

УДК 615.246.4:615.076.9  
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-176-195>



Оригинальная статья | Original article



## Изучение фармакологической эффективности и токсических свойств нового ПЭГ-содержащего слабительного средства

Е.В. Шекунова<sup>1</sup>, Е.В. Мазукина<sup>1,✉</sup>, В.А. Вавилова<sup>1</sup>, В.А. Кашкин<sup>1</sup>, В.Ю. Балабаньян<sup>2</sup>,  
М.Ф. Фазылов<sup>3</sup>, М.Н. Макарова<sup>1</sup>, В.Г. Макаров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», ул. Заводская, д. 3, к. 245, Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, Ленинградская обл., 188663, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1, Москва, 119991, Российская Федерация

<sup>3</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Гелеспон», Большой б-р, д. 42, стр. 1, Москва, 121205, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Мазукина Елизавета Владимировна [mazukina.ev@doclinika.ru](mailto:mazukina.ev@doclinika.ru)

### РЕЗЮМЕ

Для подготовки кишечника к диагностическим процедурам наиболее часто используют препараты, содержащие полиэтиленгликоль (ПЭГ), в том числе препарат Moviprep®. Разработан новый комбинированный препарат ПЛНВ-next, близкий по составу к препарату Moviprep®.

**Цель работы:** изучение фармакологической эффективности и токсических свойств препарата ПЛНВ-next.

**Материалы и методы:** фармакологическую эффективность четырех составов препарата ПЛНВ-next изучали в сравнении с препаратом Moviprep® при однократном введении в терапевтической дозе аутобредным крысам, оценивая слабительный эффект. Регистрировали латентный период появления жидкого стула, количество болюсов дефекации и пятен диареи за 6 ч. Токсические свойства препарата ПЛНВ-next изучали для состава с максимальным количеством компонентов, предусмотренным патентом на изобретение. Для изучения токсичности при однократном применении препарат вводили внутривентрикулярно крысам в дозах 4,2 г/кг (высшая терапевтическая доза, ВТД), 21 г/кг (5 ВТД), 42 г/кг (10 ВТД) и хорькам в дозах 4,2 г/кг (ВТД) и 21 г/кг (5 ВТД). Для изучения токсических свойств при многократном применении препарат вводили в течение 14 сут в дозах 4,2 г/кг (ВТД, крысы и хорьки), 21 г/кг (5 ВТД, крысы) и 12,6 г/кг (3 ВТД, хорьки). Для оценки общетоксических свойств были изучены параметры фармакологической безопасности в отношении сердечно-сосудистой, центральной нервной и дыхательной систем.

**Результаты:** препарат ПЛНВ-next во всех исследуемых составах оказывал слабительный эффект, сопоставимый с эффектом препарата Moviprep®. При изучении токсических свойств препарата ПЛНВ-next у крыс изменений в общем состоянии не наблюдалось, кроме слабительного эффекта. У хорьков отмечено угнетение поведения, диарея, а при введении в дозах, превышающих терапевтическую, — у 75–90% животных наблюдали рвотные позывы и рвоту. Однократное введение препарата вызвало у животных повышение концентрации ионов натрия в крови относительно исходных значений: у крыс — в дозах 5 ВТД и 10 ВТД, у хорьков — 5 ВТД. При многократном введении препарата увеличение концентрации ионов натрия в крови у крыс выявлено при применении в обеих исследуемых дозах. У хорьков при однократном введении препарата в дозе 5 ВТД наблюдалось снижение концентрации ионов калия в крови. Все обнаруженные изменения носили умеренный характер. Токсические эффекты препарата ПЛНВ-next не отличались от эффектов, которые были установлены в проведенных ранее исследованиях токсических свойств препарата Moviprep® на крысах и собаках.

**Выводы:** препарат ПЛНВ-next оказывает выраженный слабительный эффект и обладает благоприятным профилем безопасности.

© Е.В. Шекунова, Е.В. Мазукина, В.А. Вавилова, В.А. Кашкин, В.Ю. Балабаньян, М.Ф. Фазылов, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров, 2022

**Ключевые слова:** доклинические исследования; слабительное средство; полиэтиленгликоль; безопасность; токсичность; однократное введение; многократное введение; крысы; хорьки

**Для цитирования:** Шекунова Е.В., Мазукина Е.В., Вавилова В.А., Кашкин В.А., Балабаньян В.Ю., Фазылов М.Ф., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Изучение фармакологической эффективности и токсических свойств нового ПЭГ-содержащего слабительного средства. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):176–195. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-176-195>

## Experimental Study of the Efficacy and Safety of a New PEG-Based Laxative

**E.V. Shekunova<sup>1</sup>, E.V. Mazukina<sup>1,✉</sup>, V.A. Vavilova<sup>1</sup>, V.A. Kashkin<sup>1</sup>, V.Yu. Balabanyan<sup>2</sup>, M.F. Fazylov<sup>3</sup>, M.N. Makarova<sup>1</sup>, V.G. Makarov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Research-and-manufacturing company “HOME OF PHARMACY”,  
3/245 Zavodskaya St, Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky district,  
Leningrad region 188663, Russian Federation

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University,  
27/1 Lomonosov Ave, Moscow 119991, Russian Federation

<sup>3</sup> Gelespon company,  
42/1 Bolshoi Blvd, Moscow 121205, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Elizaveta V. Mazukina** [mazukina.ev@doclinika.ru](mailto:mazukina.ev@doclinika.ru)

### ABSTRACT

Bowel-cleansing PEG-based agents, including Moviprep<sup>®</sup>, are commonly used to prepare the large intestine for diagnostic examinations. PLNV-next is a newly developed fixed combination medicinal product with a composition similar to that of Moviprep<sup>®</sup>.

**The aim of the study** was to estimate the pharmacological efficacy and toxicity of PLNV-next.

**Materials and methods:** the study evaluated pharmacological efficacy of four formulations of PLNV-next in comparison with Moviprep<sup>®</sup> after a single administration in a therapeutic dose to outbred rats. The evaluation was carried out based on the laxative effect of the medicinal products. The authors recorded diarrhoea onset latency and the number of defecation boluses and diarrhoea spots produced during the 6-hour observation period. Toxicity of PLNV-next was studied in the formulation containing maximum amounts of the ingredients according to the patent. In the single-dose toxicity study, PLNV-next was administered intragastrically to rats at doses of 4.2 g/kg (maximum human therapeutic dose, MHTD), 21 g/kg (5 MHTD), and 42 g/kg (10 MHTD) and to ferrets at doses of 4.2 g/kg (MHTD) and 21 g/kg (5 MHTD). In the repeated-dose toxicity study, PLNV-next was administered for 14 days at 4.2 g/kg (rats and ferrets), 21 g/kg (5 MHTD, rats), and 12.6 g/kg (3 MHTD, ferrets). Additionally, the repeated-dose toxicity study evaluated safety pharmacology parameters for the cardio-vascular, respiratory and central nervous systems.

**Results:** all PLNV-next formulations tested exerted a laxative effect equivalent to that of Moviprep<sup>®</sup>. No clinical signs of toxicity were observed in rats, with the exception of the laxative effect. Ferrets demonstrated decreased behavioral activity and diarrhoea. Nausea or emesis were noted in 75–90% of the ferrets receiving the doses exceeding the MHTD. A single administration of PLNV-next affected blood sodium concentrations: a slight increase was noted in the 5 MHTD and 10 MHTD groups of rats and in the 5 MHTD group of ferrets. The repeated-dose toxicity study in rats revealed a slight increase in sodium levels with both test doses. After a single administration of 5 MHTD to ferrets, the authors observed a decrease in potassium levels. All the changes were mild and within physiological ranges. PLNV-next toxic effects observed in the rat and ferret studies were similar to those reported in rat and dog toxicity studies of Moviprep<sup>®</sup>.

**Conclusion:** PLNV-next exerts a marked laxative effect and has a favourable safety profile.

**Key words:** preclinical study; laxative; polyethylene glycol; safety; toxicity; single dose toxicity; repeated dose toxicity; rats; ferrets

**For citation:** Shekunova E.V., Mazukina E.V., Vavilova V.A., Kashkin V.A., Balabanyan V.Yu., Fazylov M.F., Makarova M.N., Makarov V.G. Experimental study of the efficacy and safety of a new PEG-based laxative. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):176–195. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-176-195>

## Введение

Эффективность колоноскопии, а именно максимально полное выявление патологических изменений кишечника, во многом зависит от качества очистки кишечника. Неадекватная подготовка кишечника к исследованию затрудняет диагностику. Препарат для очистки кишечника перед проведением колоноскопии должен быть эффективным, безопасным, в том числе не влиять на водно-электролитный баланс организма, должен хорошо переноситься пациентом и быть удобным в применении [1]. Поскольку ни один из существующих препаратов не удовлетворяет в полной мере всем описанным критериям, разработка новых лекарственных средств, в том числе комбинированных, является актуальной задачей.

Наиболее часто для подготовки кишечника к диагностическим процедурам используют большие объемы растворов, содержащих полиэтиленгликоль (ПЭГ) и фосфат натрия. Применение водно-электролитного раствора ПЭГ для очистки кишечника было впервые предложено G.R. Davis в 1980 г. [2], изотонический раствор для перорального применения не переваривался и не всасывался в кишечнике. Позднее как альтернативу этому препарату, который необходимо применять в больших объемах, было предложено использовать меньшие объемы раствора фосфата натрия [3].

ПЭГ, или макрогол, является осмотическим слабительным. Поскольку ПЭГ не подвергается в кишечнике абсорбции, при его применении не происходит существенных изменений водно-электролитного баланса [1]. Терапевтическая схема с применением 4 л препарата ПЭГ является общепринятой, однако дискомфорт, возникающий в результате потребления большого объема жидкости, и неприятный вкус приводят к тому, что препарат неохотно применяется пациентами [4]. Разработанные альтернативные препараты для применения в меньших объемах

также имеют различные недостатки, и тем не менее результаты исследований показывают, что пациенты предпочитают те препараты, которые можно применять в объеме меньшем, чем 4 л [5–8]. В связи с этим были разработаны новые препараты, содержащие комбинацию ПЭГ и других осмотических или стимулирующих опорожнение кишечника компонентов, которые применяются в меньших объемах [9–13]. Например, комбинация ПЭГ и аскорбиновой кислоты, которая не подвергается значительной абсорбции, действует как осмотическое слабительное в просвете кишечника и позволяет снизить требуемый для достижения эффекта объем ПЭГ с 4 до 2 л [10, 14, 15]. Эта комбинация лучше переносится пациентами, вызывает меньшее число побочных эффектов, а эффективность ее применения в объеме 2 л сопоставима с эффективностью ПЭГ в объеме 4 л [5].

Одним из широко применяемых в клинической практике ПЭГ-содержащих комбинированных препаратов низкого объема является Moviprep®. Препарат содержит ПЭГ 3350, сульфат натрия, хлорид натрия, хлорид калия, аскорбат натрия и аскорбиновую кислоту. Все ингредиенты препарата Moviprep® считаются активными, поскольку влияют на его общую осмолярность. Общая доза препарата разделяется на два приема, по 1 л на каждый прием<sup>1</sup>. Клинический сравнительный анализ показал более высокую эффективность, безопасность и лучшую переносимость препарата Moviprep® (Moviprep®; Norgine Pharmaceuticals) в объеме 2 л, чем раствора ПЭГ (KleanPrep; Norgine Pharmaceuticals) в стандартном объеме 4 л [16].

Результатом поиска более эффективных и безопасных комбинированных слабительных препаратов на основе ПЭГ явилась разработка комбинированного препарата ПЛНВ-next, содержащего такие активные вещества, как ПЭГ, сульфат натрия, хлорид натрия, хлорид калия, бикарбонат натрия и аскорбиновую кислоту [17].

<sup>1</sup> Drug Approval Package. Moviprep (PEG 3350, sodium sulfate, sodium chloride, potassium chloride, sodium ascorbate, and ascorbic acid) for oral solution. Company: Salix Pharmaceuticals. NDA: 21881. Approval Date: 08/02/2006. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2006/021881\\_moviprep\\_toc.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021881_moviprep_toc.cfm)

В соответствии с патентом предусмотрена вариабельность количественного содержания действующих веществ. Состав активных веществ препарата ПЛНВ-next близок к таковому препарату Movipger®, однако принцип их разделения для каждого приема несколько отличается (табл. 1). Так, для первого и второго приемов препарата Movipger® готовят идентичные по составу растворы. ПЛНВ-next также нужно принимать дважды, но составы первой и второй дозы различаются (табл. 1). Вторая доза ПЛНВ-next, кроме ПЭГ и аскорбиновой кислоты, содержит бикарбонат натрия (компонент, который отсутствует в составе препарата Movipger®). При растворении бикарбонат реагирует с аскорбиновой кислотой с образованием аскорбата натрия и углекислого газа. Предполагается, что в присутствии в растворе углекислого газа эффективность препарата увеличивается.

**Цель работы** – экспериментальное изучение фармакологической эффективности и токсических свойств препарата ПЛНВ-next.

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

- сравнительное изучение эффективности (слабительного действия) препаратов ПЛНВ-next (четыре состава) и Movipger® на крысах;
- изучение токсических свойств препарата ПЛНВ-next при однократном и многократном введении на крысах;
- изучение токсических свойств препарата ПЛНВ-next при однократном и многократном введении на хорьках.

## Материалы и методы

Оценка эффективности ПЛНВ-next была проведена на крысах. Изучение токсических свойств препарата проводили на крысах и на хорьках. Выбор хорьков в качестве второго вида животных (негрызуны) был обусловлен тем, что на хорьках можно оценить наиболее часто возникающие нежелательные эффекты препаратов данной группы, а именно тошноту, рвоту.

### Изучение эффективности

#### Животные

В исследовании были использованы половозрелые самцы и самки аутбредных крыс с массой тела  $248,8 \pm 7,7$  г (самцы) и  $217,0 \pm 2,0$  г (самки). Крыс содержали в контролируемых условиях окружающей среды вивария группами по 3 особи одного пола в стандартных клетках для содержания грызунов.

### Дизайн эксперимента

Был изучен слабительный эффект 4-х составов препарата ПЛНВ-next (табл. 2) в сравнении с препаратом Movipger®, поскольку состав активных веществ наиболее близок к составу активных веществ тестируемого препарата. Состав 3 ПЛНВ-next не содержит бикарбонат натрия, при приготовлении раствора состава 3 не образовывался углекислый газ (состав без газации).

Общее количество животных в эксперименте – 30 самцов и 30 самок. Было сформировано 6 групп животных (по 5 самцов и 5 самок в каждой): контрольная, 4 группы, которые получали разные составы препарата ПЛНВ-next, и группа препарата сравнения – Movipger®. Все продукты вводили в объеме, эквивалентном объему для человека (2 л), что составило 30 мл/кг. Исследуемые препараты вводили животным внутривентриально за два приема по 15 мл/кг с интервалом 30 мин. Суммарная масса активных компонентов терапевтической дозы состава 1 ПЛНВ-next составляет 280 г, при растворении в 2 л воды вводимая доза составила 4,2 г/кг. Составы 2, 3 и 4 вводили в суммарной дозе 3,8, 3,8 и 3,4 г/кг соответственно. Препарат Movipger® животные получали в суммарной дозе 3,7 г/кг. Контрольные животные получали воду очищенную в эквивалентном объеме.

### Методика тестирования

За 12 ч до введения препаратов животных лишали корма, доступ к воде при этом не ограничивали. Непосредственно после введения исследуемых препаратов крыс перемещали в индивидуальные клетки. Дно клетки было выстлано фильтровальной бумагой. Осмотр на предмет выявления болюсов дефекации проводили через 30 мин после введения второй части препаратов и затем каждые 30 мин. Фиксировали латентный период появления жидкого стула. За 6 ч подсчитывали общее количество стула (количество болюсов) и количество жидкого стула, оставляющего мокрое каловое пятно на бумаге (количество пятен диареи).

### Изучение токсических свойств

#### Животные

В исследовании были использованы половозрелые самцы и самки аутбредных крыс с массой тела 180–210 г на начало эксперимента и половозрелые самцы и самки хорьков с массой тела 1650–2040 г (самцы) и 820–1070 г (самки) на начало эксперимента.

Крыс содержали в контролируемых условиях окружающей среды вивария группами по 3 особи

**Таблица 1.** Составы и схемы приема препаратов Moviprep® и ПЛНВ-next

**Table 1.** Moviprep® and PLNV-next formulations and dosing regimens

| Схема приема<br><i>Dosing regimen</i> | Состав препарата<br><i>Medicinal product composition</i>   |   |
|---------------------------------------|--|---|
|                                       | Moviprep®  | ПЛНВ-next<br><i>PLNV-next</i>   |
| Первый прием<br><i>First dose</i>     | <p><b>Саше А</b><br/><i>Активные вещества</i><br/>ПЭГ 3350 – 100 г<br/>Сульфат натрия – 7,5 г<br/>Хлорид натрия – 2,691 г<br/>Хлорид калия – 1,015 г<br/><i>Вспомогательные вещества</i><br/>Аспартам (Е951) – 0,233 г<br/>Ацесульфам калия – 0,117 г<br/>Ароматизатор лимонный V3938-1 N1 – 0,34 г<br/>+</p> <p><b>Саше Б</b><br/><i>Активные вещества</i><br/>Аскорбиновая кислота – 4,700 г<br/>Аскорбат натрия – 5,900 г</p> <p><b>Pouch A</b><br/><i>Active ingredients</i><br/>PEG 3350: 100 g<br/>Sodium sulfate: 7.5 g<br/>Sodium chloride: 2.691 g<br/>Potassium chloride: 1.015 g<br/><i>Excipients</i><br/>Aspartame (E951): 0.233 g<br/>Acesulfame potassium: 0.117 g<br/>Lemon flavouring V3938-1 N1: 0.34 g<br/>+</p> <p><b>Pouch B</b><br/><i>Active ingredients</i><br/>Ascorbic acid: 4.700 g<br/>Sodium ascorbate: 5.900 g</p> | <p><b>Саше 1</b><br/>ПЭГ 3350 – 125 г<br/>Сульфат натрия – 11 г<br/>Хлорид натрия – 2,5 г<br/>Хлорид калия – 1,5 г</p> <p><b>Pouch 1</b><br/><i>PEG 3350: 125 g</i><br/><i>Sodium sulfate: 11 g</i><br/><i>Sodium chloride: 2.5 g</i><br/><i>Potassium chloride: 1.5 g</i></p>  |
| Второй прием<br><i>Second dose</i>    | <p><b>Саше А</b><br/><i>Активные вещества</i><br/>ПЭГ 3350 – 100 г<br/>Сульфат натрия – 7,5 г<br/>Хлорид натрия – 2,691 г<br/>Хлорид калия – 1,015 г<br/><i>Вспомогательные вещества</i><br/>Аспартам (Е951) – 0,233 г<br/>Ацесульфам калия – 0,117 г<br/>Ароматизатор лимонный V3938-1 N1 – 0,34 г<br/>+</p> <p><b>Саше Б</b><br/><i>Активные вещества</i><br/>Аскорбиновая кислота – 4,7 г<br/>Аскорбат натрия – 5,9 г</p> <p><b>Pouch A</b><br/><i>Active ingredients</i><br/>PEG 3350: 100 g<br/>Sodium sulfate: 7.5 g<br/>Sodium chloride: 2.691 g<br/>Potassium chloride: 1.015 g<br/><i>Excipients</i><br/>Aspartame (E951): 0.233 g<br/>Acesulfame potassium: 0.117 g<br/>Lemon flavouring V3938-1 N1: 0.34 g<br/>+</p> <p><b>Pouch B</b><br/><i>Active ingredients</i><br/>Ascorbic acid: 4.7 g<br/>Sodium ascorbate: 5.9 g</p>         | <p><b>Саше 2</b><br/>ПЭГ 3350 – 50 г<br/>Хлорид натрия – 3,5 г<br/>Хлорид калия – 1,5 г<br/>Бикарбонат натрия – 25 г<br/>+</p> <p><b>Саше 3</b><br/>L-аскорбиновая кислота – 60 г</p> <p><b>Pouch 2</b><br/><i>PEG 3350: 50 g</i><br/><i>Sodium chloride: 3.5 g</i><br/><i>Potassium chloride: 1.5 g</i><br/><i>Sodium bicarbonate: 25 g</i><br/>+</p> <p><b>Pouch 3</b><br/><i>L-ascorbic acid: 60 g</i></p> |

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

| Схема приема<br><i>Dosing regimen</i>   | Состав препарата<br><i>Medicinal product composition</i>   |  |
|---|--|--|
|   | Moviprep®  | ПЛНВ-next<br><i>PLNV-next</i>  |
| Суммарное количество активных веществ (за два приема)<br><i>Total amounts of active ingredients (two doses)</i> | ПЭГ 3350 – 200 г<br>Натрия сульфат – 15 г<br>Натрия хлорид – 5,382 г<br>Калия хлорид – 2,03 г<br>Аскорбиновая кислота – 9,4 г<br>Аскорбат натрия – 11,8 г<br><br><i>PEG 3350: 200 g</i><br><i>Sodium sulfate: 15 g</i><br><i>Sodium chloride: 5.382 g</i><br><i>Potassium chloride: 2.03 g</i><br><i>Ascorbic acid: 9.4 g</i><br><i>Sodium ascorbate: 11.8 g</i> | ПЭГ 3350 – 175 г<br>Натрия сульфат – 11 г<br>Натрия хлорид – 6 г<br>Калия хлорид – 3 г<br>L-аскорбиновая кислота – 60 г<br>Бикарбонат натрия – 25 г<br><br><i>PEG 3350: 175 g</i><br><i>Sodium sulfate: 11 g</i><br><i>Sodium chloride: 6 g</i><br><i>Potassium chloride: 3 g</i><br><i>L-ascorbic acid: 60 g</i><br><i>Sodium bicarbonate: 25 g</i> |

Примечание. ПЭГ – полиэтиленгликоль.

Note. PEG – polyethylene glycol.

Таблица 2. Составы препарата ПЛНВ-next для изучения слабительного действия

Table 2. PLNV-next formulations used to study its laxative effect

| Название компонента<br><i>Name of ingredient</i> | Состав, г<br><i>Formulation, g</i> |                |                  |                |
|--|------------------------------------|----------------|------------------|----------------|
|  | 1 <sup>A</sup>                     | 2 <sup>B</sup> | 3 <sup>C</sup>   | 4 <sup>D</sup> |
| ПЭГ 3350<br><i>PEG 3350</i>                      | 175,0                              | 175,0          | 175,0            | 140,0          |
| Натрия сульфат<br><i>Sodium sulfate</i>          | 11,0                               | 11,0           | 11,0             | 9,0            |
| Натрия хлорид<br><i>Sodium chloride</i>          | 6,0                                | 6,0            | 6,0              | 5,5            |
| Калия хлорид<br><i>Potassium chloride</i>        | 3,0                                | 3,0            | 3,0              | 2,2            |
| L-аскорбиновая кислота<br><i>L-ascorbic acid</i> | 60,0                               | 40,0           | 60,0             | 50,3           |
| Бикарбонат натрия<br><i>Sodium bicarbonate</i>   | 25,0                               | 16,0           | Нет<br><i>No</i> | 20,4           |

Примечание. <sup>A</sup> – состав 1, максимальное количество компонентов, предусмотренное патентом; <sup>B</sup> – состав 1 со сниженным содержанием бикарбоната натрия и аскорбиновой кислоты; <sup>C</sup> – состав 1 без бикарбоната натрия (без углекислого газа); <sup>D</sup> – сниженное содержание активных веществ по сравнению с составом 1.

Note. <sup>A</sup> – formulation 1, maximum amounts of components according to the patent; <sup>B</sup> – formulation 1 with decreased amounts of sodium bicarbonate and ascorbic acid; <sup>C</sup> – formulation 1 without sodium bicarbonate (without carbon dioxide); <sup>D</sup> – formulation 1 with decreased amounts of active ingredients.

одного пола в стандартных клетках для содержания грызунов, животные получали стандартный корм и воду очищенную *ad libitum* (за исключением случаев, когда животных лишали корма на 16 ч перед каждым взвешиванием и эвтаназией).

Хорьков содержали в металлических клетках группами по 2–4 особи, на подстиле. Животные получали сухой полнорационный корм и воду

очищенную *ad libitum*. В каждой клетке содержания располагались гамаки для сна. Хорьков содержали в контролируемых условиях окружающей среды вивария.

Оценка токсических свойств ПЛНВ-next при однократном введении проведена в соответствии с клинической схемой применения. Для более полной оценки возможных

токсических эффектов также были изучены токсические эффекты при многократном (в течение 14 сут) внутривенном введении ПЛНВ-next крысам и хорькам (период отсроченного наблюдения – 30 сут). Исследование также включало оценку параметров фармакологической безопасности в отношении

сердечно-сосудистой системы (ССС), центральной нервной системы (ЦНС) и дыхательной системы.

Экспериментальные дизайны исследований по изучению токсических свойств при однократном и многократном введениях представлены в таблицах 3 и 4.

**Таблица 3.** Схема эксперимента по изучению токсических свойств ПЛНВ-next при однократном введении

**Table 3.** Experimental design of the PLNV-next single-dose toxicity study

| Дизайн исследования, процедуры<br><i>Study design, procedures</i>  | Исследование на крысах<br><i>Rat study</i>   | Исследование на хорьках<br><i>Ferret study</i>   |
|--|--|--|
| Группы<br><i>Groups</i>  | 4 группы, по 8 самцов и по 8 самок в каждой<br><i>4 groups, 8 rats/sex/group</i>   | 2 группы, по 4 самца и по 4 самки в каждой<br><i>2 groups, 4 ferrets/sex/group</i>   |
| Дозы ПЛНВ-next<br><i>PLNV-next doses</i>   | 0 г/кг; 4,2 г/кг (ВТД); 21 г/кг (5 ВТД); 42 г/кг (10 ВТД)<br><i>0 g/kg; 4.2 g/kg (1 MHTD); 21 g/kg (5 MHTD); 42 g/kg (10 MHTD)</i> | 4,2 г/кг (ВТД); 21 г/кг (5 ВТД)<br><i>4.2 g/kg (1 MHTD); 21 g/kg (5 MHTD)</i>  |
| Измерение массы тела<br><i>Weighing</i>  | До введения, сутки 2, далее еженедельно<br><i>Before treatment, Day 2 and then weekly</i>  |  |
| Введение ПЛНВ-next<br><i>PLNV-next administration</i>  | Сутки 1<br><i>Day 1</i>  |  |
| Клинический осмотр<br><i>Detailed clinical examination</i>   | Еженедельно<br><i>Weekly</i>   | 2, 7, 14 сутки после введения<br><i>Days 2, 7, 14 following administration</i>   |
| Клиническое наблюдение<br><i>Clinical observation</i>  | Ежедневно<br><i>Daily</i>  |  |
| Измерение потребления воды и корма<br><i>Food and water consumption measurements</i>   | На 2–3 сутки, далее еженедельно<br><i>Days 2–3, then weekly</i>  | За 7–6 суток до введения препарата, сутки 2–3, 7–8, 13–14 после введения<br><i>7–6 days before treatment, Days 2–3, 7–8, 13–14 after treatment</i> |
| Электрокардиография, артериальное давление, частота дыхательных движений<br><i>Electrocardiography, blood pressure, respiratory rate</i> | Не проводили<br><i>Not applicable</i>  | За 6 суток до введения, сутки 1 (через 4–6 ч после введения), сутки 14<br><i>6 days before treatment, Day 1 (4–6 h after treatment), Day 14</i>    |
| Общий анализ мочи<br><i>Urinalysis</i>   | Сутки 1 (50% животных) и сутки 13 (50% животных)<br><i>Day 1 (50% of the animals) and Day 13 (50% of the animals)</i>              | За 6 суток до введения, сутки 2, сутки 13<br><i>6 days before treatment (baseline), Day 2, Day 13</i>  |
| Клинический анализ крови и показатели гемостаза<br><i>Haematology and coagulation tests</i>  | Сутки 2 (50% животных) и сутки 15 (50% животных)<br><i>Day 2 (50% of the animals) and Day 15 (50% of the animals)</i>              | За 7 суток до введения, сутки 2, сутки 14<br><i>7 days before treatment (baseline), Day 2, Day 14</i>  |
| Биохимический анализ крови, pH крови<br><i>Clinical chemistry blood test, blood pH</i>   | Сутки 2 (50% животных) и сутки 15 (50% животных)<br><i>Day 2 (50% of the animals) and Day 15 (50% of the animals)</i>              | За 7 суток до введения, сутки 2, сутки 14<br><i>7 days before treatment (baseline), Day 2, Day 14</i>  |
| Эвтаназия, некропсия, взвешивание органов (50% животных)<br><i>Euthanasia, gross necropsy, organ weighing (50% of the animals)</i>       | Сутки 2<br><i>Day 2</i>  | Не проводили<br><i>Not applicable</i>  |
| Эвтаназия, некропсия, взвешивание органов<br><i>Euthanasia, gross necropsy, organ weighing</i>   | Сутки 15<br><i>Day 15</i>  | Сутки 15<br><i>Day 15</i>  |

Примечание. ВТД – высшая терапевтическая доза.

Note. MHTD – maximum human therapeutic dose.

**Таблица 4.** Схема эксперимента по изучению токсических свойств ПЛНВ-next при многократном введении

**Table 4.** Experimental design of the PLNV-next repeated-dose toxicity study

| Дизайн исследования, процедуры<br><i>Study design, procedures</i>   | Исследование на крысах<br><i>Rat study</i>   | Исследование на хорьках<br><i>Ferret study</i>   |
|---|--|--|
| Группы<br><i>Groups</i>   | 3 группы, по 12 самцов и 12 самок в каждой<br><i>3 groups, 12 rats/sex/group</i>                                     | 3 группы, по 6 самцов и 6 самок в каждой<br><i>3 groups, 6 ferrets/sex/group</i>   |
| Дозы ПЛНВ-next<br><i>PLNV-next doses</i>  | 0 г/кг; 4,2 г/кг (ВТД); 21 г/кг (5 ВТД)<br><i>0 g/kg; 4.2 g/kg (1 MHTD); 21 g/kg (5 MHTD)</i>                        | 0 г/кг; 4,2 г/кг (ВТД); 12,6 г/кг (3 ВТД)<br><i>0 g/kg; 4.2 g/kg (1 MHTD); 12.6 g/kg (3 MHTD)</i>  |
| Измерение массы тела<br><i>Body weight</i>  | До введения, далее еженедельно<br><i>Before treatment, then weekly</i>   |  |
| Введение ПЛНВ-next<br><i>PLNV-next administration</i>   | Сутки 1–14, ежедневно<br><i>Days 1–14, daily</i>   |  |
| Клинический осмотр<br><i>Detailed clinical examination</i>  | Еженедельно<br><i>Weekly</i>   |  |
| Клиническое наблюдение<br><i>Clinical observation</i>   | Ежедневно<br><i>Daily</i>  |  |
| Измерение потребления воды и корма<br><i>Food and water consumption measurements</i>  | Еженедельно<br><i>Weekly</i>   |  |
| Оценка фармакологической безопасности в отношении центральной нервной системы: тест «открытое поле»<br><i>Central nervous system safety pharmacology: open-field test</i> | Сутки 14 (50% животных) и сутки 43 (50% животных)<br><i>Day 14 (50% of the animals), Day 43 (50% of the animals)</i> | Не проводили<br><i>Not applicable</i>  |
| Оценка фармакологической безопасности в отношении центральной нервной системы: тест Ирвина<br><i>Central nervous system safety pharmacology: Irwin test</i>               | Сутки 12 (50% животных) и сутки 42 (50% животных)<br><i>Day 12 (50% of the animals), Day 42 (50% of the animals)</i> | Не проводили<br><i>Not applicable</i>  |
| Общий анализ мочи<br><i>Urinalysis</i>  | Сутки 14 (50% животных) и сутки 43 (50% животных)<br><i>Day 14 (50% of the animals), Day 43 (50% of the animals)</i> | Сутки 13 (50% животных), сутки 30 (50% животных) и сутки 43 (50% животных)<br><i>Day 13 (50% of the animals), Day 30 (50% of the animals), Day 43 (50% of the animals)</i> |
| Электрокардиография, артериальное давление<br><i>Electrocardiography, blood pressure</i>  | Сутки 13 (50% животных) и сутки 44 (50% животных)<br><i>Day 13 (50% of the animals), Day 44 (50% of the animals)</i> | Сутки 14 (50% животных) и сутки 44 (50% животных)<br><i>Day 14 (50% of the animals), Day 44 (50% of the animals)</i>   |
| Частота дыхательных движений<br><i>Respiratory rate</i>   | Не проводили<br><i>Not applicable</i>  | Сутки 14 (50% животных) и сутки 44 (50% животных)<br><i>Day 14 (50% of the animals), Day 44 (50% of the animals)</i>   |
| Клинический анализ крови и показатели гемостаза<br><i>Haematology and coagulation tests</i>   | Сутки 14 (50% животных) и сутки 44 (50% животных)<br><i>Day 14 (50% of the animals), Day 44 (50% of the animals)</i> | За 5 суток до введения, сутки 14, сутки 31, сутки 44<br><i>Five days before treatment, Day 14, Day 31, Day 44</i>  |
| Биохимический анализ крови, pH крови<br><i>Clinical chemistry blood test, blood pH</i>  | Сутки 15 (50% животных) и сутки 45 (50% животных)<br><i>Day 15 (50% of the animals), Day 45 (50% of the animals)</i> | За 5 суток до введения, сутки 14, сутки 31, сутки 44<br><i>Five days before treatment, Day 14, Day 31, Day 44</i>  |
| Эвтаназия, некропсия, взвешивание органов, гистология<br><i>Euthanasia, gross necropsy, organ weighing, pathomorphology</i>   | Сутки 15 (50% животных) и сутки 45 (50% животных)<br><i>Day 15 (50% of the animals), Day 45 (50% of the animals)</i> | Сутки 15 (50% животных) и сутки 45 (50% животных)<br><i>Day 15 (50% of the animals), Day 45 (50% of the animals)</i>   |

Примечание. ВТД – высшая терапевтическая доза.

Note. MHTD – maximum human therapeutic dose.



#### *Способ введения и выбор дозы*

Для изучения токсических свойств был использован состав ПЛНВ-пехт, содержащий максимальное количество компонентов, заявленное в патенте [17]. Введение осуществляли за 2 приема, по 15 мл/кг на одно введение (разовая доза для растворов Саше 1 (первый прием) и Саше 2 и 3 (второй прием)) с интервалом 2 ч, внутрижелудочно. Дробное введение препарата было приближено к однодневному режиму применения препаратов со сходным фармакологическим профилем. Интервал 2 ч сопоставим с клинической схемой применения, допускающей возможность однодневного режима применения<sup>2</sup>. Высшая терапевтическая доза (ВТД) ПЛНВ-пехт – 280 г, которую растворяли в 2 л воды. Эквивалентный объем для введения животным составлял 30 мл/кг, или 4,2 г/кг<sup>3</sup>. Суточная доза жидкости 30 мл/кг примерно соответствовала объему приема раствора препарата (2 л) в клинической практике. Такую же дозу применяли при исследовании токсических свойств препарата Moviprep<sup>®4</sup>.

#### *Анализ мочи*

Для сбора мочи каждое животное помещали в индивидуальную метаболическую клетку. Время сбора мочи – 4 ч. Исследование физико-химического состава мочи проводили с помощью диагностических тест-полосок «West Medica Produktions und Handels GmbH» и мочевого анализатора «DocUReader2» («77 Elektronika Kft», Венгрия). Определяли pH мочи, удельный вес, содержание глюкозы, билирубина, белка, уробилиногена, лейкоцитов, эритроцитов, кетонов, нитритов.

Микроскопическое исследование мочевого осадка проводили при обнаружении в моче эритроцитов и лейкоцитов в количествах, превышающих физиологические нормы для данного вида животных. При микроскопии осадка оценивали организованные (эритроциты, лейкоциты, эпителий, цилиндры) и неорганизованные (соли, слизь) компоненты мочи. Определяли количество элементов в поле зрения.

#### *Клинический анализ крови и показатели гемостаза*

У крыс кровь отбирали из хвостовой вены, у хорьков – из локтевой вены в пробирки для взятия проб капиллярной крови с ЭДТА-К<sub>2</sub> (дву-

калевой солью этилендиамина тетрауксусной кислоты). Показатели (количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, количество лейкоцитов, количество тромбоцитов, лейкоцитарную формулу) определяли в цельной крови с антикоагулянтом на гематологическом анализаторе «Mythic 18 Vet» (Orphee, Швейцария).

Измерение параметров гемостаза (протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) проводили на коагулометре АПГ4-02-П (ЗАО НПП «Техномедика», Россия).

Измерение водородного показателя крови проводили с помощью портативного pH-метра «HI 8314» («Hanna Instruments», США) в образцах цельной крови, которую отбирали из локтевой вены у хорьков или из сердца у крыс.

#### *Биохимический анализ крови*

Биохимические показатели крови определяли в сыворотке крови на биохимическом анализаторе «Random Access A-25» («BioSystems», Испания) с использованием реагентов фирмы «BioSystems» (Испания). Для исследования использовали кровь, которую отбирали из сердца (в процессе эвтаназии) у крыс или локтевой вены у хорьков в вакуумные пластиковые пробирки. Для получения сыворотки кровь центрифугировали 15 мин при 3000 об/мин. Полученную сыворотку переносили во вторичные пробирки, которые затем загружали в анализатор. В сыворотке определяли следующие параметры: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровни креатинина, мочевины, общего белка, альбумина, холестерина, триглицеридов, глюкозы, отношение альбумин/глобулин (расчетные значения), глобулин (расчетные значения). Также в сыворотке определяли концентрации ионов калия, натрия и хлора.

Для определения концентрации ионов в сыворотке крови хорьков были использованы наборы Натрий-Витал, Хлориды-Витал, Калий-Витал (АО «Витал Девелопмент Копорэйшен», Россия). Определение концентрации ионов калия выполнено турбидиметрическим методом в соответствии с инструкцией к набору реагентов Калий-Витал с помощью автоматического биохимического анализатора А-25. Для определения концентрации ионов натрия и хлора методика была адаптирована для 96-луночного

<sup>2</sup> Drug Approval Package. Moviprep (PEG 3350, sodium sulfate, sodium chloride, potassium chloride, sodium ascorbate, and ascorbic acid) for oral solution. Company: Salix Pharmaceuticals. NDA: 21881. Approval Date: 08/02/2006. [https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda\\_docs/nda/2006/021881\\_moviprep\\_toc.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/nda/2006/021881_moviprep_toc.cfm)

<sup>3</sup> Center for drug evaluation and research. Application number 21-881. Pharmacology review(s). Moviprep. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2006/021881s000\\_PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021881s000_PharmR.pdf)

<sup>4</sup> Там же.

планшета. Измерение оптической плотности проводили на микропланшетном анализаторе «ClarioStar» BMG LABTECH (Германия).

#### **Оценка фармакологической безопасности**

*Оценка функционального состояния ЦНС (исследование на крысах)*

Возможное влияние препарата на функциональную активность ЦНС изучали путем оценки индивидуального поведения в тесте «открытое поле» [18], а также по результатам проведения батареи тестов Ирвина (по S. Irwin [19] (с незначительными модификациями)), рекомендованных для оценки фармакологической безопасности руководством ICH S7A<sup>5</sup>.

*Регистрация электрокардиографии (ЭКГ), артериального давления (АД) и частоты дыхательных движений (ЧДД)*

Для регистрации ЭКГ хорьков предварительно наркотизировали изофлюраном с помощью ветеринарного наркозного аппарата «Zoomed Minog Vet» (ЗАО «Ист Медикал», Россия), крыс наркотизировали смесью препаратов «Золетил 100» и «Ксила». Регистрацию ЭКГ проводили у всех животных с помощью компьютерного электрокардиографа для ветеринарии «Полиспектр-8Е» (ООО «Нейрософт», Россия). ЭКГ анализировали в отведении II.

После регистрации ЭКГ у животных было измерено артериальное давление (АД) неинвазивным методом. У хорьков измерение проводили при помощи прибора для измерения артериального давления у лабораторных животных Zoomed BPM-1 (Zoomed, Россия). У крыс измерение АД проводили у наркотизированных животных непосредственно после регистрации ЭКГ при помощи прибора для измерения артериального давления у лабораторных животных «Система измерения давления «Систола» (ООО «Нейробиотикс», Россия).

Регистрацию ЧДД (хорьки) проводили с помощью пневмографа (AD Instruments, Австралия) с пьезодатчиком.

#### *Эвтаназия*

В соответствии с Директивой 2010/63/EU<sup>6</sup> хорьков эвтаназировали путем передозировки анестетиками (смесь препаратов «Золетил 100» и «Ксила») с последующим удалением жизненно важных внутренних органов (конечный этап эвтаназии), крыс – с применением диоксида

углерода (CO<sub>2</sub>) с последующим обескровливанием полостей сердца.

#### *Патоморфологическое исследование*

Плановое патоморфологическое исследование включало в себя некропсию, макроскопическое исследование и взвешивание внутренних органов. Взвешивали сердце, легкие с трахеей, тимус, печень, селезенку, почки, надпочечники, головной мозг, семенники или яичники. Для последующего анализа данных рассчитывали массовые коэффициенты органов как отношение массы органа к массе тела, выраженное в процентах.

Для последующего гистологического исследования материал готовили по общепринятой методике, срезы окрашивали гематоксилином и эозином [20, 21]. Выполнен гистологический анализ следующих органов и тканей: аорта, сердце, трахея, легкие с бронхами, тимус, пищевод, желудок, тонкая кишка, толстая кишка, поджелудочная железа, печень, селезенка, почки, мочевой пузырь, надпочечники, семенники, яичники, подчелюстные лимфатические узлы, щитовидная железа, головной мозг.

Для оценки местнораздражающего действия (МРД) препарата проводили гистологическое исследование тканей, непосредственно контактирующих с препаратом (желудок, кишечник).

#### *Анализ данных*

Для всех данных была применена описательная статистика, данные проверены на соответствие закону нормального распределения. Межгрупповые различия анализировали параметрическими или непараметрическими методами, в зависимости от типа распределения. Для оценки данных с признаками нормального распределения был использован дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим межгрупповым сравнением с использованием теста Тьюки. Для данных, не подчиняющихся закону нормального распределения – критерий Краскела–Уоллиса. Сравнение групп проводили критерием Манна–Уитни. Возможные корреляционные связи оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена. Различия были определены при уровне статистической значимости  $p \geq 0,05$ . Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США).

<sup>5</sup> CPMP/ICH/539/00. Note for guidance on safety pharmacology studies for human pharmaceuticals. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s-7-safety-pharmacology-studies-human-pharmaceuticals-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s-7-safety-pharmacology-studies-human-pharmaceuticals-step-5_en.pdf)

<sup>6</sup> Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. СПб.; 2012.

## Результаты и обсуждение

### Изучение эффективности

Существенных отличий исследованных параметров между самцами и самками не было, поэтому данные, полученные на крысах обоего пола, объединены. Препараты ПЛНВ-next (четыре состава) и Moviprep® оказали слабительный эффект. Статистически значимых отличий между группами, получавшими исследуемые препараты, по показателю «латентный период наступления диареи» не выявлено (табл. 5).

По другим показателям, характеризующим успешность очищения кишечника (количество пятен диареи и количество болюсов дефекации), все исследованные составы ПЛНВ-next показали эффективность, сопоставимую с эффективностью препарата Moviprep®, но введение состава 4 привело к значимому увеличению общего количества актов дефекации относительно группы, получавшей Moviprep®. Состав 3 (без газации) был менее эффективен по сравнению с составом 4 (табл. 5).

На основании полученных данных можно заключить, что все исследованные составы препарата ПЛНВ-next оказали слабительный

эффект, сопоставимый с эффектом препарата сравнения, для состава 4 наблюдалось увеличение интенсивности опорожнения кишечника относительно препарата сравнения. Состав 1 (максимальное количество компонентов, предусмотренное патентом) показал эффективность, значимо не отличающуюся от таковой состава 4. Состав 3 ПЛНВ-next 3 (без газации) был менее эффективен по отношению к составу 4. Выявленная меньшая эффективность состава 3 ПЛНВ-next без газонасыщения сопоставима с полученными ранее клиническими данными, где показано, что использование газированного растворителя для ПЭГ (напиток газированный «Кока-Кола Зеро») приводило к усилению слабительного действия относительно эффекта ПЭГ, растворенного в обычной питьевой воде [22].

### Изучение токсических свойств

#### Исследования на крысах

ПЛНВ-next не оказывал влияния на клиническое состояние животных как при однократном, так и при многократном введении, за исключением слабительного эффекта, обусловленного

**Таблица 5.** Влияние введения крысам исследуемых препаратов ПЛНВ-next и Moviprep® на латентный период наступления диареи, количество пятен диареи и болюсов дефекации ( $n = 12$ )

**Table 5.** Influence of the test and reference medicinal products on diarrhoea onset latency, number of diarrhoea spots and defecation boluses ( $n = 12$ )

| Препарат<br>Product              |                           | Латентный период наступления диареи,<br>$M \pm SEM, c$<br>Diarrhoea latency,<br>$M \pm SEM, s$ | Количество болюсов дефекации,<br>$Me (Q1; Q3)$<br>Number of defecation boluses, $Me (Q1; Q3)$ | Количество пятен диареи,<br>$Me (Q1; Q3)$<br>Number of diarrhoea spots, $Me (Q1; Q3)$ | Общее количество актов дефекации,<br>$Me (Q1; Q3)$<br>Total number of defecations, $Me (Q1; Q3)$ |
|----------------------------------|---------------------------|--|---|---|--|
| Вода очищенная<br>Purified water |                           | Не применимо<br>Not applicable   | 0,0 (0,0; 1,0)  | 0,0 (0,0; 0,0)  | 0,0 (0,0; 1,0)   |
| ПЛНВ-next<br>PLNV-next           | Состав 1<br>Formulation 1 | 166,0 $\pm$ 21,0   | 2,5 (1,0; 4,0) <sup>A,B</sup>   | 3,0 (1,5; 5,5)  | 5,5 (3,5; 8,0) <sup>A</sup>  |
|                                  | Состав 2<br>Formulation 2 | 84,0 $\pm$ 18,2  | 0,0 (0,0; 0,5) <sup>B,C</sup>   | 4,0 (4,0; 5,0) <sup>B</sup>   | 5,0 (4,0; 6,5) <sup>A,C</sup>  |
|                                  | Состав 3<br>Formulation 3 | 162,0 $\pm$ 26,7   | 0,0 (0,0; 1,0) <sup>C</sup>   | 4,0 (2,5; 7,0)  | 4,5 (3,0; 7,0) <sup>A,C</sup>  |
|                                  | Состав 4<br>Formulation 4 | 141,0 $\pm$ 21,9   | 2,5 (0,5; 5,0) <sup>A</sup>   | 6,0 (4,0; 7,0) <sup>B</sup>   | 9,0 (5,0; 11,0) <sup>A,B</sup>   |
| Moviprep®                        |                           | 171,0 $\pm$ 35,7   | 1,0 (1,0; 1,5)  | 3,0 (1,0; 4,0)  | 4,0 (3,0; 6,0) <sup>A</sup>  |

*Примечание.*  $n$  – количество животных в группе;  $M \pm SEM$  – среднее значение и стандартная ошибка среднего,  $Me (Q1; Q3)$  – медиана и интерквартильный размах; <sup>A</sup> – значимое отличие от группы контроля (критерий Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ); <sup>B</sup> – значимое отличие от группы препарата Moviprep® (критерий Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ); <sup>C</sup> – значимое отличие от группы, получавшей состав 4 препарата ПЛНВ-next (критерий Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ).

*Note.*  $n$  – number of animals per group;  $M \pm SEM$  – mean and standard error of the mean,  $Me (Q1; Q3)$  – median and interquartile range; <sup>A</sup> – significant difference vs control group (Mann–Whitney test,  $p < 0.05$ ); <sup>B</sup> – significant difference vs Moviprep® group (Mann–Whitney test,  $p < 0.05$ ); <sup>C</sup> – significant difference vs formulation 4 group (Mann–Whitney test,  $p < 0.05$ ).

фармакологическим профилем препарата. Гибели животных в ходе экспериментов не зафиксировано. ПЛНВ-пехт не повлиял на динамику массы тела и потребление корма и воды.

Отсутствие влияния на клиническое состояние животных (за исключением наличия слабительного эффекта) было продемонстрировано и при двухнедельном изучении токсических свойств препарата Moviprep® на крысах. Однако при длительном применении максимальной дозы препарата Moviprep® (около 4,8 ВТД, 20 г/кг, 30 мл/кг) погибло 2 животных, причина гибели не установлена<sup>7</sup>. Многократное введение ПЛНВ-пехт в аналогичных дозах не привело к гибели животных.

#### Исследования на хорьках

Как при однократном, так и при многократном введении в течение первых 2–4 ч у животных отмечали угнетение поведения, выраженность которого увеличивалась с увеличением дозы. Препарат оказал дозозависимый слабительный эффект. Кроме этого, у животных отмечены рвотные позывы и рвота. После однократного введения препарата в дозе, соответствующей 5 ВТД, рвота наблюдалась в течение 4 ч после введения почти у 90% животных.

В группе минимальной дозы (ВТД) у 50% животных отмечены только рвотные позывы.

Аналогичные признаки (снижение активности, рвотные позывы, рвота) были выявлены в исследовании с многократным введением препарата. В дозе ВТД рвота наблюдалась однократно у двух животных. В группах, получавших препарат в максимальной исследованной дозе (5 ВТД), рвоту регистрировали более часто (до 75% животных).

Влияния препарата на динамику массы тела самцов и самок хорьков не установлено.

При анализе влияния однократного введения препарата на потребление корма и воды было установлено, что у самок в группе животных, получавших исследуемые препараты в максимальной дозе, на 2 сут после введения препарата потребление корма снизилось относительно исходного уровня. Отсроченных эффектов не наблюдалось.

При многократном введении у самок и самцов, получавших препарат в обеих дозах, на 13–14 сут эксперимента снизилось потребление воды по сравнению с контролем (однофакторный дисперсионный анализ, фактор «группа» значим,  $p < 0,05$ , табл. 6). В период отсроченного

**Таблица 6.** Потребление корма и воды хорьками в период введения ПЛНВ-пехт ( $M \pm SEM$ ,  $n = 6$ )

**Table 6.** Ferret water and feed consumption during 14-day PLNV-next administration study, g/animal/day ( $M \pm SEM$ ,  $n = 6$ )

| Группа<br>Group | Доза препарата<br>ПЛНВ-пехт, г/кг<br>PLNV-next dose,<br>g/kg | Пол<br>Sex       | Корм, г/животное/сут<br>Feed, g/animal/day |                           | Вода, г/животное/сут<br>Water, g/animal/day |                           |
|-----------------|--|------------------|--|---------------------------|---|---------------------------|
|                 |  |                  | Сутки 5–6<br>Days 5–6                      | Сутки 13–14<br>Days 13–14 | Сутки 5–6<br>Days 5–6                       | Сутки 13–14<br>Days 13–14 |
| 1               | 0  | Самцы<br>Males   | 65 ± 2                                     | 62 ± 2                    | 143 ± 14                                    | 188 ± 16                  |
|                 |  | Самки<br>Females | 35 ± 1                                     | 30 ± 1                    | 164 ± 14                                    | 155 ± 9                   |
| 2               | 4,2  | Самцы<br>Males   | 78 ± 7                                     | 59 ± 6                    | 127 ± 10                                    | 103 ± 6 <sup>A</sup>      |
|                 |  | Самки<br>Females | 31 ± 10                                    | 33 ± 1                    | 140 ± 27                                    | 102 ± 13 <sup>A</sup>     |
| 3               | 12,6   | Самцы<br>Males   | 58 ± 6                                     | 54 ± 4                    | 125 ± 22                                    | 83 ± 5 <sup>A</sup>       |
|                 |  | Самки<br>Females | 28 ± 4                                     | 34 ± 2                    | 99 ± 10                                     | 113 ± 9 <sup>A</sup>      |

Примечание.  $M \pm SEM$  – среднее значение и стандартная ошибка среднего;  $n$  – количество животных в группе; <sup>A</sup> –  $p < 0,05$ , статистически значимое отличие от группы контроля (тест Тьюки).

Note.  $M \pm SEM$  – mean and standard error of the mean;  $n$  – number of animals per group; <sup>A</sup> –  $p < 0.05$ , significant difference vs control group (Tukey's test).

<sup>7</sup> Moviprep. Center for drug evaluation and research. Application number 21-881. Pharmacology review(s). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2006/021881s000\\_PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021881s000_PharmR.pdf)

наблюдения отличий от контрольной группы не выявлено.

По опыту клинического применения, тошнота и рвота входят в число наиболее часто встречаемых нежелательных реакций при использовании ПЭГ-содержащих слабительных. Тошнота и рвота отмечены в числе нежелательных реакций в клинических исследованиях препарата Moviprep®<sup>8</sup>. Данные признаки регистрировали на этапе проведения доклинических исследований препарата Moviprep® на собаках. Это подтверждает целесообразность использования для оценки профиля безопасности ПЭГ-содержащих слабительных видов животных, у которых присутствует рвотный рефлекс. При изучении токсических свойств собаки получали препарат Moviprep® перорально 2 нед. в дозах 5, 10 и 20 г/кг, в объеме 40 мл/кг. Помимо рвоты, препарат вызывал диарею, в группе максимальной дозы – саливацию. Влияния на динамику массы тела собак и потребление корма не выявлено. Эпизоды тошноты и рвоты у собак наблюдались при введении всех доз препарата Moviprep®, в то время как ПЛНВ-next в исследовании на хорьках вызвал рвоту только при применении в максимальной дозе (12,6 г/кг – 3 ВТД). Это позволяет предположить, что при клиническом применении ПЛНВ-next такие побочные виды действия, как тошнота и рвота, будут менее частыми, чем при применении других ПЭГ-содержащих комбинированных слабительных.

#### *Клинический анализ крови и гемостаза*

В исследованиях на крысах и хорьках как при однократном, так и при многократном введении клинически значимого влияния ПЛНВ-next на показатели, определяемые при клиническом анализе крови, а также на параметры гемостаза (АЧТВ и ПВ) не выявлено. Влияния на pH крови также не установлено, показатель был стабилен на протяжении всего эксперимента (в диапазонах 6,69–7,03 у крыс и 7,31–7,55 у хорьков).

Отсутствие влияния препарата ПЛНВ-next на показатели клинического анализа крови и параметры гемостаза согласуется с данными, полученными при изучении токсических свойств препарата Moviprep® на крысах и собаках<sup>9</sup>.

#### *Анализ мочи*

В исследованиях на крысах и хорьках как при однократном, так и при многократном введении клинически значимого влияния ПЛНВ-next на показатели общего анализа мочи не выявлено. В фармакологическом обзоре<sup>10</sup> при двухнедельном введении крысам Moviprep® представлены данные о небольшом увеличении относительной плотности мочи и увеличении массовых коэффициентов почек относительно контроля, но гистологических изменений структуры органов выявлено не было.

#### *Биохимический анализ крови*

*Исследования на крысах.* Данные были обработаны с применением однофакторного дисперсионного анализа (отдельно для каждого дня эксперимента, отдельно для самцов и самок). У крыс в результате однократного и многократного введения ПЛНВ-next во всех дозах клинически значимых изменений биохимических показателей не выявлено.

ПЛНВ-next оказал влияние на концентрацию ионов натрия. При однократном введении увеличение концентрации ионов по сравнению с группой контроля наблюдалось у самцов при применении в средней и максимальной дозах (до 30% от уровня контроля, табл. 7). При многократном введении увеличение концентрации ионов натрия отмечено на обеих дозах после периода восстановления (до 40% от уровня контроля, табл. 8). У самок увеличение концентрации ионов натрия наблюдалось непосредственно после окончания введений в группе максимальной дозы (табл. 6). Обнаруженные статистически значимые изменения концентрации ионов хлора (табл. 7 и 8) были незначительными, без дозозависимости, и признаны клинически незначимыми. Концентрация ионов калия не изменилась (табл. 7 и 8).

*Исследования на хорьках.* Данные были обработаны с применением дисперсионного анализа с повторными измерениями (отдельно для самцов и самок). Влияние препарата было выявлено только на концентрации электролитов, остальные биохимические показатели не изменились после введения препарата.

При однократном введении концентрация калия снизилась до 30% относительно

<sup>8</sup> Moviprep (PEG 3350, sodium sulfate, sodium chloride, potassium chloride, sodium ascorbate, and ascorbic acid) for oral solution. Company: Salix Pharmaceuticals. NDA: 21881. Approval Date: 08/02/2006. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2006/021881\\_moviprep\\_toc.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021881_moviprep_toc.cfm)

<sup>9</sup> Moviprep. Center for drug evaluation and research. Application number 21-881. Pharmacology review(s). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2006/021881s000\\_PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021881s000_PharmR.pdf)

<sup>10</sup> Там же.

**Таблица 7.** Концентрация ионов натрия, калия и хлора в крови крыс после однократного введения препарата ПЛНВ-next ( $M \pm SEM$ ,  $n = 4$ )

**Table 7.** Effect of single PLNV-next administration on blood electrolyte concentrations in rats ( $M \pm SEM$ ,  $n = 4$ )

| Сутки исследования<br>Day of research | Доза препарата ПЛНВ-next, г/кг<br>PLNV-next dose, g/kg | Концентрация ионов в крови, ммоль/л<br>Concentration of blood electrolytes, mmol/L |                  |                |                  |                       |                  |
|---------------------------------------|--|--|------------------|----------------|------------------|-----------------------|------------------|
|                                       |  | Na <sup>+</sup>  |                  | K <sup>+</sup> |                  | Cl <sup>-</sup>       |                  |
|                                       |  | Самцы<br>Males   | Самки<br>Females | Самцы<br>Males | Самки<br>Females | Самцы<br>Males        | Самки<br>Females |
| 2                                     | 0<br>(контрольная группа /<br>control group)           | 151 ± 3,7  | 160 ± 3,7        | 6,6 ± 0,29     | 8,2 ± 0,37       | 94 ± 2,3              | 113 ± 3,7        |
|                                       | 4,2  | 157 ± 2,9  | 163 ± 6,4        | 7,2 ± 0,51     | 8,6 ± 0,79       | 89 ± 3,6              | 116 ± 4,2        |
|                                       | 21   | 156 ± 8,4  | 164 ± 4,3        | 7,1 ± 0,39     | 9,4 ± 0,34       | 92 ± 1,1              | 103 ± 3,2        |
|                                       | 42   | 178 ± 3,5 <sup>A</sup>   | 158 ± 3,5        | 7,4 ± 0,88     | 8,5 ± 0,46       | 89 ± 1,6              | 108 ± 1,1        |
| 15                                    | 0<br>(контрольная группа /<br>control group)           | 156 ± 1,5  | 164 ± 4,0        | 8,1 ± 0,59     | 6,6 ± 0,73       | 105 ± 2,0             | 107 ± 6,3        |
|                                       | 4,2  | 161 ± 4,5  | 172 ± 4,4        | 8,3 ± 0,65     | 7,0 ± 0,55       | 102 ± 1,9             | 116 ± 1,6        |
|                                       | 21   | 200 ± 16,5 <sup>A</sup>  | 176 ± 2,9        | 7,6 ± 0,38     | 7,4 ± 0,19       | 98 ± 1,2 <sup>A</sup> | 119 ± 1,4        |
|                                       | 42   | 201 ± 7,9 <sup>A</sup>   | 177 ± 4,3        | 7,7 ± 0,31     | 6,1 ± 0,52       | 104 ± 1,1             | 113 ± 1,3        |

Примечание.  $M \pm SEM$  – среднее значение и стандартная ошибка среднего;  $n$  – количество животных в группе; <sup>A</sup> –  $p < 0,05$ , статистически достоверные отличия от контрольной группы (тест Тьюки).

Note.  $M \pm SEM$  – mean and standard error of the mean;  $n$  – number of animals per group; <sup>A</sup> –  $p < 0.05$ , significant difference vs control group (Tukey's test).

**Таблица 8.** Концентрация ионов натрия, калия и хлора в крови крыс после многократного введения препарата ПЛНВ-next ( $M \pm SEM$ ,  $n = 6$ )

**Table 8.** Electrolyte concentrations in the blood of rats after repeated PLNV-next administration ( $M \pm SEM$ ,  $n = 6$ )

| Сутки исследования<br>Day of research               | Доза препарата ПЛНВ-next, г/кг<br>PLNV-next dose, g/kg | Концентрация ионов в крови, ммоль/л<br>Concentration of blood electrolytes, mmol/L |                        |                |                  |                       |                  |
|---|--|--|------------------------|----------------|------------------|-----------------------|------------------|
|   |  | Na <sup>+</sup>  |                        | K <sup>+</sup> |                  | Cl <sup>-</sup>       |                  |
|   |  | Самцы<br>Males   | Самки<br>Females       | Самцы<br>Males | Самки<br>Females | Самцы<br>Males        | Самки<br>Females |
| 15  | 0<br>(контрольная группа /<br>control group)           | 153 ± 4,3  | 121 ± 2,1              | 7,8 ± 0,37     | 7,0 ± 0,32       | 86 ± 0,5              | 82 ± 2,7         |
|   | 4,2  | 116 ± 6,6 <sup>A</sup>   | 123 ± 5,3              | 6,8 ± 0,34     | 6,5 ± 0,23       | 84 ± 0,8 <sup>A</sup> | 80 ± 0,7         |
|   | 21   | 134 ± 6,6  | 164 ± 5,0 <sup>A</sup> | 7,0 ± 0,45     | 7,7 ± 0,60       | 83 ± 0,4 <sup>A</sup> | 85 ± 1,6         |
| 45<br>(отсроченное наблюдение /<br>recovery period) | 0<br>(контрольная группа /<br>control group)           | 174 ± 8,12   | 133 ± 1,1              | 8,4 ± 0,61     | 7,3 ± 0,33       | 82 ± 1,2              | 82 ± 1,3         |
|   | 4,2  | 240 ± 26,3 <sup>A</sup>  | 137 ± 3,0              | 7,7 ± 0,33     | 8,3 ± 0,49       | 85 ± 1,2              | 92 ± 1,8         |
|   | 21   | 193 ± 12,2   | 132 ± 2,3              | 8,2 ± 0,25     | 8,1 ± 0,70       | 87 ± 5,7              | 85 ± 0,9         |

Примечание.  $M \pm SEM$  – среднее значение и стандартная ошибка среднего;  $n$  – количество животных в группе; <sup>A</sup> –  $p < 0,05$ , статистически достоверные отличия от контрольной группы (тест Тьюки).

Note.  $M \pm SEM$  – mean and standard error of the mean;  $n$  – number of animals per group; <sup>A</sup> –  $p < 0.05$ , significant difference vs control group (Tukey's test).

**Таблица 9.** Концентрация ионов натрия, калия и хлора в крови хорьков после однократного введения препарата ПЛНВ-next ( $M \pm SEM$ ,  $n = 4$ )

**Table 9.** Electrolyte concentrations in the blood of ferrets after single PLNV-next administration ( $M \pm SEM$ ,  $n = 4$ )

| Доза препарата<br>ПЛНВ-next, г/кг<br>PLNV-next dose,<br>g/kg | Сутки исследования<br>Day of research | Концентрация ионов в крови, ммоль/л<br>Concentration of blood electrolytes, mmol/L |                        |                |                         |                 |                        |
|--|---------------------------------------|--|------------------------|----------------|-------------------------|-----------------|------------------------|
|  |                                       | Na <sup>+</sup>  |                        | K <sup>+</sup> |                         | Cl <sup>-</sup> |                        |
|  |                                       | Самцы<br>Males   | Самки<br>Females       | Самцы<br>Males | Самки<br>Females        | Самцы<br>Males  | Самки<br>Females       |
| 4,2  | 0<br>(исходный уровень /<br>baseline) | 146 ± 11,7   | 154 ± 4,4              | 6,4 ± 0,43     | 6,2 ± 0,42              | 90 ± 4,5        | 90 ± 3,2               |
|  | 2                                     | 150 ± 8,5  | 158 ± 13,2             | 6,7 ± 0,31     | 7,6 ± 0,48              | 106 ± 1,5       | 106 ± 0,7 <sup>A</sup> |
|  | 14                                    | 161 ± 8,4  | 145 ± 5,5              | 6,6 ± 0,48     | 5,2 ± 0,21              | 99 ± 2,7        | 87 ± 1,5               |
| 21   | 0<br>(исходный уровень /<br>baseline) | 138 ± 1,8  | 135 ± 4,7              | 6,0 ± 0,49     | 6,8 ± 0,26              | 104 ± 7,9       | 115 ± 6,3              |
|  | 2                                     | 152 ± 4,2 <sup>B</sup>   | 159 ± 6,0 <sup>B</sup> | 4,7 ± 0,08     | 5,1 ± 0,32 <sup>A</sup> | 120 ± 10,7      | 107 ± 1,1 <sup>A</sup> |
|  | 14                                    | 145 ± 8,0  | 150 ± 3,0              | 4,9 ± 0,25     | 5,0 ± 0,47 <sup>A</sup> | 95 ± 4,4        | 92 ± 2,5 <sup>A</sup>  |

Примечание.  $M \pm SEM$  – среднее значение и стандартная ошибка среднего;  $n$  – количество животных в группе; <sup>A</sup> –  $p < 0,05$ , статистически достоверные отличия от исходного уровня, (тест Тьюки); <sup>B</sup> –  $p < 0,05$ , статистически достоверные отличия от исходного уровня ( $t$ -test для зависимых переменных).

Note.  $M \pm SEM$  – mean and standard error of the mean;  $n$  – number of animals per group; <sup>A</sup> –  $p < 0.05$ , significant difference vs baseline level (Tukey's test); <sup>B</sup> –  $p < 0.05$ , significant difference vs baseline level (dependent  $t$ -test).

исходного уровня. Концентрация ионов натрия в крови увеличилось через сутки после однократного введения максимальной исследованной дозы 21 г/кг (табл. 9). Отсроченных эффектов не установлено. Отмеченные изменения не выходили за пределы физиологических норм для хорьков (калий – 3,4–7,7 ммоль/л, натрий – 137–162 ммоль/л [23]).

По результатам изучения ионов в крови хорьков по окончании периода многократного введения изменения не выявлены, за исключением ионов хлора. Выявленные статистически значимые изменения концентраций ионов хлора носили разнонаправленный характер (табл. 10), находились в пределах исходных значений, полученных в рамках данного эксперимента, и не рассматривались как клинически значимые.

В экспериментах по изучению токсических свойств препарата Moviprep® на крысах и собаках влияние на концентрацию ионов было минимальным. У самок крыс групп средней (10 г/кг) и максимальной (20 г/кг) доз отмечено незначительное снижение (не более 3% от уровня контроля) концентрации ионов хлора, изменений

концентрации ионов натрия не наблюдалось. У собак выявлены малозначительные изменения только по концентрации ионов натрия<sup>11</sup>: в группе максимальной дозы (20 г/кг) снижение по сравнению с контролем на 1–2%. То есть в сравнении с эффектами препарата Moviprep® ПЛНВ-next оказал более выраженное влияние на концентрацию ионов, особенно на концентрацию ионов натрия у крыс. У крыс и хорьков наблюдалось увеличение концентрации ионов натрия в крови в результате введения препарата в дозах, превышающих терапевтические. Выявленное влияние может быть обусловлено повышенным по сравнению с препаратом Moviprep® содержанием в составе препарата ПЛНВ-next аскорбата натрия и добавлением бикарбоната натрия (табл. 1). Это частично подтверждено наличием значимой корреляционной связи между количеством поступившего в организм в составе препарата натрия и концентрацией натрия в крови. Так, у самцов крыс на второй день после однократного введения препарата коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,7 ( $p < 0,05$ ). Непосредственно после окончания многократного введения коэффициент ранговой

<sup>11</sup> Moviprep. Center for drug evaluation and research. Application number 21-881. Pharmacology review(s). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2006/021881s000\\_PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021881s000_PharmR.pdf)

**Таблица 10.** Концентрация ионов натрия, калия и хлора в крови хорьков после многократного введения препарата ПЛНВ-next по окончании периода введения, сутки 14 ( $M \pm SEM$ ,  $n = 6$ )

**Table 10.** Electrolyte concentrations in the blood of ferrets in the recovery period after repeated PLNV-next administration, day 14 ( $M \pm SEM$ ,  $n = 6$ )

| Доза препарата ПЛНВ-next, г/кг<br><i>PLNV-next dose, g/kg</i> | Концентрация ионов в крови, ммоль/л<br><i>Concentration of blood electrolytes, mmol/L</i> |                         |                       |                         |                       |                         |
|---|---|-------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
|   | Na <sup>+</sup>   |                         | K <sup>+</sup>        |                         | Cl <sup>-</sup>       |                         |
|   | Самцы<br><i>Males</i>   | Самки<br><i>Females</i> | Самцы<br><i>Males</i> | Самки<br><i>Females</i> | Самцы<br><i>Males</i> | Самки<br><i>Females</i> |
| 0<br>(контрольная группа / <i>control group</i> )             | 158 ± 2,4   | 157 ± 2,7               | 4,9 ± 0,24            | 5,3 ± 0,16              | 96 ± 1,3              | 95 ± 1,4                |
| 4,2   | 142 ± 2,6   | 140 ± 5,1               | 6,1 ± 0,37            | 5,5 ± 0,11              | 90 ± 1,5              | 89 ± 3,8                |
| 12,6  | 162 ± 5,3   | 148 ± 3,5               | 5,2 ± 0,08            | 5,3 ± 0,08              | 86 ± 1,1 <sup>A</sup> | 85 ± 2,4                |

*Примечание.*  $M \pm SEM$  – среднее значение и стандартная ошибка среднего;  $n$  – количество животных в группе; <sup>A</sup> –  $p < 0,05$ , статистически достоверные отличия от группы контроля (тест Тьюки).

*Note.*  $M \pm SEM$  – mean and standard error of the mean;  $n$  – number of animals per group; <sup>A</sup> –  $p < 0.05$ , significant difference vs control group (Tukey's test).

корреляции Спирмена составил 0,7 для самцов и 0,9 для самок.

Следует отметить, что наблюдаемые в результате введения ПЛНВ-next изменения концентрации ионов не привели к каким-либо изменениям функциональной активности ССС и ЦНС (см. соответствующие разделы ниже).

*Оценка фармакологической безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы (исследование на крысах и хорьках)*

В исследовании на крысах с многократным введением ПЛНВ-next при оценке параметров ЭКГ и АД, выполненной по окончании периода введения и после периода восстановления, не было выявлено влияния препарата на все исследованные показатели.

В исследованиях на хорьках влияния препарата на показатели ЭКГ и на АД также не обнаружено. На ЭКГ (II отведение) у всех протестированных хорьков четко прослеживались положительные зубцы P, R, T. Амплитуда и продолжительность отрицательных зубцов Q и S обладали большей индивидуальной вариабельностью. Морфология сердечных циклов животных, получавших препарат, была аналогичной таковой, наблюдаемой у животных группы контроля.

*Оценка фармакологической безопасности в отношении ЦНС (исследование на крысах)*

При оценке индивидуального поведения животных на 14 и 43 сут эксперимента различий в ориентировочно-исследовательской активности в группах животных, получавших препарат, по сравнению с контрольной группой не выявлено.

При проведении теста Ирвина незначительные отличия от нормы по ряду поведенческих параметров выявлены во всех группах самцов и самок, включая контрольную. Изменения носили разнонаправленный характер и могут рассматриваться как индивидуальные особенности поведенческой активности животных в условиях данного эксперимента.

По совокупности полученных данных при оценке фармакологической безопасности показано, что ПЛНВ-next как в период многократного внутрижелудочного введения, так и по окончании периода отсроченного наблюдения не оказал влияния на естественную активность животных, их моторно-аффективные, сенсорно-моторные реакции и рефлексы.

*Патоморфологическое исследование*

*Исследования на крысах.* В эксперименте с однократным введением препарата патологических изменений внутренних органов не обнаружено. Препарат не оказал влияния на массовые коэффициенты органов крыс. Признаков МРД не выявлено.

При многократном введении по окончании периода введения обнаружено статистически значимое снижение массовых коэффициентов печени в группе самок крыс, получавших ПЛНВ-next в максимальной дозе, в сравнении с контрольной группой ( $4,0 \pm 0,17$  в контроле в сравнении с  $3,4 \pm 0,04$  в группе максимальной дозы). По окончании восстановительного периода у самцов группы максимальной дозы в сравнении с группой контроля массовые коэффициенты



печени были статистически значимо повышены ( $3,90 \pm 0,06$  и  $3,30 \pm 0,13$  соответственно), аналогичная тенденция отмечена у самок. Выявленные изменения были умеренными и не выходили за пределы внутрилабораторных референтных значений [24]. Влияния препарата на массовые коэффициенты остальных органов не установлено. При гистологическом исследовании изменений ткани внутренних органов не выявлено, признаков МРД не обнаружено.

*Исследования на хорьках.* Патологических изменений во внешнем виде и строении внутренних органов животных не обнаружено. Препарат не оказал влияния на массовые коэффициенты органов самцов и самок. Признаков МРД не выявлено. При гистологическом исследовании на обоих этапах эксперимента с многократным введением препарата в единичных случаях выявлены диффузно расположенные очаги воспалительной инфильтрации в печени. Данная патология обнаружена на 15 сут эксперимента у одного самца группы минимальной дозы и на 45 сут эксперимента – у одного самца из контрольной группы и одного самца из группы максимальной дозы препарата. Согласно данным литературы, лимфоцитарный гепатит является достаточно распространенным у хорьков, однако редко диагностируется, так как протекает без клинических проявлений и, по мнению ряда исследователей, является вариантом физиологической нормы для данного вида животных [25]. В данном исследовании патология встречалась в единичных случаях во всех группах, включая контрольную, что позволяет считать выявленные изменения не связанными с действием препарата.

Таким образом, патоморфологический анализ не выявил наличия изменений внутренних органов у животных, получавших ПЛНВ-next. В исследованиях препарата Moviprep® при двухнедельном введении единственным выявленным отклонением было увеличение по сравнению с группой контроля массовых коэффициентов почек у крыс группы максимальной дозы (20 г/кг). На основании этих данных, а также на основании изменений биохимических показателей крови крыс почки рассматриваются как орган-мишень токсического действия препарата Moviprep® [25]. Препарат ПЛНВ-next не оказал токсического влияния на почки, клинически значимых изменений уровня мочевины не установлено, массовые коэффициенты не отличались от показателей группы контроля,

а при патоморфологическом исследовании изменений в почках не обнаружено.

## Заключение

Результаты экспериментального изучения фармакологической эффективности препарата ПЛНВ-next, предназначенного для подготовки кишечника к диагностическим процедурам, показали, что все четыре исследованных состава при однократном введении крысам оказали слабительный эффект, сопоставимый с эффектом препарата Moviprep®. Наибольшую интенсивность слабительного действия – выше, чем у препарата сравнения Moviprep® – наблюдали при введении состава 4 препарата ПЛНВ-next (содержание активных компонентов ниже, чем максимальное количество, предусмотренное патентом). Эффективность состава 1 (максимальное количество компонентов, предусмотренное патентом) значимо не отличалась от таковой состава 4. Состав 3 ПЛНВ-next (без газации) был менее эффективен, чем состав 4.

При изучении токсических свойств препарата ПЛНВ-next (состав с максимальным количеством компонентов) на крысах и хорьках при однократном и многократном (14 сут) внутрижелудочном введении было выявлено, что ПЛНВ-next вызывает увеличение концентрации ионов натрия в крови. Обнаруженный эффект может быть обусловлен увеличенным по сравнению с Moviprep® содержанием в составе препарата ПЛНВ-next аскорбата натрия и добавлением бикарбоната натрия. Изменения концентрации натрия в крови крыс и хорьков носили умеренный характер, отмечены при введении доз, превышающих терапевтические, и не выходили за рамки физиологических норм. Изменения концентрации ионов не приводили к нарушению функциональной активности ССС и ЦНС. При патоморфологическом анализе не было выявлено изменений внутренних органов.

Все выявленные нежелательные реакции при введении животным препарата ПЛНВ-next были предвиденными. Сопоставление с данными, полученными при изучении токсикологических свойств препарата сравнения Moviprep®, показало, что применение препарата ПЛНВ-next сопровождалось меньшей выраженностью побочного действия. Такие эффекты, как диарея у крыс и хорьков, тошнота и рвота у хорьков, носили дозозависимый характер, с минимальным проявлением при применении в терапевтической дозе. Это позволило предположить, что препарат обладает профилем безопасности, сопоставимым с таковым препарата Moviprep®.

## Литература / References

1. Connor A, Tolan D, Hughes S, Carr N, Tomson C. Consensus guidelines for the safe prescription and administration of oral bowel-cleansing agents. *Gut*. 2012;61(11):1525–32. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300861>
2. Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterology*. 1980;78(5):991–5. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(80\)90781-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(80)90781-7)
3. Vanner SJ, MacDonald PH, Paterson WG, Prentice RS, Da Costa LR, Beck IT. A randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate with standard polyethylene glycol-based lavage solution (Golytely) in the preparation of patients for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(4):422–7. PMID: 2183591
4. Sharara AI, Daroub H, Georges C, Shayto R, Nader R, Chalhoub J, Olabi A. Sensory characterization of bowel cleansing solutions. *World J Gastrointest Endosc*. 2016;8(15):508–16. <https://doi.org/10.4253/wjge.v8.i15.508>
5. Harrison NM, Hjelkrem MC. Bowel cleansing before colonoscopy: Balancing efficacy, safety, cost and patient tolerance. *World J Gastrointest Endosc*. 2016;8(1):4–12. <https://doi.org/10.4253/wjge.v8.i1.4>
6. Barkun AN, Martel M, Epstein IL, Hallé P, Hilsden RJ, James PD, et al. The Bowel CLEANSing National Initiative: a low-volume same-day polyethylene glycol (PEG) preparation vs low-volume split-dose PEG with bisacodyl or high-volume split-dose PEG preparations – a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(12):2068–76. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000760>
7. Spadaccini M, Frazzoni L, Vanella G, East J, Radaelli F, Spada C, et al. Efficacy and tolerability of high- vs low-volume split-dose bowel cleansing regimens for colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1454–65. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.10.044>
8. Sharma P, Burke CA, Johnson DA, Cash BD. The importance of colonoscopy bowel preparation for the detection of colorectal lesions and colorectal cancer prevention. *Endosc Int Open*. 2020;8(5):E673–83. <https://doi.org/10.1055/a-1127-3144>
9. Zhang S, Zheng D, Wang J, Wu J, Lei P, Luo Q, et al. Simethicone improves bowel cleansing with low-volume polyethylene glycol: a multicenter randomized trial. *Endoscopy*. 2018;50(4):412–22. <https://doi.org/10.1055/s-0043-121337>
10. Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Hirayama Y, Oonishi S, Mizuno N, et al. Optimal intake of clear liquids during preparation for afternoon colonoscopy with low-volume polyethylene glycol plus ascorbic acid. *Endosc Int Open*. 2017;5(6):E416–23. <https://doi.org/10.1055/s-0043-106185>
11. Ponchon T, Boustière C, Heresbach D, Hagege H, Tarrerias AL, Halphen M. A low-volume polyethylene glycol plus ascorbate solution for bowel cleansing prior to colonoscopy: the NORMO randomised clinical trial. *Dig Liver Dis*. 2013;45(10):820–6. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.04.009>
12. Sagawa T, Sato K, Tomizawa T, Mizuide M, Yasuoka H, Shimoyama Y, et al. A prospective randomized controlled trial of AJG522 versus standard PEG+E as bowel preparation for colonoscopy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:521756. <https://doi.org/10.1155/2015/521756>
13. Soh JS, Kim KJ. Combination could be another tool for bowel preparation? *World J Gastroenterol*. 2016;22(10):2915–21. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i10.2915>
14. Shin SY, Ga KS, Kim IY, Park YM, Jung DH, Kim JH, et al. Predictive factors for inadequate bowel preparation using low-volume polyethylene glycol (PEG) plus ascorbic acid for an outpatient colonoscopy. *Sci Rep*. 2019;9(1):19715. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56107-5>
15. Corporaal S, Kleibeuker JH, Koornstra JJ. Low-volume PEG plus ascorbic acid versus high-volume PEG as bowel preparation for colonoscopy. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(11):1380–6. <https://doi.org/10.3109/00365521003734158>
16. Kelly NM, Rodgers C, Patterson N, Jacob SG, Mainie I. A prospective audit of the efficacy, safety, and acceptability of low-volume polyethylene glycol (2 L) versus standard volume polyethylene glycol (4 L) versus magnesium citrate plus stimulant laxative as bowel preparation for colonoscopy. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(7):595–601. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182432162>
17. Балабаньян ВЮ, Фазылов МФ, Нестерук ВВ. Способ очищения кишечника и набор для его осуществления. Патент Российской Федерации № 2709495; 2019. [Balabanyan VYu, Fazylov MF, Nesteruk VV. Method for intestine cleansing and kit for its implementation. Patent of the Russian Federation No. 2709495; 2019 (In Russ.)]
18. Пошивалов ВП. *Фармакоэтология*. СПб: Copy-Service; 1997. [Poshivalov VP. *Pharmacoethology*. Saint-Petersburg: Copy-Service; 1997 (In Russ.)]
19. Irwin S. Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia*. 1968;13(3):222–57. <https://doi.org/10.1007/bf00401402>
20. Гушин ЯА, Мужикян АА. Влияние фиксирующих жидкостей на микроскопическую структуру органов мелких лабораторных животных. *Международный вестник ветеринарии*. 2014;(3):88–95. [Gushchin YA, Muzhikyan AA. Effect of fixing liquids on microscopic structure of small laboratory animals. *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii = International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2014;(3):88–95 (In Russ.)]
21. Мужикян АА, Макарова МН, Гушин ЯА. Особенности гистологической обработки органов

- и тканей лабораторных животных. *Международный вестник ветеринарии*. 2014;(2):103–9. [Muzhikyan AA, Makarova MN, Gushchin YA. Features of histological processing of organs and tissues of laboratory animals. *Mezhdunarodny vestnik veterinarii = International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2014;(2):103–9 (In Russ.)]
22. Seow-En I, Seow-Choen F. A prospective randomized trial on the use of Coca-Cola Zero® vs water for polyethylene glycol bowel preparation before colonoscopy. *Colorectal Dis*. 2016;18(7):717–23. <https://doi.org/10.1111/codi.13243>
23. Heatley JJ, Russell KE. *Exotic animal laboratory diagnosis*. John Wiley & Sons; 2020. <https://doi.org/10.1002/9781119108610>
24. Луговик ИА, Макарова МН. Токсикологические исследования. Референтные интервалы массовых коэффициентов внутренних органов на выборке, состоящей из 1000 аутбредных крыс. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2021;(1):3–11. [Lugovik IA, Makarova MN. Toxicological studies. Reference intervals of mass coefficients of internal organs in a sample of 1000 rats. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2021;(1):3–11 (In Russ)] <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-01-01>
25. Huynh M, Laloï F. Diagnosis of liver disease in domestic ferrets (*Mustela putorius*). *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*. 2013;16(1):121–44. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2012.10.003>

**Вклад авторов.** Е.В. Шекунова – планирование эксперимента, анализ литературы, написание текста рукописи; Е.В. Мазукина – проведение экспериментов по изучению токсических свойств на хорьках, сбор и анализ данных, участие в написании рукописи; В.А. Вавилова – проведение экспериментов по изучению токсических свойств на крысах, сбор и анализ данных; В.А. Кашкин – планирование и проведение экспериментов по изучению эффективности, анализ данных, анализ литературы; В.Ю. Балабаньян – участие в разработке концепции и дизайна исследования, обсуждение результатов; М.Ф. Фазылов – участие в разработке концепции и дизайна исследования, обсуждение результатов; М.Н. Макарова – участие в написании рукописи и критический пересмотр ее содержания, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; В.Г. Макаров – критический пересмотр содержания и утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

**Соответствие принципам этики.** Все исследования были выполнены в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств») и рекомендациями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Исследования были одобрены на заседаниях биоэтической комиссии (БЭК) АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», протоколы заседаний БЭК № 4.1/20, 3.5/20, 1.5/20, 4.5/20, 2.5/20.

**Благодарности.** Исследования были проведены при финансовой поддержке компании-резидента фонда Сколково ООО «Гелеспон».

**Author's contributions.** Elena V. Shekunova—planning of the experiments, analysis of literature, writing of the text of the manuscript; Elizaveta V. Mazukina—execution of the ferret toxicity experiments, collection and analysis of data, participation in writing of the text of the manuscript; Valeria A. Vavilova—execution of the rat toxicity experiments, collection and analysis of data; Vladimir A. Kashkin—planning and execution of the efficacy experiments, analysis of data, analysis of literature; Vadim Yu. Balabanyan—participation in elaboration of the study concept and design, discussion of the results; Marat F. Fazylov—participation in elaboration of the study concept and design, discussion of the results; Marina N. Makarova—participation in writing of the manuscript and critical revision of its content, approval of the final version of the manuscript for publication; Valery G. Makarov—critical revision of the manuscript content and approval of the final version of the manuscript for publication.

**Ethics approval.** All the experiments were performed according to the principles of good laboratory practice (Eurasian Economic Commission Council decision No.81 of 03.11.2016 on approval of the Rules of good laboratory practice of the Eurasian Economic Union) and the recommendations of Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes. The studies were approved by the Bioethics Committee of the research-and-manufacturing company “HOME OF PHARMACY” (Approvals Nos. 4.1/20, 3.5/20, 1.5/20, 4.5/20, 2.5/20).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was supported by Gelespon (Skolkovo resident company).

**Конфликт интересов.** М.Ф. Фазылов является сотрудником ООО «Гелеспон». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** Marat F. Fazylov is an employee of Gelespon company. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Шекунова Елена Васильевна**, канд. биол. наук.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2689-6891>  
[shekunova.ev@doclinika.ru](mailto:shekunova.ev@doclinika.ru)

**Мазукина Елизавета Владимировна.**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1448-921X>  
[mazukina.ev@doclinika.ru](mailto:mazukina.ev@doclinika.ru)

**Вавилова Валерия Александровна.**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1009-3963>  
[vavilova.va@doclinika.ru](mailto:vavilova.va@doclinika.ru)

**Кашкин Владимир Александрович**, д-р мед. наук.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7202-0233>  
[kashkinv@gmail.com](mailto:kashkinv@gmail.com)

**Балабаньян Вадим Юрьевич**, д-р фарм. наук, доцент.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>  
[bal.pharm@mail.ru](mailto:bal.pharm@mail.ru)

**Фазылов Марат Феликсович.**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4204-8347>  
[maratfazylov@gmail.com](mailto:maratfazylov@gmail.com)

**Макарова Марина Николаевна**, д-р мед. наук.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>  
[makarova.mn@doclinika.ru](mailto:makarova.mn@doclinika.ru)

**Макаров Валерий Геннадьевич**, д-р мед. наук, профессор.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>  
[makarov.vg@doclinika.ru](mailto:makarov.vg@doclinika.ru)

**Elena V. Shekunova**, Cand. Sci. (Biol.).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2689-6891>  
[shekunova.ev@doclinika.ru](mailto:shekunova.ev@doclinika.ru)

**Elizaveta V. Mazukina.**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1448-921X>  
[mazukina.ev@doclinika.ru](mailto:mazukina.ev@doclinika.ru)

**Valeria A. Vavilova.**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1009-3963>  
[vavilova.va@doclinika.ru](mailto:vavilova.va@doclinika.ru)

**Vladimir A. Kashkin**, Dr. Sci. (Med.).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7202-0233>  
[kashkinv@gmail.com](mailto:kashkinv@gmail.com)

**Vadim Yu. Balabanyan**, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>  
[bal.pharm@mail.ru](mailto:bal.pharm@mail.ru)

**Marat F. Fazylov.**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4204-8347>  
[maratfazylov@gmail.com](mailto:maratfazylov@gmail.com)

**Marina N. Makarova**, Dr. Sci. (Med.).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>  
[makarova.mn@doclinika.ru](mailto:makarova.mn@doclinika.ru)

**Valery G. Makarov**, Dr. Sci. (Med.), Professor.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>  
[makarov.vg@doclinika.ru](mailto:makarov.vg@doclinika.ru)

*Статья поступила 01.11.2021*  
*После доработки 21.01.2022*  
*Принята к печати 08.06.2022*

*Article was received 1 November 2021*  
*Revised 21 January 2022*  
*Accepted for publication 8 June 2022*