



ФАРМАКОЛОГИЯ, ТОКСИКОЛОГИЯ, ФАРМАЦИЯ

УДК: 619:636.028:615.281:615.37:611.018

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2026.1.94

ОЦЕНКА ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТОВ «ГЕНТАБИФЕРОН-С» И «ПРОПИГ» ПРИ МНОГОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ ЛАБОРАТОРНЫМ МЫШАМ (ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Григорьева Н.А. – канд. ветеринар. наук, ст. науч. сотр. (ORCID 0000-0002-7593-1198); Михайлов Е.В. – канд. ветеринар. наук, вед. науч. сотр. (ORCID 0000-0001-5457-1325)

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» (ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»)

*gna_91@bk.ru

Ключевые слова: антибиотики, цитокины, интерфероны, мышцы, гистология.
Key words: antibiotics, cytokines, interferons, mice, histology.

Поступила: 25.11.2025

Принята к публикации: 05.03.2026

Опубликована онлайн: 01.04.2026



РЕФЕРАТ

Исследование направлено на изучение возможного токсикологического воздействия на печень белых мышей (n=12) «Гентабиферона-С» и «Пропига». Введение субстанций проводили внутримышечно 1 раз в день в течение 14 дней в дозировках 1/10 LD₅₀ (550 мг/кг и 641 мг/кг соответственно) и 1/50 LD₅₀ (110 мг/кг и 128 мг/кг соответственно), животные контрольной группы эквивалентно получали стерильный раствор 0,9% NaCl. Материалом для исследования служила печень мышей, которую выделяли, проводили макроскопическую оценку с последующим взвешиванием, определением массового коэффициента и гистологическим исследованием. В результате проведенного макроскопического исследования печени мышей опытных и контрольной групп не выявлено выраженных общепатологических и специфических деструктивных изменений. При гистологическом исследовании установлено наличие очаговых изменений у животных в опытных группах. Степень проявления негативного воздействия напрямую зависела от используемой дозы. Присутствовали лейкоцитарные инфильтраты, отмечали признаки полиморфизма ядер гепатоцитов и очаговой вакуолизации цитоплазмы, легкий гидропический отек, что в комплексе трактуется как проявление слабо-выраженной дистрофии. Встречались периваскулярные "муфты", мелкие очажки пролиферации фибробластов и отложения коллагеновых волокон, указывающие на начало фиброза. По истечении восстановительного периода (10 дней) наблюдали положительную динамику в восстановлении паренхиматозной ткани печени и подтверждается результатами морфометрического анализа. В группе с наиболее выраженной патологией

(«Гентабиферон-С», 1/10 LD₅₀) количество воспалительных очагов снизилось на 81,0%, фиброзных — на 73,0% (p<0,05), что указывает на потенциальную обратимость изменений. Таким образом, полученные данные наглядно показывают, что гепатотоксический эффект является дозозависимым, наиболее выражен у «Гентабиферона-С» в высокой дозе и в значительной степени обратим после отмены препаратов.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

В современном животноводстве одной из основных проблем являются бактериальные и вирусные инфекции. При этом достаточно часто встречаются комбинированные инфекции, когда на фоне заболевания с вирусной этиологией происходит развитие патогенной бактериальной микрофлоры. Данный процесс может быть связан со снижением общей резистентности организма во время болезни, что приводит к снижению устойчивости организма к инфекционным агентам. Развитие коинфекций и растущая устойчивость бактерий к антибиотикам сильно осложняет лечение поголовья и приводит к экономическим потерям [1]. В связи с этим поиск новых путей фармакокоррекции остаётся актуальным и востребованным направлением в современной ветеринарии. Необходимы комплексные препараты, обладающие как антибактериальным действием, так и повышающие эффективность лечения при вирусных инфекциях. При этом быть безопасными, обладать низкой токсичностью и высокой терапевтической эффективностью [2, 3].

Возможными путями решения проблемы является использование средств на основе антибиотиков в комплексе с интерферонами, которые проявляют антивирусную активность, обеспечивают иммунорегулирующее, противовоспалительное и опосредованное антибактериальное действие, повышая поглотительную активность фагоцитов [4-6].

Примером таких средств являются «Гентабиферон-С» и «Пропис» на основе альфа- и гамма- интерферонов свиных рекомбинантных. В состав первого препарата так же входит гентамицина сульфат, второго - азитромицин, левофлоксацин, витамины А и Е.

Данное исследование было посвящено изучению токсикологического воздей-

ствия на печень белых мышей «Гентабиферона-С» и «Прописа» при их многократном применении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Исследовательская работа была выполнена в условиях вивария ФГБНУ «ВНИИПФиТ» на конвенциональных белых мышах, содержащихся в стандартных условиях в соответствии с правилами лабораторной практики, применяемыми на территории Российской Федерации (ETS 123, Strasbourg, 1986; Директива 2010/63/EU от 22.09.2010 г; ГОСТ 33216-2014, ГОСТ 33215-2014). Организация экспериментальной работы соответствовала требованиям Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях, и была одобрена биоэтической комиссией института.

Животные были разделены на 5 групп (n=12) по принципу парных аналогов. Введение субстанций проводили внутримышечно 1 раз в день в течение 14 дней (таблица 1) в рамках исследования подострой токсичности препаратов [7].

Отбор материала для гистологического исследования проводили в 2 этапа: на следующий день после завершения курса применения и по прошествии ещё 10 дней восстановительного периода, выводя животных из опыта с помощью CO₂-камеры по 6 голов из каждой группы, соответственно.

Материалом для гистологического исследования служила печень мышей, которую выделяли, проводили макроскопическую оценку с последующим взвешиванием, определением массового коэффициента (вес органа, г/ вес животного, г) и гистологическим исследованием. Гистологическая проводка полученного ма-

териала осуществлялась по стандартным методикам. Образцы печени фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, подвергали обезвоживанию путём помещения материала в спирты с возрастающей концентрацией и заливали в парафин. Гистологические поперечные срезы толщиной 4—5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином [8]. Морфологическое исследование гистологических препаратов проводили на микроскопе «Биомед-5» с цифровой цветной камерой. Морфологическую оценку состояния пе-

ченочной ткани осуществляли на основе морфометрического исследования гистологических срезов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерного пакета программ Statistica, версия v10. Рассчитывали среднюю арифметическую (M) и стандартное отклонение (SD), достоверность различия между выборками (p) оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверными считали показатели при $p < 0,05$.

Таблица 1 – Дизайн эксперимента

№ группы	Название препарата	Используемая дозировка
1	Контроль - препарат не получали	стерильный раствор 0,9% NaCl эквивалентно
2	«Гентабиферон-С»	1/10 LD ₅₀
3	«Гентабиферон-С»	1/50 LD ₅₀
4	«Пропиг»	1/10 LD ₅₀
5	«Пропиг»	1/50 LD ₅₀

Примечание: «Гентабиферон-С» 1/10 LD₅₀ - 550 мг/кг, 1/50 LD₅₀ - 110 мг/кг; «Пропиг» 1/10 LD₅₀ - 641 мг/кг, 1/50 LD₅₀ - 128 мг/кг, установлены до начала исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

В результате проведённого макроскопического исследования печени мышей опытных и контрольной групп не выявлено выраженных общепатологических и специфических деструктивных изменений. Весовые коэффициенты органов во всех опытных группах статистически не отличались от контрольных показателей (таблица 2).

Гистологическое исследование выявило ряд изменений в печени опытных животных, зависящих от дозы исследуемых субстанций и наличия восстановительного периода.

В первый этап отбора материала (сразу после курса инъекций) в группе 1 (контроль) отмечали сохранение архитектоники печени. Печёночные дольки имели чёткие контуры, гепатоциты были расположены радиальными балками вокруг центральных вен. Цитоплазма гепатоцитов оптически светлая, ядра округлые, везикулярные, расположены централь-

но. Портальные тракты не изменены, желчные протоки без особенностей. Сосудистые структуры запустевшие. В группе 3 и 5 («Гентабиферон-С» и «Пропиг», 1/50 LD₅₀) картина в целом была сопоставима с контролем. У единичных животных визуализировались минимальные признаки полиморфизма ядер гепатоцитов и незначительная очаговая вакуолизация цитоплазмы, что трактуется как проявление слабовыраженной дистрофии. Группа 4 («Пропиг», 1/10 LD₅₀): на фоне относительно сохранной архитектоники отмечались очаговые изменения. В перипортальных зонах и вокруг центральных вен наблюдались небольшие лейкоцитарные инфильтраты сопоставимым с размером 3-5 гепатоцитов, преимущественно лимфогистиоцитарного характера. В паренхиме местами выявлялись единичные мелкоочаговые некрозы гепатоцитов с последующим лизисом и слабой макрофагальной реакцией. В группе 2 («Гентабиферон-С», 1/10 LD₅₀) наблюда-

ли наиболее выраженные изменения. Помимо описанных для группы 4 инфильтратов, здесь регулярно встречались периваскулярные "муфты" — значительные скопления лимфоидных клеток вокруг мелких сосудов, иногда суживающие их просвет. Характерным находками были мелкие очажки пролиферации фибробластов и отложения коллагеновых волокон, указывающие на начало фиброза. Цитоплазма части гепатоцитов была умеренно вакуолизирована, отмечался легкий гидропический отек.

Во втором этапе отбора материала (после 10-дневного восстановительного периода) наиболее выраженные изменения наблюдали в группе 2 («Гентабиферон-С», 1/10 LD₅₀). Отмечали наличие мелких очажков пролиферации фибробластов и отложения коллагеновых волокон, указывающие на начало фиброза (рис. 1а), встречались периваскулярные "муфты" (рис. 1б). Цитоплазма части ге-

патоцитов была умеренно вакуолизирована, выявлен незначительный гидропический отек. В группе 4 («Пропиг», 1/10 LD₅₀) отмечена положительная динамика: воспалительные инфильтраты значительно уменьшились в размерах и клеточной плотности (рис. 1в), в большинстве полей зрения не определялись. На месте некрозов сформировались нежные рубчики из созревающей соединительной ткани или происходила регенерация гепатоцитов. В группе 2 («Гентабиферон-С», 1/10 LD₅₀), несмотря на выраженную положительную динамику, остаточные явления были наиболее заметными. Периваскулярные инфильтраты сохранялись, но становились менее плотными (рис. 1г). В паренхиме визуализировались дискретные микроочаги фиброза как исход активного воспаления (рис. 1д). Вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов была незначительной.

Таблица 2 – Массовые коэффициенты печени мышей после многократного применения препаратов на основе антибиотиков и цитокинов

№ группы	Этап отбора образцов печени	
	1-й	2-й
1	0,05±0,0	0,05±0,003
2	0,06±0,002	0,05±0,002
3	0,06±0,002	0,05±0,002
4	0,06±0,002	0,05±0,002
5	0,06±0,002	0,05±0,002

Результаты морфометрического анализа (таблица 3) объективно подтвердили тенденции, выявленные при качественном гистологическом исследовании, и позволили установить дозозависимый и обратимый характер гепатотоксичности изучаемых препаратов.

Как следует из данных таблицы, статистически достоверные изменения, по сравнению с контрольной группой, были зарегистрированы только в группе 2 (получавшей «Гентабиферон-С» в высокой дозе (1/10 LD₅₀)) на первом этапе исследования. Общее количество патологических очагов в этой группе составило 3,2±0,5 в поле зрения, причём большая часть из них (2,1±0,3) приходилась на

очаги воспаления, а меньшая (1,1±0,2) — на очаги фиброза. Это указывает на то, что токсический эффект проявлялся не только острым воспалением, но и запускал процессы перестройки соединительной ткани.

Результаты морфометрического анализа свидетельствуют о дозозависимой регрессии гистологических изменений в печени после 10-дневного восстановительного периода. В группе с наиболее выраженной патологией («Гентабиферон-С», 1/10 LD₅₀) количество воспалительных очагов снизилось на 81,0%, фиброзных — на 73,0% (p<0,05). Выявленная тенденция указывает на потенциальную обратимость изменений, однако для под-

тверждения полной резорбции фиброзных структур необходимо проведение дополнительных исследований с применением специфических красителей коллагена и более длительным периодом наблюдения.

В группе 4 («Пропиг», 1/10 LD₅₀) на первом этапе также фиксировалось повышенное общее количество очагов (2,0±0,3), однако оно не достигало статистической значимости по сравнению с контролем и было ниже, чем в группе 2. После восстановительного периода показатели в этой группе нормализовались до

уровня 0,4±0,1, что демонстрирует хорошую способность печени к регенерации и после применения высокой дозы «Пропига». Группы 3 и 5, получавшие препараты в низких дозировках (1/50 LD₅₀), на обоих этапах исследования не показали статистически значимых отличий от контрольной группы. Количество очагов в них было минимальным (0,1–0,3), что клинически можно интерпретировать как отсутствие существенной гепатотоксичности при применении в данных дозах.

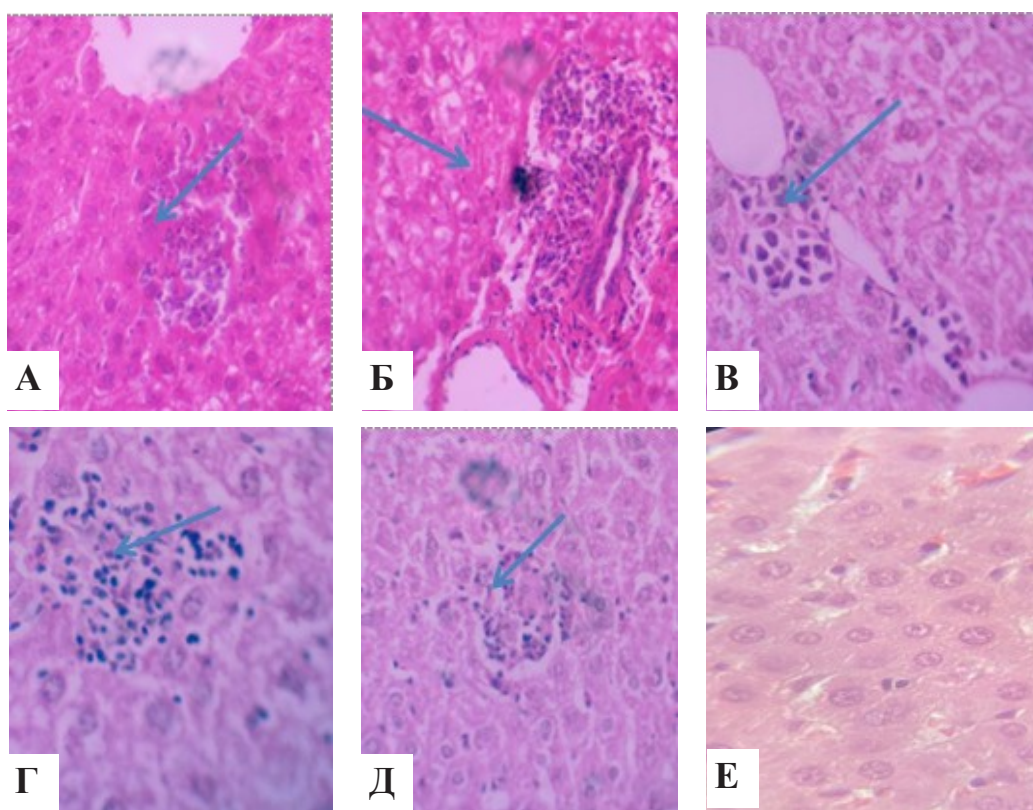


Рисунок 1 – Гистологическое строение печени мышей после многократного применения препаратов на основе антибиотиков и цитокинов. А – очаг пролиферации фибробластов и отложения коллагена в паренхиме (группа 2, 1-й этап); Б – плотный лимфоцитостийоцитарный инфильтрат, формирующий периваскулярную "муфту" (группа 2, 1-й этап); В – уменьшение воспалительной инфильтрации после восстановительного периода (группа 4, 2-й этап); Г – остаточная периваскулярная инфильтрация (группа 2, 2-й этап); Д – микроочаг фиброза в паренхиме печени (группа 2, 2-й этап); Е – нормальное гистологическое строение печени (группа 1, контроль).

Окраска гематоксилин-эозином ув. Х400.

Таблица 3 – Результаты морфометрического анализа гистологических изменений в печени мышей

№ группы	Препарат, доза	Этап отбора образцов печени [■]	Количество очагов воспаления	Количество очагов фиброза	Общее количество очагов
1	Контроль	1-й	0	0	0
		2-й	0	0	0
2	«Гентабиферон-С», 1/10 LD ₅₀	1-й	2,1 ± 0,3	1,1 ± 0,2	3,2 ± 0,5*
		2-й	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,7 ± 0,2
3	«Гентабиферон-С», 1/50 LD ₅₀	1-й	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,0	0,3 ± 0,1
		2-й	0,1 ± 0,0	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1
4	«Пропиг», 1/10 LD ₅₀	1-й	1,5 ± 0,2	0,5 ± 0,1	2,0 ± 0,3
		2-й	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,4 ± 0,1
5	«Пропиг», 1/50 LD ₅₀	1-й	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,2 ± 0,1
		2-й	0	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0

Примечание: ● – достоверное различие ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой и соответствующими группами на низких дозировках на том же этапе исследования. ■ – 1-й этап отбора - непосредственно после применения препаратов, 2-й этап - после восстановительного периода.

Таким образом, данные морфометрии наглядно показывают, что гепатотоксический эффект является дозозависимым, наиболее выражен у «Гентабиферона-С» в высокой дозе и в значительной степени обратим после отмены препарата.

EVALUATION OF HEPATOTOXICITY OF "GENTABIFERON-C" AND "PROPIG" PREPARATIONS UPON REPEATED ADMINISTRATION TO LABORATORY MICE (PRECLINICAL STUDY)

Grigoryeva N.A. – PhD in Veterinary Sciences, (ORCID 0000-0002-7593-1198); **Mikhaylov E.V.** – PhD in Veterinary Sciences, Leading Researcher (ORCID 0000-0001-5457-1325).

All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy

*gna_91@bk.ru

ABSTRACT

The study was aimed at investigating the possible toxicological effect of Gentabiferon-C and Propig on the liver of white mice (n=12). The substances were administered

intramuscularly once a day for 14 days at dosages of 1/10 LD₅₀ (550 mg/kg and 641 mg/kg, respectively) and 1/50 LD₅₀ (110 mg/kg and 128 mg/kg, respectively). The control group animals received an equal volume of sterile 0,9% NaCl solution. The mouse liver served as the material for the study. It was isolated, macroscopically assessed, then weighed, the mass coefficient was determined, and the liver was histologically examined. Macroscopic examination of the liver of mice from the experimental and control groups did not reveal any pronounced general pathological or specific destructive changes. The organ mass coefficients did not statistically differ from the control values. Histological examination revealed the presence of focal changes in animals from the experimental groups. The severity of the adverse effects was directly dependent on the dose used. Leukocyte infiltrates were present, signs of hepatocyte nuclear polymorphism and focal cytoplasmic vacuolization were noted, as well as mild hydropic edema, which, taken together, is interpreted as a manifestation of mild dystrophy. Perivascular "cuffs", small foci of fibroblast proliferation, and collagen fiber deposits were observed, indicating the onset of fibrosis.

After the recovery period (10 days), positive dynamics in the restoration of liver parenchymal tissue were observed, confirmed by the results of morphometric analysis. In the group with the most severe pathology ("Gentabiferon-C", 1/10 LD₅₀), the number of inflammatory foci decreased by 81,0%, and fibrotic foci by 73,0% (p<0,05), indicating potential reversibility of the changes. Thus, the data obtained clearly demonstrate that the hepatotoxic effect is dose-dependent, is most pronounced with high doses of "Gentabiferon-C", and is largely reversible after discontinuation of the drug.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Исследуемые препараты обладают слабо выраженной гепатотоксичностью, при этом степень проявления негативного воздействия прямо пропорциональна используемой дозе. По истечении восстановительного периода отмечено восстановление паренхиматозной ткани печени, что свидетельствует об обратимости возникших изменений и безопасности многократного применения субстанций.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гусев А.А., Авиллов В.М., Стекольников А.А., Енгашев С.В. Антибиотикорезистентность и альтернативные методы профилактики и борьбы с бактериальными инфекциями. *Международный вестник ветеринарии*. 2025. -№2. -С.62-74. DOI: 10.52419/issn2072-2419.2025.2.62.
2. Григорьева Н.А. Применение интерферонсодержащих препаратов в терапии инфекционной патологии сельскохозяйственных животных. Материалы научно-практической конференции «Теория и практика инновационных технологий в АПК». Воронеж, 2021. С. 67-69. Точка доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46954690>.
3. Бирюкова Н. П., Русаков С. В., Напалкова В. В. Общие принципы доклинической оценки безопасности фармакологических лекарственных средств для ветеринарного применения. *Ветеринарный врач*. 2018; 1: 3-9. Точка доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/obshchie-printsipy-doklinicheskoy-otsenki-bezopasnosti>

farmakologicheskikh-lekarstvennyh-sredstv-dlya-veterinarnogo-primeneniya/viewer.

4. Ческидова Л.В., Брюхова И.В., Григорьева Н.А. Перспективные направления создания лекарственных средств нового поколения для животных с применением биотехнологий (обзор). *Ветеринарный фармакологический вестник*. 2019.- № 2 (7).- С. 29-38. DOI: 10.17238/issn2541-8203.2019.2.29.
5. Шабунин С. В., Востроилова Г. А., Григорьева Н. А., Жуков М. С., Грицюк В. А. Интерфероны-α и -γ в клинической ветеринарной практике при профилактике и лечении инфекционных заболеваний у крупного рогатого скота и свиней (обзор). *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. 2022. 23(1): 16-35. DOI 10.30766/2072-9081.2022.23.1.16-35.
6. Kishko Ia. G., Vasylenko M. I. Action of natural gamma-interferons on functional activity of phagocytes and antibody synthesis after vaccination. *Mikrobiologichnii Zhurnal*. 2000;62(6):26-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11247346/>.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. — М.: изд-во Гриф и К, 2012. - 944 с.
8. Методы морфологических исследований / С. М. Сулейманов, А. В. Гребенщиков, Е. В. Михайлов, И. С. Толкачев и др. // 2 е издание, исправленное и дополненное, ГНУ ВНИВИПФиТ: Воронеж, 2007. — 87 с.

REFERENCE

1. Gusev A.A., Avilov V.M., Stekolnikov A.A., Engashev S.V. Antibiotic resistance and alternative methods of prevention and control of bacterial infections. *International Journal of Veterinary Medicine*. 2025;(2):62-74. (In Russ.) DOI: 10.52419/issn2072-2419.2025.2.62
2. Grigorieva N.A. "Use of interferon-containing drugs in the treatment of infectious diseases in farm animals." Proceedings of the scientific and practical conference "Theory and Practice of Innovative Technologies in the Agricultural Sector." Voronezh,

2021. pp. 67-69. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46954690>.
3. Birukova N.P., Rusakov S.V., Napalkova V.V. General principles of preclinical safety evaluation of pharmacological drugs for veterinary use. *Veterinarian*. 2018; 1: 3-9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/obschie-printsiipy-doklinicheskoy-otsenki-bezopasnosti-farmakologicheskikh-lekarstvennykh-sredstv-dlya-veterinarnogo-primeneniya/viewer>.
4. Cheskidova L. V., Briukhova I. V., Grigoreva N. A. Perspektivnye napravleniya sozdaniya lekarstvennykh sredstv novogo pokoleniya dlya zhivotnykh s primeneniem biotekhnologiy (obzor). *Veterinarnyy farmakologicheskiy vestnik*. 2019;(2):29-38. (In Russ.). DOI: 10.17238/issn2541-8203.2019.2.29
5. Shabunin S. V., Vostroilova G. A., Grigoryeva N. A., Zhukov M. S., Gritsyuk V. A. Interferons- α and - γ in clinical veterinary practice in the prevention and treatment of infectious diseases in cattle and pigs (review). *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka = Agricultural Science Euro-North-East*. 2022;23(1):16-35. (In Russ.). DOI: 10.30766/2072-9081.2022.23.1.16-35
6. Kishko Ia. G., Vasylenko M. I. Action of natural gamma-interferons on functional activity of phagocytes and antibody synthesis after vaccination. *Mikrobiologichnii Zhurnal*. 2000;62(6):26-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11247346/>
7. Guidelines for conducting preclinical drug trials / edited by A. N. Mironova. M.: Griff. and K, 2012. P. 1.— 944 p
8. Morphological research methods/ S. M. Suleymanov, A. V. Grebenshikov, E. V. Mikhailov, I. S. Tolkachev et al. // 2nd edition, corrected and supplemented, VNIVIP-PHiT: Voronezh, 2007. — 8.