biomed. Sci.* – 2011. – 5. – P. 1–8.

236. Das, K. Niosome as a novel drug delivery system a review / K. Das, A. Ram // *Int j App Pharm.* – 2013. – vol 6; 1. – P. 1–7.

237. Deshpande, R. Pseudomonas Aeruginosa Induced Cell Death in Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome / R. Deshpande, C. Zou // International Journal Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21(15). – P. 5356.
238. Design and characterization of ofloxacin niosomes / N. Ramalingam, G. Natesan, B. Dhandayuthapani, P. Perumal, J. Balasundaram, S. Natesan // Pakistan journal of pharmaceutical sciences. – 2013. – 26 (6). – P. 1089-1096.
239. Design and development of cefdinir niosomes for oral delivery / S. Bansal, G. Aggarwal, P. Chandel, S. L. Harikumar // Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences. – 2013. – 5, no. 4. – P. 318–325.
240. Development and characterization of cephadrine proniosomes for oral controlled drug delivery / M. A. F. Saim, L. Bashir, S. Naz, S. Ghayas, R. Bushra, Z. Anwar, S. A. Uddin, U. Korai // Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research. – 2022. – 56, no. 1. – P. 67–74.
241. Development and Characterization of Niosomal Drug Delivery of Gliclazide / S. Tamizharasi, A. Dubey, V. Rathi, J. C. Rathi // J. Young Pharm. – 2009. – Vol. 1. N. 3. – P. 205-209.
242. Development and characterization of niosomal formulations of doxorubicin aimed at brain targeting / M. Bragagni, N. Mennini, C. Ghelardini, P. Mura // J Pharm Pharm Sci. – 2012. – 15. – P. 184–196.
243. Development and evaluation of a novel phytosome-loaded chitosan microsphere system for curcumin delivery / J. Zhang, Q. Tang, X. Xu, N Li // Int J Pharm. – 2013. – 448 (1). – P. 168–174.
244. Development and evaluation of cefpodoxime proxetil niosomes using various sorbitan esters / R. Sambathkumar, V. Sekharbabu, P. Perumal, N. V. Murthy, R. Kanagasabi, R. Vijaya, M. Manikander // Res J Pharm Biol and Chem Sci. – 2011. – 2. – P. 213–219.
245. Development and evaluation of doxycycline niosomal thermoresponsive in situ gel for ophthalmic delivery / V. Gugleva, S. Titeva, N. Ermenlieva, S. Tsibranska, S. Tcholakova, S. Rangelov, D. Momekova // International Journal of Pharmaceutics. – 2020. – P. 591.

246. Development and physical characterization of sorbitan monoester niosomes for insulin oral delivery / J. Varshosaz, A. Pardakhty, V. I. Hajhashemi, A. R. Najafabadi // *Drug Deliv.* – 2003. – 10. – P. 251–262.

247. Development, physicochemical characterization, and antimicrobial evaluation of niosomal myrtle essential oil / M. Raeiszadeh, A. Pardakhty, F. Sharififar, A. Farsinejad, M. Mehrabani, H. Hosseini-nave, M. Mehrabani // *Research in Pharmaceutical Sciences.* – 2018. – 13, no. 3. – P. 250–261.

248. Directive 2010/63/Eu Of The European Parliament And Of The Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes / *Official Journal of the European Union.* – 2010. – P. 33–79.

249. Dobrovolskaia, M. A. Understanding the correlation between in vitro and in vivo immunotoxicity tests for nanomedicines / M. A. Dobrovolskaia, S. E. McNeil // *J Control Release Offic J Control Release Soc.* – 2013. – 172 (2). – P. 456–466.

250. Doxorubicin loaded magneto-niosomes for targeted drug delivery / L. Tavano, M. Vivacqua, V. Carito, R. Muzzalupo, M.C. Caroleo, F. Nicoletta // *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces.* – 2012.

251. Drug delivery systems meeting quality and safety requirements / V. N. Shakhova, V. A. Belayev, V. A. Orobec, E. V. Svetlakova, N. A. Gvozdetskiy // *Innovations in Sustainable Agricultural Systems.* – 2024. – Volume 2. – P. 193–200.

252. Drug targeting to tumors: principles, pitfalls and (pre-) clinical progress / T. Lammers, F. Kiessling, W.E. Hennink, G. Storm // *J Control Release.* – 2012. – 161 (2). – P. 175–187.

253. Dwivedi, A. Layer-by-layer nanocoating of antibacterial niosome on orthopedic implant / A. Dwivedi, A. Mazumder, N. Nasongkla // *International Journal of Pharmaceutics.* – 2018. – 547, no. 1–2. – P. 235–243.

254. Effects of cefazolin-containing niosome nanoparticles against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm formed on chronic wounds / M. Zafari, M. Adibi, M. Chiani, N. Bolourchi, S. M. Barzi, M. S. Shams Nosrati,

Z. Bahari, P. Shirvani, K. A. Noghabi, M. Ebadi, N. Rahimirad, M. Shafiei // *Biomedical Materials*. – 2021. – 16, no. 3. – P. 035001.

255. Effect of charged and non-ionic membrane additives on physicochemical properties and stability of niosomes / V. B. Junyaprasert, V. Teeranachaideekul, T. Supaperm // *AAPS Pharm Sci Tech*. – 2008. – 9 (3). – P. 851–859.

256. Effect of liposomes and niosomes on skin permeation of enoxacin / F. Jia-You, H. Chi-Tzong, C. Wen-Ta, W. Ying-Yue // *Int J Pharm*. – 2001. – 219. – P. 61–72.

257. Effect of a topical curcumin preparation (BIOCURCUMAX) on burn wound healing in rats / S. Durgaprasad, R. Reetesh, H. Kumar, R. Rajput // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. – 2011. – 08 (8). – P. 1–3.

258. Elhissi, A. Liposomes for pulmonary drug delivery: the role of formulation and inhalation device design / A. Elhissi // *Curr Pharm Des*. – 2017. – 23 (3). – P. 362–372.

259. Enhanced antibacterial and anti-biofilm activities of silver nanoparticles against Gram-negative and Gram-positive bacteria / S. Gurunathan, J. W. Han, D. N. Kwon, J. H. Kim // *Nanoscale Res Lett*. – 2014. – Vol. 9 (1). – P. 373.

260. Enhancement of lomefloxacin HCl ocular efficacy via niosomal encapsulation: in vitro characterization and in vivo evaluation / R. M. Khalil, G. A. Abdelbary, M. Basha, G. E. A. Awad, H. A. El-Hashemy // *Journal of Liposome Research*. – 2017. – 27, no. 4. – P. 312–323.

261. Enhanced Oral Bioavailability of Griseofulvin via Niosomes / P. S. Jadon, V. Gajbhiye, R. S. Jadon, K. R. Gajbhiye, N. Ganesh // *AAPS PharmSciTech*. – 2009. – 10. – P. 1186–1192.

262. European Convention For The Protection Of Vertebrate Animals Used For Experimental And Other Scientific Purposes // *European Treaty Series*. - No. 123. - Strasbourg, 18.III.1986. - P. 67.

263. Evaluations of Quality by Design Elements Impact for Developing Niosomes as a Promising Topical Drug Delivery Platform / P. Shah, B. Goodyear, A. Haq, V. Puri, B. Michniak-Kohn // *Pharmaceutics*. – 2020. – Vol. 12 (3). – P. 246.
264. Evaluation of transdermal targeted niosomal drug delivery of Terbinafine Hydrochloride / A. A. H. Sathali, G. Rajalakshmi // *International J of Pharm Tech Res*. – 2010. – 2 (3). – P. 2081–2089.
265. Exercise training modulates gut microbiota profile and improves endotoxemia / K. K. Motiani, M. C. Collado, J.-j. Eskelinen, K. A. Virtanen, E. Löyttyniemi, S. Salminen, P. Nuutila, K. K. Kalliokoski, J. C. Hannukainen // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 2020. – 52. – no. 1 – P. 94–104.
266. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles / F. Alexis, E. Pridgen, L. K. Molnar, O. C. Farokhzad // *Mol Pharm* 5(4). – 2008. – P. 505–515.
267. Factors affecting the pharmacokinetics and pharmacodynamics of PEGylated liposomal irinotecan (IHL-305) in patients with advanced solid tumors / H. Wu, J. R. Infante, V. L. Keedy, S. F. Jones, E. Chan, J. Bendell, W. Lee, W. P. Kirschbrown, B. A. Zamboni, S. Ikeda, H. Kodaira, M. L. Rothenberg, H. A. Burris, W. C. Zamboni // *Int J Nanomed*. – 2015. – 10. – P. 1201–1209.
268. Factors controlling the pharmacokinetics, biodistribution and intratumoral penetration of nanoparticles / Ernsting MJ, Murakami M, Roy A, Li SD // *J Control Release* 172(3). – 2013. – P. 782–794.
269. Fencke D. B. Liposomal nanomedicines: an emerging field / D. B. Fencke, A. Chorn, P. R. Cullis // *Toxicol. Pathol*. – 2008. – Vol. 36. – № 1. – P. 21–29.
270. Fluoroquinolone resistance in bacterial isolates from ocular infections: trend in antibiotic susceptibility patterns between 2005–2020 / S. Chatterjee, D. Agrawal, S. N. Gomase, S. M. Parchand, A. B. Gangwe, M. Mishra // *Indian Journal of Ophthalmology*. – 2022. – 70, no. 12. – P. 4391–4398.

271. Food-Derived Nanoscopic Drug Delivery Systems for Treatment of Rheumatoid Arthritis / D. Han, Q. Chen, H. Chen / *Molecules*. – 2020. – Vol. 25 (15). – P. 3506.

272. Formulation and evaluation of azithromycin-loaded niosomal gel: optimization in vitro studies, rheological characterization, and cytotoxicity study / A. Zaid Alkilani, R. Hamed, H. Abdo, L. Swellmeen, H. A. Basheer, W. Wahdan, A. D. Abu Kwiak // *ACS Omega*. – 2022. – 7, no. 44. – P. 39782–39793.

273. Formulation and evaluation of berberine HCl as niosomal drug delivery system / P. S. Awate, T. P. Pimple, J. F. Pananchery, A. S. Jain, // *Asian Journal of Pharmaceutical Research*. – 2020. – 10, no. 3. – P. 149–159.

274.

275. Formulation and in vitro evaluation of ciprofloxacin containing niosomes for pulmonary delivery / E. Moazeni, K. Gilani, F. Sotoudegan, A. Pardakhty, A. R. Najafabadi, R. Ghalandari, M. Reza Fazeli, H. Jamalifar / *J Microencapsul*. – 2010. – 27. – P. 618–627.

276. Formulation and Evaluation of Gatifloxacin Niosomes using Sorbitan Monoesters / R. Nethaji, N. Gopal, T. N. K. Surya Prakash, B. Jayakar, N. Subramanian // *Acta Pharmaceutica Scientia*. – 2011. – №53. – P. 619-634.

277. Formulation optimization of an ephrin A2 targeted immunoliposome encapsulating reversibly modified taxane prodrugs / Z. R. Huang, S. K. Tipparaju, D. B. Kirpotin, C. Pien, T. Kornaga, C. O. Noble // *J Control Release*. – 2019. – 310. – P. 47–57.

278. Formulation, pharmacokinetics and biodistribution of Ofloxacin-loaded albumin microparticles and nanoparticles / K. N. Lee, Y. Ye, J. H. Carr, K. Karem, M. J. D'Souza // *J Microencapsul*. – 2011. – 28 (5). – P. 363-369.

279. Fuda, C. C. β -Lactam resistance in *Staphylococcus aureus*: the adaptive resistance of a plastic genome / C. C. Fuda, J. F. Fisher, S. Mobashery // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2005. – 62, no. 22. – P. 2617–2633.

280. Gandhi, A. Current Trends In Niosome As Vesicular Drug Delivery System / A. Gandhi, S. O. Sen, A. Paul // Asian Journal of Pharmacy and Life Science. – 2012. – 2 (2). – P. 339–353.
281. Glucose-targeted niosomes deliver vasoactive intestinal peptide (VIP) to the brain / C. Dufes, F. Gaillard, I. F. Uchegbu, A. G. Schatzlein, J. C. Olievier, J. M. Muller // Int J Pharm. – 2004. – 285. – P. 77–85.
282. Gopalakrishnan S and Chenthilnathan A. Niosomes – a novel drug delivery device / S. Gopalakrishnan, A. Chenthilnathan // Research J of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sci. – 2012. – 3 (3). – P. 1090–1098.
283. Gurjar, P. Niosome: A Promising Pharmaceutical Drug Delivery / P. Gurjar, N. Naik, S. Chouksey // Int. J. Pharm. Anal. – 2014. – 2(5). – P. 425–431.
284. Haripriyaa, M. Pharmacokinetics of nanoparticles: current knowledge, future directions and its implications in drug delivery / M. Haripriyaa, K. Suthindhiran // Future Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2023. – 9. – P. 113.
285. Hemmati, J. Niosomal-Based Drug Delivery Platforms: A Promising Therapeutic Approach to Fight Staphylococcus aureus Drug Resistance / J. Hemmati, Z. Chegini, M. R. Arabestani // Journal of Nanomaterials. – 2023. – P. 1-20.
286. Homaei, M. Preparation and characterization of giant niosomes / M. Homaei // Master's thesis in Nanotechnology. – 2016. – P. 1-43.
287. How shape influences uptake: interactions of anisotropic polymer nanoparticles and human mesenchymal stem cells / L. Florez, C. Herrmann, J. M. Cramer, C. P. Hauser, K. Koynov, K. Landfester, D. Crespy, V. Mailänder // Small 8. – 2012. – P. 2222–2230.
288. Importance of integrating nanotechnology with pharmacology and physiology for innovative drug delivery and therapy: an illustration with firsthand examples / R. X. Zhang, J. Li, T. Zhang, M. A. Amini, C. He, B. Lu, T. Ahmed, H. Lip, A. M. Rauth, X. Y. Wu // Acta Pharmacol Sin. – 2018. – 39 (5). – P. 825–844.

289. Investigation of formulation variables and excipient interaction on the production of niosomes / Z. Sezgin-Bayindir, N. Yuksel // *AAPS PharmSciTech.* – 2012. – 13. – P. 826–835.
290. In Vitro study of polyoxyethylene alkyl ether niosomes for delivery of insulin / A. Pardakhty, J. Varshosaz, A. Rouholamini // *Int. J. Pharm.* – 2007. – 328. – P. 130–141.
291. In vitro: In vivo and pharmacokinetic evaluation of solid lipid nanoparticles of furosemide using Gastroplus™ / H. Ali, P. R. Prasad Verma, S. K. Dubey, J. Venkatesan, Y. Seo, S. K. Kim, S. K. Singh // *RSC Adv.* – 2017. – 7(53). – P. 33314–33326.
292. Influence of particle geometry and PEGylation on phagocytosis of particulate carriers / R. Mathaes, G. Winter, A. Besheer, J. Engert // *Int J Pharm.* – 2014. – 465 (1–2). – P. 159–164.
293. Intranasal immunization in mice with non-ionic surfactants vesicles containing HSV immunogens: A preliminary study as possible vaccine against genital herpes / R. Cortesi, L. Ravani, F. Rinaldi, P. Marconi, M. Drechsler, M. Manservigi // *Int J Pharm.* – 2013. – 440. – P. 229–237.
294. Iqbal, J. Targeted drug delivery systems and their therapeutic applications in cancer and immune pathological conditions / J. Iqbal, F. Anwar, S. Afridi // *Infect Disord Drug Targets.* – 17 (3). – 2017. – P. 149–159.
295. Jindal, A. B. The effect of particle shape on cellular interaction and drug delivery applications of micro- and nanoparticles / A. B. Jindal // *Int J Pharm.* – 2017. – 532 (1). – P. 450–465.
296. Kalepu, S. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects / S. Kalepu, V. Nekkanti // *Acta Pharm Sinica B.* – 2015. – 5(5). – P. 442–453.
297. Karmakar, P. Circulation of blood loaded with trihybrid nanoparticles via electro-osmotic pumping in an eccentric endoscopic arterial canal / P. Karmakar, A. Ali, S. Das // *Int Commun Heat Mass Transf* 141. – 2023. – P. 106593

298. Kaur, D. Niosomes: present scenario and future aspects / D. Kaur, S. Kumar // *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. – 2018. – Vol. 8. N. 5. – P. 35–43.
299. Kaur, L. P. Topical gel: a recent approach for novel drug delivery / L. P. Kaur, T. K. Guleri // *Asian J of Biomedical and Pharmaceutical Sci.* – 2013. – 3 (17). – P. 1–5.
300. Kumar, G. P. Nonionic surfactant vesicular systems for effective drug delivery—an overview / G. P. Kumar, P. Rajeshwarrao // *Acta Pharmaceutica Sinica B.* – 2011. – 1 (4). – P. 208–219.
301. Lee, N. Designed synthesis of uniformly sized iron oxide nanoparticles for efficient magnetic resonance imaging contrast agents / N. Lee, T. Hyeon // *Chem Soc Rev.* – 2012. – 41(7). – P. 2575–2589.
302. Levy, J. The effects of antibiotic use on gastrointestinal function / J. Levy // *The American Journal of Gastroenterology.* – 2000. – 95, no. 1. – P. 8–10.
303. Lipid nanoparticles for drug delivery / L. Xu, X. Wang, Y. Liu, G. Yang, R. J. Falconer, C. Zhao // *Adv NanoBiomed.* – 2022. – Res 2. – P. 2100109.
304. Liposomes as a nanoplatform to improve the delivery of antibiotics into *Staphylococcus aureus* biofilms / M. Ferreira, S. N. Pinto, F. Aires-da-Silva, A. Bettencourt, S. I. Aguiar, M. M. Gaspar // *Pharmaceutics.* – 2021. – 13, no. 3, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030321>.
305. Liu, H. Loading IR820 using multifunctional dendrimers with enhanced stability and specificity / H. Liu, J. Wang // *Pharmaceutics.* — 2018. – 10 (3). – P. 77.
306. Lu, Y. Absorption, disposition and pharmacokinetics of nanoemulsions / Y. Lu, J. Qi, W. Wu // *Curr Drug Metab.* – 2012. – 13 (4). – P. 396–417.
307. Magnetic cationic liposomal nanocarriers for the efficient drug delivery of a curcumin-based vanadium complex with anticancer potential / E. Halevas, B. Mavroidi, C. H. Swanson, G. C. Smith, A. Moschona, S. Hadjispyrou // *J Inorg Biochem.* – 199. – 2019. – P. 110778.

308. Makeswar, K. B. Niosomes a novel delivery system / K. B. Makeswar, S. R. Wasankar // *Asian J of Pharmaceutical Res.* – 2013. – 3 (1). – P. 16–20.
309. Mammalian gastrointestinal tract parameters modulating the integrity, surface properties, and absorption of food-relevant nanomaterials / S. Bellmann, D. Carlander, A. Fasano, D. Momcilovic, J. A. Scimeca, W. J. Waldman, L. Gombau, Tsytsikova L, R. Canady, D. I. A. Pereira, D. E. Lefebvre // *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* – 7(5). – 2015. – P. 609–622.
310. Marshall, W. F. The cephalosporins / W. F. Marshall, J. E. Blair // *Mayo Clinic Proceedings.* – 1999. – 74, no. 2. – P. 187–195.
311. Maurin, M. Optimum treatment of intracellular infection / M. Maurin, D. Raoult // *Drugs.* – 1996. – 52, no. 1. – P. 45–59.
312. Makeswar, K. B. Niosome: a Novel Drug Delivery System / K. B. Makeswar, S. R. Wasankar // *Asian J. Pharm. Res.* – 2012. – 3 (1). – P. 16–20.
313. Mehta, S. K. Quantitative investigation, stability and in vitro release studies of anti-TB drugs in Triton niosomes / S. K. Mehta, N. Jindal, G. Kaur // *Colloids Surf B Biointerfaces.* – 2011. – 87. – P. 173–179.
314. Meta-analysis of nanoparticle delivery to tumors using a physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation approach / Y. H. Cheng, C. He, J. E. Riviere, N. A. Monteiro-Riviere, Z. Lin // *ACS Nano.* – 2020. – 14(3). – P. 3075–3095.
315. Method for the evaluation of cumulation and tolerans by the determination of acute and subchronic median effective doses / R. K. Lim, K. G. Rink, H. G. Glass, E. A. Soaje–Ehagye // *Arch. Intern. Pharm. Ther.* – 1961 – V. 130 – P. 336–352.
316. Micro/nanofabricated platforms for oral drug delivery / Cade B. Fox, Jean Kim, Long V. Le, Cameron L. Nemeth, Hariharasudhan D. Chirra, Tejal A. Desai // *Journal of Controlled Release.* – 2015. – Vol. 219. – P. 431–444.

317. Microsphere: a review / K. Sahil, M. Akanksha, S. Premjeet, A. Bilandi, B. Kapoor // International journal of research in pharmacy and chemistry. – 2011. – № 1(4). – P. 1184-1198.

318. Modelling an experimental systemic pseudomonas infection process / V. Shakhova, E. Svetlakova, V. Belyev, E. Kastarnova, V. Orobets, N. Gvozdetsky // E3S Web of Conferences. – 2023. – 420. – P. 1–7.

319. Modulated transdermal delivery of nonsteroidal anti-inflammatory drug by macroporous poly(vinyl alcohol)-graphene oxide nanocomposite films / A. Kurniawan, S. Muneekaew, C. W. Hung, S. H. Chou, M. J. Wang // International Journal of Pharmaceutics. – 2019. – 566. – P. 708–716.

320. MR Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems / M. Danaei, M. Dehghankhold, S. Ataei, F. D. Hasanzadeh, R. Javanmard, A. Dokhani, S. Khorasani, Mozafari // Pharmaceutics. – 2018. – 10(2). – P. 57.

321. Muzzalupo, R. Niosomal drug delivery for transdermal targeting / R. Muzzalupo, L. Tavano // Research and Reports in Transdermal Drug Delivery. – 2015. – 4. – P. 23–33.

322. Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity / C. Buzea, I. Pacheco, K. Robbie // Biointerphases. – 2007. – 2(4). P. 17–71. <https://doi.org/10.1116/1.2815690>.

323. Nanoparticle: An overview of preparation and characterization / S. Lal Pal, U. Jana, P. K. Manna, G. P. Mohanta, R. Manavalan//Journal of Applied Pharmaceutical Science. – № 01 (06). – 2011. – P. 228-234.

324. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments / L. Zhang, F. X. Gu, J. M. Chan et al. // ClinPharmacolTher. – 2008. – Vol. 83. N5. – P. 761–769.

325. Nanoparticle–liver interactions: cellular uptake and hepatobiliary elimination / Y. N. Zhang, W. Poon, A. J. Tavares, I. D. McGilvray, W. C. W. Chan // J Control Release. – 2016. – 240. – P. 332–348.

326. Nanoparticle-mediated pulmonary drug delivery: a review / M. Paranjpe, C. C. Müller-Goymann // *Int J Mol Sci.* – 2014. – 15 (4). – P. 5852–5873.
327. Nanoparticles skin absorption: new aspects for a safety profile evaluation / F. Larese Filon, M. Mauro, G. Adami, M. Bovenzi, M. Crosera // *Regul Toxicol Pharmacol.* – 2015. – 72(2). – P. 310–322.
328. Nanoparticle-siRNA: a potential cancer therapy? / S. W. S. Young, M. Stenzel, J. L. Yang // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2016. – 98. – P. 159–169.
329. Nanoparticle vesicular systems: A versatile tool for drug delivery / S. Verma, S. K. Singh, N. Syan, P. Mathur, V. Valecha // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2010. – Vol. 2 (2). – P. 496-509.
330. Nanostructured materials in drug and gene delivery: a review of the state of the art / K. C. Petkar, S. S. Chavhan, S. Agatonovik-Kustrin, K. K. Sawant // *Crit Rev. Ther. Drug. Carrier Syst.* – 2011. – Vol. 28. N 2. – P. 101–164.
331. Nanotechnology and pulmonary delivery to overcome resistance in infectious diseases / F. Andrade, D. Rafael, M. Videira, Ferreira D, Sosnik A, Sarmiento B // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2013. – 65(13–14). – P. 1816–1827.
332. Niosomal formulation for antibacterial applications / M. Mehrarya, B. Gharehchelou, S. Haghighi Poodeh, E. Jamshidifar, S. Karimifard, B. Farasati Far, I. Akbarzadeh, A. Seifalian // *Journal of Drug Targeting.* – 2022. – 30, no. 5. – P. 476–493.
333. Niosome: A future of targeted drug delivery systems / K. M. Kazi, A. S. Mandal, N. Biswas, Guha, A., Chatterjee, S., Behera, M., & Kuotsu, K. // *Journal of advanced pharmaceutical technology & research.* - 2010. - 1(4). - 374-380. DOI:10.4103/0110-5558.76435.
334. Niosome a novel approach for drug delivery system: An overview / P. Sharma, A. P. Jain, P. Pandey, R. Gupta, S. Roshan, A. Garg, A. Sahu, A. Jain // *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* - 2013. - 3(5). - P. 18-30.
335. Niosomes: A Novel Drug Delivery System / V. Pola Chandu, A. Arunachalam, S. Jeganath, K. Yamini, K. Tharangini, G. Chaitanya // *International*

journal of novel trends in pharmaceutical sciences. – 2012. – Vol. 2. № 1. – P. 2277 – 2782.

336. Niosomes: A Novel Drug Delivery System / R. K. Gunda, J. N. Suresh Kumar, B. Sandhya, B. Satya Prasad. A., G. Bhargavi, KNVL Padmaja, S. Praveen // *Pharmaceutical Sciences*. – 2023. – Volume 3 Issue 2. – P. 88–93.

337. Niosome: a promising nanocarrier for natural drug delivery through blood-brain barrier / M. Gharbavi, J. Amani, H. Kheiri-Manjili, H. Danafar, A. Sharafi // *Adv Pharmacol Sci*. – 2018:6847971.

338. Niosomes: a promising drug delivery system / V. Shakhova, V. Belyaev, E. Kastarnova, V. Orobets, E. Grudeva // *E3S Web of Conferences INTERAGROMASH*. – 2020. – 175. – P. 1–6.

339. Niosomes: a review on niosomal research in the last decade / P. Bhardwaj, P. Tripathi, R. Gupta, S. Pandey // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2020. – 56.

340. Niosomes: a review of their structure, properties, methods of preparation, and medical applications / P. L. Yeo, C. L. Lim, S. M. Chye, A. P. K. Ling, R. Y. Koh // *Asian Biomedicine*. – 2018. – 11, no. 4. – P. 301–314.

341. Niosomes: a unique drug delivery tool / U. Farroq, I. Bashir, M. Jamshaid, I. Majeed, M. N. Alvi, F. A. Siddiqui, K. I. Khan, Y. Mehmood // *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – 3(12). – P. 111-123.

342. Niosomes – a vesicular drug delivery system / R. Gowri , P. Balaji, P. Vijayalakshmi, G. Preethy Mol, R. P. Karthik // *International J of Current Res*. – 2013. – 5(08). – P. 2239–2244.

343. Niosomes: an excellent tool for drug delivery / A. Nasir, S. L. Harikumar, K. Amanpreet // *International journal of research in pharmacy and chemistry*. – 2012. – № 2 (2). – P. 479-487.

344. Niosome and Proniosome-Vesicular Structured Dosage Form for Targeted Drug Delivery System / Y. Chavda, B. Bhimani, U. Patel, G. Patel, D. Daslaniya // *Journal of Advanced Pharmaceutical Research*. –2011. – 2(4). – P. 175 – 184.

345. Niosome as a drug carrier for topical delivery of N-acetyl glucosamine / M. A. Shatalebi, S. A. Mostafavi, A. Moghaddas // *Res. Pharm. Sci.* – 2010. – 5. – P. 107–117.
346. Niosomes as a Potential Carrier for Controlled Release of Cefuroxime Axetil / S. Sambhakar, B. Singh, S. K. Paliwal, P. R. Mishra // *Asian J Biochem and Pharm Res.* – 2011. – 1. – P. 126–136.
347. Niosomes as a potential drug delivery system for increasing the efficacy and safety of nystatin / M. Shafik El-Ridy, A. Abdelbary, T. Essam, R. Mohsen Abd EL-Salam, A. Kassem // *Drug Dev Ind Pharm.* - 2011. – 37. – P. 1491–1508.
348. Niosomes as a propitious carrier for topical drug delivery / H. Hamishehkar, Y. Rahimpour, M. Kouhsoltani // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2013. – 10. – P. 261–272.
349. Niosomes as an effective drug delivery: A review / S. M. Patel, D. R. Rathod, K. N. Patel, B. A. Patel, P. A. Patel // *International Journal of Pharmaceutical Research Scholars.* – 2012. – 1(2). – P. 45–53.
350. Niosomes as carriers for tretinoin II. Influence of vesicular incorporation on tretinoin photostability / M. Manconi, D. Valenti, C. Sinico, F. Lai, G. Loy, A. M. Fadda // *Int. J. Pharm.* – 2003. – 260. – P. 261–272.
351. Niosomes as colloidal drug delivery system: A review / A. Khan, P. K. Sharma, S. Visht, R. Malviya // *Journal of Chronotherapy and Drug Delivery.* – 2011. – 2(1). – P. 15–21.
352. Niosomes as nanoparticulate drug carriers: Fundamentals and recent applications / D. A. Seleci, M. Seleci, J.-G. Walter, F. Stahl, T. Scheper // *Journal of Nanomaterials.* – 2016. – P. 1–13.
353. Niosomes as transdermal drug delivery system for celecoxib: in vitro and in vivo studies / S. H. Auda, D. Fathalla, G. Fetih, M. El-Badry, F. Shakeel // *Polym. Bull.* – 2016. – № 73. - P. 1229–1245. DOI 10.1007/s00289-015-1544-8.

354. Niosomes in ocular drug delivery system: A review of magic targeted drug delivery / S. Nagalakshmi, N. Damodharan, J. Thanka, S. Seethalakshmi / *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* – 2015. – 32(1). – N. 09. – P. 61-66.

355. Niosomes in targeted drug delivery – A review / P. Gadhiya, S. Shukla, D. Modi, P. Bharadia // *International J for Pharmaceutical Res Scholars.* – 2012. – 1(2). – P. 59–72.

356. Niosomes from 80s to present: The state of the art / C. Marianecchi, L. Di Marzio, F. Rinaldi, C. Celia, D. Paolino, F. Alhaique, S. Espositob, M. Carafa // *Advances in Colloid and Interface Science.* – 2014. – № 205. – P. 187–206.

357. Niosomes modified with a novel pH-responsive coating (mPEG-OA) enhance the antibacterial and anti-biofilm activity of vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / N. Osman, C. A. Omolo, N. Devnarain, C. Mocktar, S. Rambharose, U. H. Ibrahim, V. O. Fasiku, T. Govender // *SSRN.* – 2022. – P. 1–26.

358. Niosomes: Novel sustained release nonionic stable vesicular systems – An overview / N. Mahale, P. Thakkar, R. Mali, D. Walunj, S. Chaudhari // *Adv. Colloid Interface Sci.* – 2012. – 183. – P. 46–54.

359. Niosomes: the unique vesicular drug carriers / A. Sonia, P. Bharat, D. Hitesh, C. Abhishek, T. Varun // *Journal of Drug Delivery & Therapeutics.* – 2012. – № 2(1). – P.96–101.

360. Nisnevitch, M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy by liposome-encapsulated water-soluble photosensitizers / M. Nisnevitch, F. Nakonechny, Y. Nitzan // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* - 2010. – 36, no. 3. – P. 363–369.

361. Non-ionic surfactant vesicles in pulmonary glucocorticoid delivery: Characterization and interaction with human lung fibroblasts / C. Marianecchi, D. Paolino, C. Celia, M. Fresta, M. Carafa, F. Alhaique // *J Control Release.* – 2010. – 147. – P. 127–135.

362. Nonionic surfactant vesicular systems for effective drug delivery – an overview / Gannu P. Kumarn, P. Rajeshwarrao // *Acta Pharmaceutica Sinica B.* – 2011. – 1(4). – P. 208–219.

363. Non-phospholipid vesicles for pulmonary glucocorticoid delivery / C. Terzano, L. Allegra, F. Alhaique, C. Marianecchi, M. Carafa // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2005. – 59. – P. 57–62.

364. Novel Drug Delivery Systems for Loading of Natural Plant Extracts and Their Biomedical Applications / H. S. Rahman, H. H. Othman, N.I. Hammadi, S. K. Yeap, K. M. Amin, N. A. Samad, N. B. Alitheen // *International Journal of Nanomedicine.* – 2020. – Vol. 15. – P. 2439–2483.

365. Novel drug delivery system for the vesicular delivery of drug by the niosomes / Raj K. Keservani, Anil K. Sharma, Md. Ayaz, Rajesh K. Kesharwani // *International Journal of Research in Controlled Release.* – 2011. – 1 (1). – P. 1-8.

366. Nwabuife, J. C. Liposomal delivery systems and their applications against *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / J. C. Nwabuife, A. M. Pant, T. Govender // *Advanced Drug Delivery Reviews.* – 2021. – 178.

367. Ofloxacin-loaded liposomes: in vitro activity and drug accumulation in bacteria / P. M. Furneri, M. Fresta, G. Puglisi, G. Tempera // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2000. – 44, no. 9. – P. 2458–2464.

368. Odorless Preparation of Thioglycosides and Thio- Michael Adducts of Carbohydrate Derivatives / B. Mukherjee, B. Patra, B. Layek, A. Mukherjee // *Int J Nanomedicine.* – 2007. – 2. – P. 213.

369. Onoue, S. Nanodrugs: pharmacokinetics and safety / S. Onoue, S. Yamada, H. K. Chan // *Int J Nanomed.* – 2014. – 9 (1). – P. 1025–1037.

370. Optimization and characterization of tannic acid loaded niosomes for enhanced antibacterial and anti-biofilm activities / F. Heidari, I. Akbarzadeh, D. Nourouzian, A. Mirzaie, H. Bakhshandeh // *Advanced Powder Technology.* – 2020. – 31, no. 12. – P. 4768–4781.

371. Optimization of nanoparticles for smart drug delivery: a review / L. Jia, P. Zhang, H. Sun, Y. Dai, S. Liang, X. Bai, L. Feng // *Nanomaterials*. – 2021. – 11(11). – P. 2790.

372. Optimization of niosomes for enhanced antibacterial activity and reduced bacterial resistance: in vitro and in vivo evaluation / A. A. Abdelaziz, T. E. Elbanna, F. I. Sonbol, N. M. Gamaleldin, El. G. M. Maghraby // *Expert Opin Drug Deliv.* – 2014. – 12(2). – P. 163–80.

373. Oral amoxicillin and amoxicillin–clavulanic acid: properties, indications and usage / A. Huttner, J. Bielicki, M. N. Clements, N. Frimodt-Møller, A. E. Muller, J.-P. Paccaud, J. W. J. C. m. Mouton // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2020. – 26, no. 7. – P. 871–879.

374. Oral delivery of topotecan in polymeric nanoparticles: lymphatic distribution and pharmacokinetics / S. H. Jeong, J. H. Jang, Y. B. Lee // *J Control Release*. – 2021. – 335. – P. 86–102.

375. Palmerston Mendes, L. Dendrimers as nanocarriers for nucleic acid and drug delivery in cancer therapy / L. Palmerston Mendes, J. Pan, V.P Torchilin // *Molecules*. – 2017. – 22 (9).– P. 1401.

376. Pandey, V. P. Preparation and characterization of ofloxacin non-ionic surfactant vesicles for ophthalmic use / V. P. Pandey, K. Deivasigamani // *Journal of Pharmacy Research*. – 2009. – 2, no. 8. – P. 1330–1334.

377. PEG-g-chitosan nanoparticles functionalized with the monoclonal antibody OX26 for brain drug targeting / M. Yuliana, T. Giovanni, R. Barbara, B. Daniela, V. Antonietta, Z. Michele // *Nanomedicine*. – 10 (11). – 2015. – P. 1735–1750.

378. Physiologically based pharmacokinetic modeling of nanoceria systemic distribution in rats suggests dose- and route-dependent biokinetics / U. Carlander, T. P. Moto, A. A. Desalegn, R. A. Yokel, G. Johanson // *Int J Nanomed.* – 2018. 13. – P. 2631–2646.

379. Physiologically based pharmacokinetic modeling of zinc oxide nanoparticles and zinc nitrate in mice / W. Y. Chen, Y. H. Cheng, N. H. Hsieh, B.

C. Wu, W. C. Chou, C. C. Ho, J. K. Chen, C. M. Liao, P. Lin // *Int J Nanomed.* – 2015. – 10. – P. 6277–6292.

380. Polymeric micelles in anticancer therapy: targeting, imaging and triggered release / C. Oerlemans, W. Bult, M. Bos, G. Storm, J.F.W. Nijssen, W.E Hennink // *Pharm Res*, 27 (12). - 2010. - P. 2569-2589.

381. Polymeric mixed micelles as nanomedicines: achievements and perspectives / M. Cagel, F.C. Tesan, E. Bernabeu, M.J. Salgueiro, M.B. Zubillaga, M.A. Moretton, et al. // *Eur J Pharm Biopharm*, 113. - 2017. - P. 211-228.

382. Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery: Recent Developments and Future Prospects / B. Begines, T. Ortiz, M. Pérez-Aranda, G. Martínez, M. Merinero, F. Argüelles-Arias, A. Alcudia // *Nanomaterials.* – 2020. – № 10. – P. 38.

383. Polymerization-induced self-assembly (PISA): control over the morphology of nanoparticles for drug delivery applications / B. Karagöz, L. Esser, H. T. T. Duong, J. S. Basuki, C. Boyer, T. P. Davis // *Polym Chem.* 2014 <https://doi.org/10.1039/c3py01306e>

384. Potential application of cephalosporins carried in organic or inorganic nanosystems against gram-negative pathogens / B. M. S. Bezerra, Y. A. S. E. de Mendonca Dantas, A. Cordeiro de Macedo, K. M. N. Costa, M. R. Sato, J. A. Oshiro-Junior // *Current Medicinal Chemistry.* – 2022. – 29, no. 31. – P. 5212–5229.

385. Potent enhancement of transdermal absorption and stability of human tyrosinase plasmid (pAH7/Tyr) by Tat peptide and an entrapment in elastic cationic niosomes / J. Manosroi, N. Khositsuntiwong, W. Manosroi, F. Götz, R. G. Werner, A. Manosroi // *Drug Deliv.* – 2013. – 20. – P. 10–18.

386. Preparation and characterization of 5-fluorouracil pH-sensitive niosome and its tumor-targeted evaluation: in vitro and in vivo / M. Wang, Y. Yuan, Y. Gao, H. M. Ma, H. T. Xu, X. X. N. Zhang // *Drug Dev Ind Pharm.* – 2012. – 38. – P. 1134–1141.

387. Preparation and evaluation of niosomes containing autoclaved *Leishmania major*: a preliminary study / A. Pardakhty, M. Shakibaie, H. Daneshvar, A. Khamesipour, T. Mohammadi-Khorsand, H. Forootanfar // *J Microencapsul.* – 2012. – 29. – P. 219.

388. Preparation and optimization of ciprofloxacin encapsulated niosomes: a new approach for enhanced antibacterial activity, biofilm inhibition and reduced antibiotic resistance in ciprofloxacin-resistant methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* / A. Mirzaie, N. Peirovi, I. Akbarzadeh, M. Moghtaderi, F. Heidari, F. E. Yeganeh, H. Noorbazargan, S. Mirzazadeh, R. Bakhtiari // *Bioorganic Chemistry.* – 2020. – P. 103.

389. Preparation of niosomes containing chloramphenicol sodium succinate and evaluation of their physicochemical and antimicrobial properties / A. Pardakhti, M. H. Moshefi, H. Moteshefi // *Pharm Sci Spr.* – 2007. – 1. – P. 11–21.

390. Preparation, physicochemical properties, in vitro evaluation and release behavior of cephalixin-loaded niosomes / R. Ghafelehbash, I. Akbarzadeh, M. Tavakkoli Yarak, A. Lajevardi, M. Fatemizadeh, L. Heidarpoor Saremi // *International Journal of Pharmaceutics.* – 2019. – 569, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118580>.

391. Prevention of dominant IgG Adsorption on nanocarriers in igg-enriched blood plasma by clusterin precoating / D. Prozeller, J. Pereira, J. Simon, V. Mailänder, S. Morsbach, K. Landfester // *Adv Sci (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany).* – 2019. – 6 (10). – P. 1802199.

392. Proniosomes as a drug carrier for transdermal delivery of ketorolac / I. A. Alsarra, A. A. Bosela, S. M. Ahmed, G. M. Mahrous // *Eur J Pharm Sci.* – 2005. – 59. – P. 485–490.

393. Proniosomes as a Stable Carrier for Oral Acyclovir: Formulation and Physicochemical Characterization / Viviane F. Naggar, Safaa S. El gamal, Ahmed N. Allam // *Journal of American Science.* – 2012. – № 8(9). – P. 417–428.

394. Proteomic analysis of antimicrobial effects of pegylated silver coated carbon nanotubes in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium / S. B. Park, C. S.

Steadman, A. A. Chaudhari, S. R. Pillai, S. R. Singh, P. L. Ryan, S. T. Willard, J. M. Feugang // *Journal of Nanobiotechnology*. – T. 16, № 31. – 2018. – P. 1–14.

395. Prusty, K. Nano silver decorated polyacrylamide/dextran nanohydrogels hybrid composites for drug delivery applications / K. Prusty, S. K. Swain // *Materials Science and Engineering: C*. – 2018. – 85. – P. 130–141.

396. Rahimpour, Y. Niosomes as Carrier in Dermal Drug Delivery / Y. Rahimpour, H. Hamishehkar // *Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems*. – 2012. – P. 141–164.

397. Rapid translocation of nanoparticles from the lung airspaces to the body / H. S. Choi, Y. Ashitate, J. H. Lee, S. H. Kim, A. Matsui, N. Insin, M. G. Bawendi, M. Semmler-Behnke, J. V. Frangioni, A. Tsuda // *Nat Biotechnol*. – 2010. – 28(12). – P. 1300–1303.

398. Recent advances in physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic models for anticancer nanomedicines / J. H. Byun, D. G. Han, H. J. Cho, I. S. Yoon, I. H. Jung // *Arch Pharmacol Res*. – 2020. – 43(1). – P. 80–99.

399. Recent advances in testing of microsphere drug delivery systems / J.V. Andhariya, D.J Burgess // *Expert Opin Drug Deliv*. – 2016. – 13 (4). – P. 593–608.

400. Recent Progress and Future Directions: The Nano-Drug Delivery System for the Treatment of Vitiligo / M. C. Sun, X. L. Xu, X. F. Lou, Y. Z. Du // 2020. – Vol. 15. – P. 3267–3279.

401. Recent progress in drug delivery / C. Li, J. Wang, Y. Wang, H. Gao, G. Wei, Y. Huang, H. Yu, Y. Gan, Y. Wang, L. Mei, H. Chen, H. Hu, Z. Zhang, Y. Jin // *Acta Pharm Sinica B*. – 2019. – 9 (6). – P. 1145–1162.

402. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications / B. P. Howden, J. K. Davies, P. D. Johnson, T. P. Stinear, M. L. Grayson // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2010. – 23, no. 1. – P. 99–139.

403. Release Studies on Ciprofloxacin Loaded Non-ionic Surfactant Vesicles / V. Akbari, D. Abedi, A. Pardakhty, H. Sadeghi-Aliabadi // *Avicenna J Med Biotechnol.* – 2015. – Vol.7 (2). – P. 69–75.
404. Research and development of drug delivery systems based on drug transporter and nano-formulation / Y. Peng, L. Chen, S. Ye, Y. Kang, J. Liu, S. Zeng, L. Yua // *Asian J Pharm Sci.* – 2020. – Vol. 15(2). – P. 220–236.
405. Review on niosomes as novel drug delivery system / K. Abhinav, P. J. Lal, J. Amit, S. Vishwabhan // *International Research Journal of Pharmacy.* – 2011. – 2, no. 5. – P. 61–65.
406. Rey-Rico, A. PEO-PPO-PEO tri-block copolymers for gene delivery applications in human regenerative medicine-an overview / A. Rey-Rico, M. Cucchiarini // *Int J Mol Sci.* – 2018. – 19 (3). – P. 775.
407. Role of passive diffusion, transporters, and membrane trafficking-mediated processes in cellular drug transport / E. Cocucci, J.Y. Kim, Y. Bai, N. Pabla // *Clin Pharmacol Ther.* – 101 (1). – 2017. – P. 121-129.
408. Risk factors for pegylated liposomal doxorubicin-induced moderate to severe hand-foot syndrome in breast cancer patients: assessment of baseline clinical parameters / G. Liang, W. Ma, Y. Zhao, E. Liu, X. Shan, W. Ma, D. Tang, L. Li, X. Niu, W. Zhao, Q. Zhang // *BMC Cancer* 21(1). – 2021. – P. 362.
409. Rizvi, S. A. A. Applications of nanoparticle systems in drug delivery technology / S. A. A. Rizvi, A. M. Saleh // *Saudi Pharm J SPJ Offic Publ Saudi Pharm Soc.* – 2018. – 26(1). – P. 64–70.
410. Ruckmani, K. Formulation and Optimization of Zidovudine Niosomes / K. Ruckmani, V. Sankar // *AAPS PharmSciTech.* – 2010. – 11 (3). – P. 1119–1127.
411. Rukavina, Z. Current trends in development of liposomes for targeting bacterial biofilms / Z. Rukavina, Z. Vanic // *Pharmaceutics.* – 2016. – 8, no. 2, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics8020018>.

412. Ruwizhi, N. The Efficacy of Cholesterol-Based Carriers in Drug Delivery / N. Ruwizhi, B. A. Aderibigbe // *Molecules*. – 2020. – Vol. 22; 25 (18). – P. 4330. doi: 10.3390/molecules25184330.
413. S. Jain, S. P. Vyas *J Pharm Pharmacol*. – 2005. – 57. – P. 1177.
414. Safura, A. M. Niosomes: A vesicular system for drug targeting / A. M. Safura, S. A. Krishna // *Journal of Pharmaceutical and Biological Sciences*. – 2015. – № 3(1). – P. 24–31.
415. Sankhyan, A. Recent Trends in Niosome as Vesicular Drug Delivery System / A. Sankhyan, P. Pawar // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2012. – № 02 (06). – P. 20–32.
416. Saravolatz, L. D. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / L. D. Saravolatz, G. E. Stein, L. B. Johnson // *Clinical Infectious Diseases*. – 2011. – 52, no. 9. – P. 1156–1163.
417. Satish, J. In Vitro Activities of Fluoroquinolones Entrapped in Non-ionic Surfactant Vesicles against Ciprofloxacin-Resistant Bacteria Strains / J. Satish, A. S. Amusa, P. Gopalakrishna // *Journal of Pharmaceutical Technology & Drug Research*. – 2012. – Vol. 1 (5). – P. 1–11.
418. Schito, G. C. The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* / G. C. Schito // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2006. – 1. – P. 3–8.
419. Self-assembly of electroactive layer-by-layer films of heme proteins with anionic surfactant dihexadecyl phosphate / W. Shan, H. Liu, J. Shi, L. Yang, N. Hu // *Biophys Chem*. – 2008. – 134. – P. 101–109.
420. Shakya, V. Niosomes: A novel trend in drug delivery / V. Shakya, B. K. Bansal // *International J of Research and Development in Pharmacy and Life Sci*. – 2014. – 3(4). – P. 1036–1041.
421. Shape control in engineering of polymeric nanoparticles for therapeutic delivery / J. M. Williford, J. L. Santos, R. Shyam, H. Q. Mao // *Biomater Sci*. – 2015. – 3(7). – P. 894–907.

422. Shadvar, P. Fabrication and optimization of amoxicillin-loaded niosomes: an appropriate strategy to increase antimicrobial and anti-biofilm effects against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* strains, *Drug Development and Industrial Pharmacy* / P. Shadvar, A. Mirzaie, S. Yazdani // *Pharmacy*. – 2021. – 47, no. 10. – P. 1568–1577.
423. Shi, B. Stealth PEG-PHDCA niosomes: Effects of Chain Length of PEG and Particle Size on Niosomes Surface Properties, *In Vitro Drug Release, Phagocytic Uptake, In Vivo Pharmacokinetics and Antitumor Activity* / B. Shi, C. Fang, Y. Pei // *J Pharm Sci*. – 2006. – 95. – P. 1873.
424. Shilpa, S. Niosomes as vesicular carriers for delivery of proteins and biologicals / S. Shilpa, B. P. Srinivasan, M. Chauhan // *Vaccine*. – 2012. – 30 – P. 2256.
425. Silver nanoparticles as potential antibacterial agents / G. Franci, A. Falanga, S. Galdiero, L. Palomba, M. Rai, G. Morelli, M. Galdiero // *Molecules*. – 2015. – № 20 (5). – P. 8856–8874.
426. Singh, R. Medical applications of nanoparticles in biological imaging, cell labeling, antimicrobial agents and anticancer nanodrugs / R. Singh, H. S. Nalwa // *J. Biomed Nanotechnol*. – 2011. – Vol. 7.N 44. – P. 489–503.
427. Singh, R. Nanoparticle-based targeted drug delivery / R. Singh, J. W. Jr. Lillard // *Exp Mol Pathol* 86(3). – 2009. – P. 215–223.
428. Srivastav, A. K. To Study the Formulation of Niosome of Ofloxacin and Its Evaluation for Efficacy of Anti-Microbial Activity / A. K. Srivastav, P. Das // *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*. – 2014.– Vol. 3 (12). – P. 17958-17968.
429. Srivastava, N.S. Niosomes: a novel approach for topical delivery of drugs / N. S. Srivastava, S. Thakur, J. Kaur // *International Journal Of Pharmacy & Technology*. – 2016. – Vol. 8. No.2. – P. 11712–11731.
430. *Staphylococcus aureus* cell wall structure and dynamics during host-pathogen interaction / J. A. F. Sutton, O. T. Carnell, L. Lafage, J. Gray, J. Biboy, J.

F. Gibson, E. J. G. Pollitt, S. C. Tazoll, W. Turnbull, N. H. Hajdamowicz, B. Salamaga, G. R. Pidwill, A. M. Condliffe, S. J. Foster // *Plos Pathogens*. – 2021.

431. Streptomycin Sulfate–Loaded Niosomes Enables Increased Antimicrobial and Anti-Biofilm Activities / M. Mansouri, N. Khayam, E. Jamshidifar, T. Pourseif, S. Kianian, A. Mirzaie, I. Akbarzadeh, Q. Ren // *Front. Bioeng. Biotechnol.* – Volume 9 - 2021, <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.745099>

432. Stuchlík, M. Lipid-based vehicle for oral drug delivery / M. Stuchlík, S. Zak // *Biomedical Papers*. – 2001. – 145, no. 2. – P. 17–26.

433. Studies on a high encapsulation of colchicine by a niosome system / Y. Hao, F. Zhao, N. Li, Y. Yang, K. Li // *Int J Pharm.* – 2002. – 244 (1–2). – P. 73–80.

434. Sucrose stearatebased proniosome-derived niosomes for the nebulisable delivery of cromolyn sodium / A. Abd-Elbary, H. M. El-laithy, M. I. Tadros, A. Abd-Elbary, H. M. El-laithy, M. I. Tadros // *Int J Pharm.* – 2008. – 357 (12). – P. 189–198.

435. Sustained release of acyclovir from nano-liposomes and nano-niosomes: An in vitro study / B. Mukherjee, B. Patra, B. Layek, A. Mukherjee // *International Journal of Nanomedicine*. – 2007. – Vol. 2 (2). – P. 213–225.

436. Synergistic Effect of Curcumin-Cu and Curcumin-Ag Nanoparticle Loaded Niosome: Enhanced Antibacterial and Anti-biofilm Activities / A. Moammeri, E. Jamshidifar, K. Abbaspour, S. Sadeghi, L. Lamakani, I. J. B. C. Akbarzadeh // *Bioorg. Chem.* – 2021. – 115. – P. 105116.

437. Synthetic nanoparticles camouflaged with biomimetic erythrocyte membranes for reduced reticuloendothelial system uptake / L. Rao, J.H. Xu, B. Cai, H. Liu, M. Li, Y. Jia, et al. // *Nanotechnology*. – 27 (8). – 2016. – Article 085106.

438. Synthesis and characterization of poly(lactic acid-co-glycolic acid) complex microspheres as drug carriers / F. Wang, X. Liu, J. Yuan, S. Yang, Y. Li, Q. Gao // *J Biomater Appl.* – 31 (4). – 2016. – P. 544–552.

439. Tangri, P. Niosomes: formulation and evaluation / P. Tangri, S. Khurana // *International J of Biopharmaceutics*. – 2011. – 2 (1). – P. 4753.
440. Thakur, V. Niosomes and Liposomes - Vesicular Approach Towards Transdermal Drug Delivery / V. Thakur, A. Sonia, P. Bharat // *International journal of pharmaceutical and chemical sciences*. – 2012. – Vol. 1 (3). – P. 632–644.
441. Therapeutic applications of nanobiotechnology / Y. Dutt, R. P. Pandey, M. Dutt et al // *J Nanobiotechnol*. –2023. – 21. – P. 148.
442. The Antimicrobial Activity of Ciprofloxacin-Loaded Niosomes against Ciprofloxacin-Resistant and Biofilm-Forming *Staphylococcus aureus* / M. T. Kashef, N. M. Saleh, N. H. Assar, M. A. Ramadan // *Infection and Drug Resistance*. – 2020. – Vol. 13. – P. 1619–1629.
443. The cerebrovascular basement membrane: role in the clearance of β -amyloid and cerebral amyloid angiopathy / A. W. J. Morris, R. O. Carare, S. Schreiber, C. A. Hawkes // *Front Aging Neurosci* 6:1. – 2014. - P. 9.
444. The effect of surface charge on oral absorption of polymeric nanoparticles / X. J. Du, J. Wang, S. Iqbal, H. J. Li, Z. T. Cao, Y. Wang, J. Du, J. Wang // *Biomater Sci*. – 2018. <https://doi.org/10.1039/c7bm01096f>
445. The efficacy of aerosol treatment with non-ionic surfactant vesicles containing amphotericin B in rodent models of leishmaniasis and pulmonary aspergillosis infection / M. Alsaadi, J. L. Italia, A. B. Mullen, M. N. V. Ravi Kumar, A. A. Candlish, R. A. M. Williams // *J Control Release*. – 2012. – 160. – P. 685–691.
446. The endocytosis and intracellular fate of nanomedicines: implication for rational design / L. Kou, J. Sun, Y. Zhai, Z. He // *Asian J Pharm Sci*. – 2013. – 8 (1). – P. 1–10.
447. The Hitchhiker's guide to human therapeutic nanoparticle development / T. I. Ramos, C. A. Villacis-Aguirre, K. V. López-Aguilar, L. Santiago Padilla, C. Altamirano, J. R. Toledo, N. Santiago Vispo // *Pharmaceutics*. – 2022. – 14 (2). – P. 247.

448. The promising nanocarrier for doxorubicin and siRNA co-delivery by PDMAEMA-based amphiphilic nanomicelles / Q. Cheng, L. Du, L. Meng, S. Han, T. Wei, X. Wang, et al. // *ACS Appl Mater Interfaces*. – 2016. – 8 (7).– P. 4347–4356.

449. The use of micro- and nanocapsulation drugs in the treatment of systemic diseases in animals / V. Shakhova, V. Belyaev, E. Kastarnova // «World science: problems and innovations». – 2018. – P. 30-32.

450. Time-dependent changes in opsonin amount associated on nanoparticles alter their hepatic uptake characteristics / Nagayama S, Ogawara KI, Fukuoka Y, Higaki K, Kimura T // *Int J Pharm* 342 (1–2). – 2007. – P. 215–221.

451. Transmission of α -synuclein-containing erythrocyte-derived extracellular vesicles across the blood-brain barrier via adsorptive mediated transcytosis: another mechanism for initiation and progression of Parkinson's disease? / J. Matsumoto, T. Stewart, L. Sheng, N. Li, K. Bullock, N. Song, et al. // *Acta Neuropathol Com*. – 5 (1). – 2017. – P. 71.

452. Transferrin-conjugated polyphosphoester hybrid micelle loading paclitaxel for brain-targeting delivery: synthesis, preparation and in vivo evaluation / P. Zhang, L. Hu, Q. Yin, Z. Zhang, L. Feng, Y. Li // *J Control Release*, 159 (3). – 2012. – P. 429–434.

453. Transferrin receptor-targeted vitamin E TPGS micelles for brain cancer therapy: preparation, characterization and brain distribution in rats / S. Sonali, P. Agrawal, R. P. Singh, C. V. Rajesh, S. Singh, M. R. Vijayakumar, et al. // *Drug Deliv*. – 2016. – 23 (5).– P. 1788–1798.

454. Transmucosal nanoparticles: toxicological overview / S. Talkar, S. Dhoble, A. Majumdar, V Patravale // *Adv Exp Med Biol*. – 1048. – 2018. P. 37–57.

455. Tyagi, S. Novel Drug Delivery System (NDDS): Niosomes / S. Tyagi, C. J. Patel, T. Parashar, Soniya // *J of Biomedical and Pharmaceutical Res*. – 2012. – 1(3). – P.14–21.

456. Uptake, distribution, clearance, and toxicity of iron oxide nanoparticles with different sizes and coatings / Q. Feng, Y. Liu, J. Huang, K. Chen, J. Huang, K. Xiao // *Sci Rep.* – 8(1). – 2018. – P. 1–13.

457. Use of pronisome gel in antidepressant therapy: design and evaluation / Md. Sarfaraz, D. Vasantakumar, D. Hiremath, D. Goudannavar // *World J of Pharmaceutical Res.* – 2014. – 3(4). – P. 642–656.

458. Vancomycin-eluting niosomes: a new approach to the inhibition of staphylococcal biofilm on abiotic surfaces / H. S. Barakat, M. A. Kassem, L. K. El-Khordagui, N. M. Khalafallah // *AAPS PharmSciTech.* – 2014. – 15, no. 5. – P. 1263–1274.

459. Vesicular formation of trans-ferulic acid: an efficient approach to improve the radical scavenging and antimicrobial properties / A. Rezaei-roshan, M. Saeedi, K. Morteza-Semnani, J. Akbari, A. Hedayatizadeh-Omran, H. Goli, A. Nokhodchi // *Journal of Pharmaceutical Innovation.* – 2022. – 17, no. 3. – P. 652–661.

460. Vora, B. Proniosome based transdermal delivery of levonorgestrel for effective contraception / B. Vora, A. J. Khopade, N. K. Jain // *J. Control. Rel.* – 1998. – 54. – P. 149–165.

461. Watkins, K. E. Advances in applied microbiology / K. E. Watkins, M. Unnikrishnan // *Advances in Applied Microbiology.* – 2020. – 112. – P. 105–141.

462. Weiss, S. C. Conventional topical delivery systems / S. C. Weiss // *Department of Dermatology.* – 2011. – 24 (5). – P. 471–477.

463. Westh, H. Bactericidal effect of penicillin, ampicillin, and amoxicillin alone and in combination with tobramycin against *Enterococcus faecalis* as determined by kill-kinetic studies / H. Westh, N. Frimodt-Møller, E. Gutschik // *Infection.* – 1991. – 19, no. 3. – P. 170–173.

464. Wong, P. T. Mechanisms of drug release in nanotherapeutic delivery systems / P. T. Wong, S. K. Choi // *Chem Rev.* – 2015. – 115 (9). – P. 3388–3432.

465. Yokoyama, M. Polymeric micelles as drug carriers: their lights and shadows / M. Yokoyama // *J Drug Target,* 22 (7). - 2014. - P. 576-583.

466. Yousefpour Marzbali, M. Polymeric micelles as mighty nanocarriers for cancer gene therapy: a review / M. Yousefpour Marzbali, A Yari Khosroushahi // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2017. – 79 (4).– P. 637–649.

7. ПРИЛОЖЕНИЯ

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной работе и стратегическому развитию ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ, профессор
А.Н. Бобрышев
2023 г.
М.П.



**АКТ ВНЕДРЕНИЯ
результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и
технических работ**

Заказчик: Индивидуальный предприниматель Глава КФХ Барсук Т.Л.
(наименование организации)

Настоящим актом подтверждается, что результаты научно-исследовательской работы по теме «Лечебно-профилактические мероприятия при заболеваниях органов дыхания крупного рогатого скота.

(наименование темы)

Выполненной: Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет»

(наименование ВУЗа)

Внедрены в ИП ГКФХ Барсук Т.Л.
(наименование предприятия, где осуществлялось внедрение)

1. Вид внедрения результатов: антибактериальные препараты в ниосомальной форме, как составляющие, в схемах лечения и профилактики заболеваний органов дыхания крупного рогатого скота
2. Характеристика масштаба внедрения: партии препаратов при проведении ветеринарных мероприятий в терапии заболеваний органов дыхания крупного рогатого скота.
3. Форма внедрения: лечебно-профилактические мероприятия, включающие применение антибактериальных препаратов в ниосомальной форме.
4. Новизна результатов научно-исследовательских работ: получены качественно

новые результаты по эффективности применения антибактериальных препаратов в ниосомальной форме, проявляющиеся в их бактерицидном действии в отношении широкого спектра микроорганизмов.

5. Практическое использование: Внедрены технологии проведения ветеринарных мероприятий, предусматривающие применение химиотерапевтических средств с элементами «адресной доставки» действующего вещества при терапии заболеваний органов дыхания крупного рогатого скота.


6. Социально-экономический и научно-технический эффект: процедуры введения антибактериальных препаратов в ниосомальной форме являются безопасными для ветеринарных работников. Применение разработанных антибактериальных препаратов в ниосомальной форме позволяет сократить сроки выздоровления и повысить эффективность терапии заболеваний органов дыхания крупного рогатого скота.

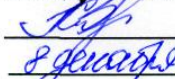
Сдал:
От ВУЗа

Принял:
От предприятия

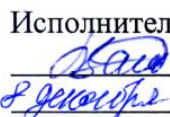
ФГБОУ ВО Ставропольский
государственный аграрный
университет
Ставропольский край, г. Став-
рополь,
пер. Зоотехнический 12

Индивидуальный предприниматель
Глава КФХ Барсук Татьяна Леонть-
евна
ИНН 234600306835
352066 Краснодарский край
Павловский район
Ул. Ленина, д.31
Заведующий ЖК

Руководитель НИР
 В.А. Беляев
8 декабря 2023 г.

 Харченко В.И.
8 декабря 2023 г.

МП

Исполнители НИР
 В.Н. Шахова
8 декабря 2023 г.

Главный ветеринарный врач
 Куликов С.А.
8 декабря 2023 г.





УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе и стратегическому развитию ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ, профессор

А.Н. Бобрышев

2023 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технических работ

Заказчик: ООО «Колхоз Псынадаха» Кабардино-Балкарской Республики
(наименование организации)

Настоящим актом подтверждается, что результаты научно-исследовательской работы по теме: «Лечебно-профилактические мероприятия при заболеваниях органов дыхания крупного рогатого скота.»

(наименование темы)

Выполненной: Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет»

(наименование ВУЗа)

Внедрены в ООО «Колхоз Псынадаха» Кабардино-Балкарской Республики
(наименование предприятия, где осуществлялось внедрение)

1. Вид внедрения результатов: антибактериальные препараты в ниосомальной форме, как составляющие, в схемах лечения и профилактики заболеваний органов дыхания крупного рогатого скота

2. Характеристика масштаба внедрения: партии препаратов при проведении ветеринарных мероприятий в терапии заболеваний органов дыхания крупного рогатого скота.

3. Форма внедрения: лечебно-профилактические мероприятия, включающие применение антибактериальных препаратов в ниосомальной форме.

4. Новизна результатов научно-исследовательских работ: получены качественно

новые результаты по эффективности применения антибактериальных препаратов в ниосомальной форме, проявляющиеся в их бактерицидном действии в отношении широкого спектра микроорганизмов.

5. Практическое использование: Внедрены технологии проведения ветеринарных мероприятий, предусматривающие применение химиотерапевтических средств с элементами «адресной доставки» действующего вещества при терапии заболеваний органов дыхания крупного рогатого скота.

6. Социально-экономический и научно-технический эффект: процедуры введения антибактериальных препаратов в ниосомальной форме являются безопасными для ветеринарных работников. Применение разработанных антибактериальных препаратов в ниосомальной форме позволяет сократить сроки выздоровления и повысить эффективность терапии заболеваний органов дыхания крупного рогатого скота.

Сдал:
От ВУЗа

Принял:
От предприятия

ФГБОУ ВО Ставропольский
государственный аграрный
университет
Ставропольский край, г.
Ставрополь,
пер. Зоотехнический 12

Руководитель НИР
В.А. Беляев
14 декабря 2023 г.

Исполнители НИР
В.Н. Шахова
14 декабря 2023 г.





УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной и инновационной работе ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ, профессор
А.Н. Бобрышев
2022 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технических работ

Заказчик: Сельскохозяйственный производственный кооператив племзавод «Путь Ленина» (наименование организации)

Настоящим актом подтверждается, что результаты научно-исследовательской работы по теме «Лечебно-профилактические мероприятия при заболеваниях органов дыхания крупного рогатого скота».

(наименование темы)

Выполненной: Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет» (наименование ВУЗа)

Внедрены в Сельскохозяйственном производственном кооперативе племзаводе «Путь Ленина» (наименование предприятия, где осуществлялось внедрение)

1. Вид внедрения результатов: антибактериальные препараты в ниосомальной форме, как составляющие, в схемах лечения и профилактики заболеваний органов дыхания крупного рогатого скота

2. Характеристика масштаба внедрения: партии препаратов при проведении ветеринарных мероприятий в терапии заболеваний органов дыхания крупного рогатого скота.

3. Форма внедрения: лечебно-профилактические мероприятия, включающие применение антибактериальных препаратов в ниосомальной форме.

4. Новизна результатов научно-исследовательских работ: получены качественно

новые результаты по эффективности применения антибактериальных препаратов в ниосомальной форме, проявляющиеся в их бактерицидном действии в отношении широкого спектра микроорганизмов.

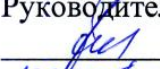
5. Практическое использование: Внедрены технологии проведения ветеринарных мероприятий, предусматривающие применение химиотерапевтических средств с элементами «адресной доставки» действующего вещества при терапии заболеваний органов дыхания крупного рогатого скота.

6. Социально-экономический и научно-технический эффект: процедуры введения антибактериальных препаратов в ниосомальной форме являются безопасными для ветеринарных работников. Применение разработанных антибактериальных препаратов в ниосомальной форме позволяет сократить сроки выздоровления и повысить эффективность терапии заболеваний органов дыхания крупного рогатого скота.

Сдал: Принял:
От ВУЗа От предприятия

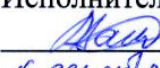
ФГБОУ ВО Ставропольский государственный аграрный университет
Ставропольский край, г. Ставрополь,
пер. Зоотехнический 12

Сельскохозяйственный производственный кооператив
племзавод «Путь Ленина»
ИНН 2622002078
КПП 262201001 БИК 040702615
Кор. счет 3010181090707020000615

Руководитель НИР

В.А. Беляев
16 декабря 2022 г.

Председатель СПК «Путь Ленина»

А.И. Фомин
16 декабря 2022 г.

Исполнитель НИР

В.Н. Шахова
16 декабря 2022 г.

МП
Главный ветеринарный врач

С.Н. Шпаков
16 декабря 2022 г.



Проректор по научной и инновационной работе ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ, профессор
А.Н. Бобрышев
2022 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технических работ

Заказчик: Сельскохозяйственный производственный кооператив «Владимировский»
(наименование организации)

Настоящим актом подтверждается, что результаты научно-исследовательской работы по теме «Лечебно-профилактические мероприятия при заболеваниях органов дыхания крупного рогатого скота.»

(наименование темы)

Выполненной: Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет»
(наименование ВУЗа)

Внедрены в Сельскохозяйственном производственном кооперативе «Владимировский»
(наименование предприятия, где осуществлялось внедрение)

1. Вид внедрения результатов: антибактериальные препараты в ниосомальной форме, как составляющие, в схемах лечения и профилактики заболеваний органов дыхания крупного рогатого скота

2. Характеристика масштаба внедрения: партии препаратов при проведении ветеринарных мероприятий в терапии заболеваний органов дыхания крупного рогатого скота.

3. Форма внедрения: лечебно-профилактические мероприятия, включающие применение антибактериальных препаратов в ниосомальной форме.

4. Новизна результатов научно-исследовательских работ: получены качественно

новые результаты по эффективности применения антибактериальных препаратов в ниосомальной форме, проявляющиеся в их бактерицидном действии в отношении широкого спектра микроорганизмов.

5. Практическое использование: Внедрены технологии проведения ветеринарных мероприятий, предусматривающие применение химиотерапевтических средств с элементами «адресной доставки» действующего вещества при терапии заболеваний органов дыхания крупного рогатого скота.

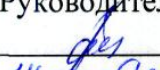
6. Социально-экономический и научно-технический эффект: процедуры введения антибактериальных препаратов в ниосомальной форме являются безопасными для ветеринарных работников. Применение разработанных антибактериальных препаратов в ниосомальной форме позволяет сократить сроки выздоровления и повысить эффективность терапии заболеваний органов дыхания крупного рогатого скота.

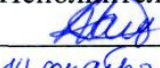
Сдал:
От ВУЗа

Принял:
От предприятия

ФГБОУ ВО Ставропольский государственный аграрный университет
Ставропольский край, г. Ставрополь,
пер. Зоотехнический 12

СПК «Владимировский»
Ставропольский край,
Туркменский район,
п. Владимировка, улица Ленина 72

Руководитель НИР

В.А. Беляев
14 декабря 2022 г.

Исполнитель НИР

В.Н. Шахова
14 декабря 2022 г.


Председатель СПК
Ю.И. Крупинский
14 декабря 2022 г.


Главный ветеринарный врач
М.Б. Багаев
14 декабря 2022 г.



УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной и инновационной работе ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ, профессор

А.Н. Бобрышев

2022 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технических работ

Заказчик: Сельскохозяйственный производственный кооператив племенном репродукторе «Красный Маныч»

(наименование организации)

Настоящим актом подтверждается, что результаты научно-исследовательской работы по теме «Лечебно-профилактические мероприятия при заболеваниях органов дыхания крупного рогатого скота.»

(наименование темы)

Выполненной: Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет»

(наименование ВУЗа)

Внедрены в Сельскохозяйственном производственном кооперативе племенном репродукторе «Красный Маныч»

(наименование предприятия, где осуществлялось внедрение)

1. Вид внедрения результатов: антибактериальные препараты в ниосомальной форме, как составляющие, в схемах лечения и профилактики заболеваний органов дыхания крупного рогатого скота
2. Характеристика масштаба внедрения: партии препаратов при проведении ветеринарных мероприятий в терапии заболеваний органов дыхания крупного рогатого скота.
3. Форма внедрения: лечебно-профилактические мероприятия, включающие применение антибактериальных препаратов в ниосомальной форме.
4. Новизна результатов научно-исследовательских работ: получены качественно

новые результаты по эффективности применения антибактериальных препаратов в ниосомальной форме, проявляющиеся в их бактерицидном действии в отношении широкого спектра микроорганизмов.

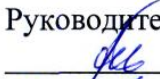
5. Практическое использование: Внедрены технологии проведения ветеринарных мероприятий, предусматривающие применение химиотерапевтических средств с элементами «адресной доставки» действующего вещества при терапии заболеваний органов дыхания крупного рогатого скота.


6. Социально-экономический и научно-технический эффект: процедуры введения антибактериальных препаратов в ниосомальной форме являются безопасными для ветеринарных работников. Применение разработанных антибактериальных препаратов в ниосомальной форме позволяет сократить сроки выздоровления и повысить эффективность терапии заболеваний органов дыхания крупного рогатого скота.

Сдал:
От ВУЗа

Принял:
От предприятия

ФГБОУ ВО Ставропольский государственный аграрный университет
Ставропольский край, г. Ставрополь,
пер. Зоотехнический 12

Руководитель НИР
 В.А. Беляев
15 декабря 2022 г.

Исполнитель НИР
 В.Н. Шахова
15 декабря 2022 г.

СПК ПР «Красный Маныч»
Ставропольский край,
Туркменский район,
п. Красный Маныч, улица Тихая 2

Председатель СПК
 Г.Л. Грищенко
15 декабря 2022 г.

МП
Главный ветеринарный врач
 В.А. Павлов
15 декабря 2022 г.



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2687493

**СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦЕФОТАКСИМА МЕТОДОМ
ОБРАЩЕННО-ФАЗНОЙ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ
ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ**

Патентообладатель: *Федеральное казённое учреждение
здравоохранения "Ставропольский научно-
исследовательский противочумный институт" Федеральной
службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и
благополучия человека (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2018135531

Приоритет изобретения 08 октября 2018 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 14 мая 2019 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 08 октября 2038 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Иблиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
№ 2804102

Способ определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам при лечении гнойно- воспалительных заболеваний животных

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Ставропольский государственный аграрный университет" (RU)*

Авторы: *Шахова Валерия Николаевна (RU), Светлакова Елена
Валентиновна (RU), Беляев Валерий Анатольевич (RU),
Севостьянова Ольга Игоревна (RU), Усольцева Ангелина
Александровна (RU), Говорова Милана Владимировна (RU)*

Заявка № 2022129594
Приоритет изобретения **15 ноября 2022 г.**
Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **26 сентября 2023 г.**
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **15 ноября 2042 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 429b6a0fe3853164baf96f83b73b4aa7
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

Ю.С. Зубов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2725136

Способ моделирования внутрибрюшного синегнойного инфекционного процесса

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный аграрный университет" (RU)*

Авторы: *Шахова Валерия Николаевна (RU), Беляев Валерий Анатольевич (RU), Светлакова Елена Валентиновна (RU), Кастарнова Елена Сергеевна (RU), Зинченко Дмитрий Алексеевич (RU)*

Заявка № 2019137642

Приоритет изобретения 21 ноября 2019 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 30 июня 2020 г.

Срок действия исключительного права

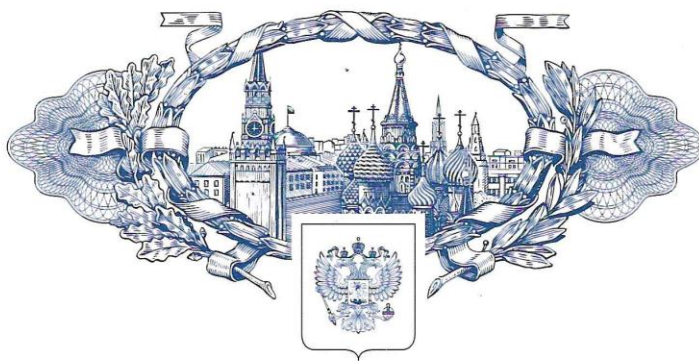
на изобретение истекает 21 ноября 2039 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Изrael



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2723745

Способ моделирования интраперитонеального стафилококкового инфекционного процесса

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный аграрный университет" (RU)*

Авторы: *Шахова Валерия Николаевна (RU), Беляев Валерий Анатольевич (RU), Светлакова Елена Валентиновна (RU), Кастарнова Елена Сергеевна (RU), Зинченко Дмитрий Алексеевич (RU)*

Заявка № 2019137653

Приоритет изобретения 21 ноября 2019 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 17 июня 2020 г.

Срок действия исключительного права

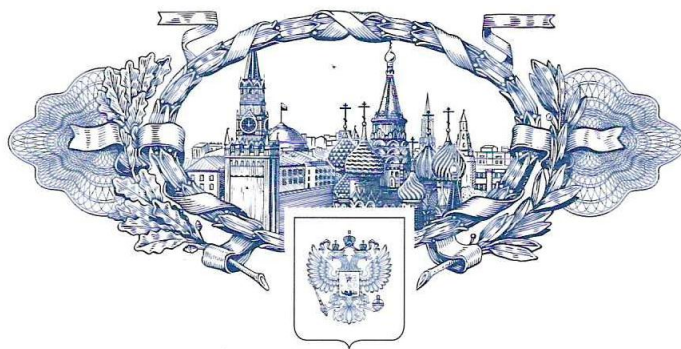
на изобретение истекает 21 ноября 2039 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2749374

Способ лечения интраперитонеального стафилококкового инфекционного процесса ниосомальным офлоксацином

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный аграрный университет" (RU)*

Авторы: *Шахова Валерия Николаевна (RU), Беляев Валерий Анатольевич (RU), Кастарнова Елена Сергеевна (RU), Зинченко Дмитрий Алексеевич (RU), Светлакова Елена Валентиновна (RU), Ковалев Дмитрий Анатольевич (RU), Жиров Андрей Михайлович (RU)*

Заявка № 2020135763

Приоритет изобретения 29 октября 2020 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 09 июня 2021 г.

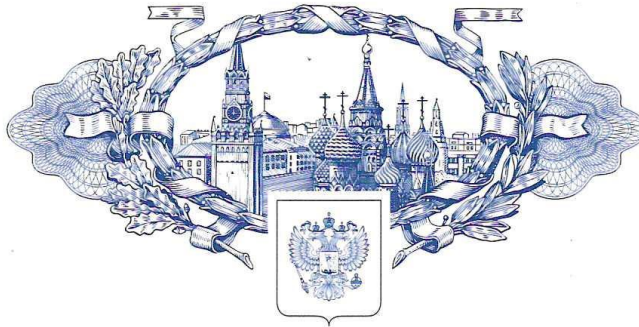
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 29 октября 2040 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2786839

Способ определения аминогликозидных антибиотиков методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный аграрный университет" (RU)*

Авторы: *Шахова Валерия Николаевна (RU), Беляев Валерий Анатольевич (RU), Севостьянова Ольга Игоревна (RU), Светлакова Елена Валентиновна (RU), Говорова Милана Владимировна (RU), Жиров Андрей Михайлович (RU), Ковалев Дмитрий Анатольевич (RU)*

Заявка № 2022129592

Приоритет изобретения **15 ноября 2022 г.**

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **26 декабря 2022 г.**

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **15 ноября 2042 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю. С. Зубов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2805933

Способ получения нносомальной формы гентамицина

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный аграрный университет" (RU)*

Авторы: *Шахова Валерия Николаевна (RU), Беляев Валерий Анатольевич (RU), Севостьянова Ольга Игоревна (RU), Светлакова Елена Валентиновна (RU), Жиров Андрей Михайлович (RU), Ковалев Дмитрий Анатольевич (RU)*

Заявка № 2023102855

Приоритет изобретения 09 февраля 2023 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 24 октября 2023 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 09 февраля 2043 г.

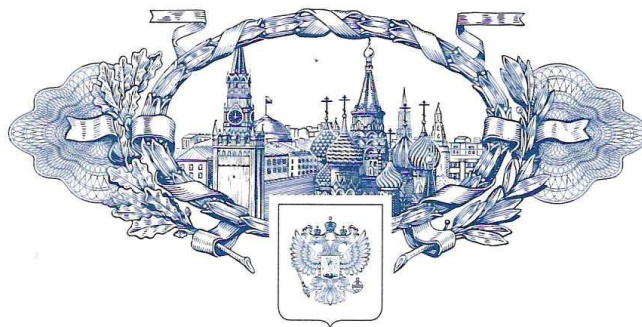
*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 429b6a0fe3853164baf96f83b73b4aa7
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

Ю.С. Зубов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
№ 2754849

Способ фракционирования ниосом

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный аграрный университет" (RU)*

Авторы: *Ковалев Дмитрий Анатольевич (RU), Жиров Андрей Михайлович (RU), Писаренко Сергей Владимирович (RU), Куличенко Александр Николаевич (RU), Шахова Валерия Николаевна (RU), Беляев Валерий Анатольевич (RU), Кастарнова Елена Сергеевна (RU)*

Заявка № 2020125052

Приоритет изобретения 20 июля 2020 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 08 сентября 2021 г.

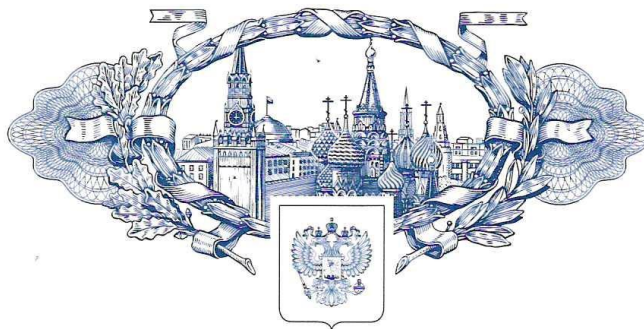
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 20 июля 2040 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Излиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
№ 2754850

Способ определения скорости высвобождения инкапсулированного в нисомы цефотаксима *in vitro*

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный аграрный университет" (RU)*

Авторы: *Ковалев Дмитрий Анатольевич (RU), Жиров Андрей Михайлович (RU), Писаренко Сергей Владимирович (RU), Куличенко Александр Николаевич (RU), Шахова Валерия Николаевна (RU), Беляев Валерий Анатольевич (RU), Кастарнова Елена Сергеевна (RU)*

Заявка № 2020125053

Приоритет изобретения 20 июля 2020 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 08 сентября 2021 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 20 июля 2040 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Иблиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2687496

**СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ НИСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ
ЦЕФОТАКСИМА**

Патентообладатель: *Федеральное казённое учреждение здравоохранения "Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2018135530

Приоритет изобретения 08 октября 2018 г.

Дата государственной регистрации в


Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 14 мая 2019 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 08 октября 2038 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

 Г.П. Ивлиев

