

Особенности реакции сердечно-сосудистой системы кошек на препараты класса анзамицинов в испытании на депрессорные вещества

Л. В. Симутенко, Т. А. Батуашвили, Н. П. Неугодова, Е. О. Степанюк, С. И. Кулешова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 17.11.2016 г. Принята к печати 01.03.2017 г.

Резюме: Проведена оценка реакции сердечно-сосудистой системы кошек в ответ на внутривенное введение антибиотиков класса анзамицинов на примере образцов серийных препаратов и экспериментальной продукции инъекционных форм рифампицина и рифабутина. Установлено, что внутривенное введение растворов анзамицинов сопровождается гипотензивными реакциями разной степени выраженности. Результаты проведенных экспериментов показали, что увеличение скорости введения рифампицина в дозе 2,0 мг/0,5 мл/кг может приводить к большему снижению артериального давления кошки, чем ответ на введение дозы такой же величины при скорости, указанной в ОФС 1.2.4.0008.15 «Испытание на депрессорные вещества». Сформулирована гипотеза о механизме выявленного эффекта.

Ключевые слова: рифампицин; рифабутин; депрессорные вещества; гистамин; сердечно-сосудистая система; артериальное давление.

Библиографическое описание: Симутенко ЛВ, Батуашвили ТА, Неугодова НП, Степанюк ЕО, Кулешова СИ. Особенности реакции сердечно-сосудистой системы кошек на препараты класса анзамицинов в испытании на депрессорные вещества. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(1): 15–19.

В XX веке были открыты и апробированы антибиотики, получаемые путем биосинтеза. Для оценки их качества в отечественные и зарубежные фармакопеи были введены химические и биологические методы контроля, большинство из которых по-прежнему включены в ведущие фармакопеи мира. В Государственной фармакопее СССР IX изд. впервые для лекарственных препаратов (ЛП), получаемых микробиологическим синтезом, была введена общая статья «Испытание антибиотиков на содержание веществ гистаминоподобного действия». Описанный в статье тест был введен для исключения опасности снижения артериального давления у больных после внутрисосудистого введения антибиотиков, в составе которых могут присутствовать вещества, обладающие гипотензивным действием. Метод, описанный в статье, с небольшими изменениями вошел в общую фармакопейную статью (ОФС) 1.2.4.0008.15 «Испытание на депрессорные вещества» Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII изд. В статье регламентируется наличие веществ депрессорного действия в парентеральных лекарственных средствах (ЛС) животного или микробиологического происхождения [1].

Суть метода заключается в сравнении сосудистых реакций кошки на внутривенные введения ЛП и стандартного образца (СО) гистамина. Ответы могут различаться как по степени выраженности, так и по времени достижения максимального снижения артериального давления (АД). Для оценки качества противотуберкулезных антибиотиков класса анзамицинов, таких как рифампицин и рифабутин, с помощью данного метода особенно важен временной фактор, так как внутривенное введение этих ЛП сопровождается изменениями артериального давления, присущими только данному классу антибиотиков.

Цель настоящей работы — оценка характерных особенностей реакций сердечно-сосудистой систе-

мы (ССС) кошки при внутривенном введении рифампицина и рифабутина в различных экспериментальных условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов более 50 испытаний, полученных за период с 2006 по 2016 гг. В исследовании были включены 28 здоровых кошек, массой 2,5–4 кг в острых опытах под уретановым наркозом, который вводили внутривенно в дозе 1000 мг/мл/кг.

В качестве испытуемых образцов были отобраны серийные препараты и экспериментальная продукция инъекционных форм анзамицинов. В качестве СО использовали гистамина дигидрохлорид, производства «Alfa Aesar» (Великобритания), разведения которого проводили в пересчете на гистамин основания. Содержание гистамина основания в навеске гистамина дигидрохлорида определяли с помощью коэффициента, равного 0,6038 [1]. Готовили рабочие концентрации 0,5 мкг/мл (разведение 1) и 1,0 мкг/мл (разведение 2), добавляя 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций, исходя из полученной величины гистамина основания. СО гистамина в разведении 2 используют для периодического подтверждения адекватности ответов животного на протяжении всего эксперимента, а СО в разведении 1 — для сравнения полученных реакций после введения анзамицинов.

СО в разведении 1 вводили внутривенно со скоростью 0,1 мл/с в объеме 0,2 мл/кг массы животного. Испытуемые растворы анзамицинов также вводили со скоростью 0,1 мл/с, начиная с 2,0 мг/0,5 мл/кг, тест-дозы, указанной в нормативных документах на рифампицин до 15 мг/0,5 мл/кг, а в отдельных испытаниях — со скоростью 0,3 мл/с в том же объеме. Максимальная доза анзамицинов 15 мг, тестируемая в опытах, была рассчитана с помощью таблицы пере-

счета доз препарата по поверхности тела с человека на кошку [2].

Испытания проводили на 9 образцах анзамицинов, из которых 7 препаратов рифампицина, и 2 — рифабутина. При введении антибиотиков в тест-дозе 2 мг/0,5 мл/кг реакцию кошки на образцы оценивали в соответствии с требованиями ОФС, согласно которым снижение АД на ЛС не должно превышать реакцию на СО в разведении 1 [1].

Мониторинг АД проводили с помощью аппарата для электрофизиологических исследований МР-150 производства «ВІОРАС» (Швейцария).

Схема проведения испытания включала проверку чувствительности кошки к СО гистамина в разведениях 1 и 2, введение испытуемого образца и повторное определение реакции АД на СО. Продолжительность записи АД зависела от наблюдаемого эффекта. Статистический анализ результатов проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента [3].

Перед проведением испытаний животных содержали в виварии согласно санитарным правилам, на стандартном рационе [4–7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам оценки полученных ответов ССС животных на введение образцов рифампицина в тест-дозе 2 мг/0,5 мл/кг выделено два типа депрессорных реакций. К реакции первого типа отнесены ответы, полученные в 28 испытаниях, в которых снижение АД не превышало реакцию на СО в разведении 1. В среднем изменение АД начиналось на $53,4 \pm 15,8$ с, достигая минимального уровня к $71,6 \pm 17,1$ с после введения образцов, при этом его снижение в этих испытаниях составило $8,5 \pm 2,3$ мм рт. ст. Реакция АД на повторное введение СО после инъекции рифампицина снизилась в среднем на 4 мм рт. ст., а АД после введения препаратов в разных испытаниях восстанавливалось через 1–5 мин. Полученные ответы в целом были однотипными, хотя индивидуальные реакции животных могли различаться по степени снижения АД, продолжительности депрессорной реакции и времени начала восстановления.

В то же время были отмечены сосудистые реакции, характер которых не совпадал с основной массой ответов. Например, в таблице 1 представлены реакции АД, полученные при введении образца рифампицина восьми кошкам с разной чувствительностью к СО гистамина. Как следует из представленных в таблице данных, у всех животных после введения образца было отмечено незначительное снижение АД, причем у некоторых реакция практически отсутствовала. В среднем снижение АД по отношению к исходному уровню составило 3,5 мм рт. ст. Повторный ответ на СО практически не изменился. Уровень АД восстанавливался через 2–5 мин.

При втором типе сосудистых ответов на введение растворов рифампицина в тест-дозе 2 мг/0,5 мл/кг у животных наблюдалось более выраженное и продолжительное снижение АД. Реакция начиналась на $31,7 \pm 6,8$ с, достигая минимального значения на $62,7 \pm 8,0$ с. Снижение АД после введения рифампицина составило $29,3 \pm 5,2$ мм рт. ст. и превысило реакцию ССС на СО гистамина на 16,7 мм рт. ст. Ответ АД на повторное введение СО гистамина после инъекции рифампицина достоверно снизился в среднем на 6,3 мм рт. ст. Для восстановления до исходного уровня АД, а в некоторых случаях только частичного, требовалось от 50 до 120 мин. Ответы на СО гистамина в разведении 1 даже спустя два часа в целом были слабее, чем до начала эксперимента.

В следующей серии экспериментов изучали действие рифампицина на ССС кошки в дозах, превышающих 2 мг/0,5 мл/кг. С этой целью на пяти кошках проведены испытания четырех образцов рифампицина, три из которых ранее в дозе 2 мг/0,5 мл/кг вызывали более выраженные ответы, чем реакция на СО. Введение четвертого образца приводило к незначительным депрессорным реакциям.

Испытание первых трех образцов рифампицина в дозах 2,5, 5, 7,5 и 15 мг/0,5 мл/кг вызвало во всех случаях резкое увеличение реакции АД кошки. Достоверных различий в ответах на испытуемые дозы не обнаружено, и в среднем снижение АД составило $42,5 \pm 4,5$ мм рт. ст., что в 4,3 раза превышало реакцию на повторное введение СО гистамина после инъекции.

Таблица 1

РЕАКЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КОШЕК НА ВВЕДЕНИЕ РАСТВОРОВ ОБРАЗЦА РИФАМПИЦИНА В ДОЗЕ 2 мг/0,5 мл/кг ($n = 8$)

№ п/п	Гистамин основание				Рифампицин 2,0 мг/0,5мл/кг		Гистамин основание			
	0,5 мкг/мл (разведение 1)		1,0 мкг/мл (разведение 2)				0,5 мкг/мл (разведение 1)		1,0 мкг/мл(разведение 2)	
	Δ^*	%	Δ^*	%	Δ^*	%	Δ^*	%	Δ^*	%
1	19,8	9,4	29,2	17,0	0	0	11,2	9,7	18,8	17,0
2	17,4	11,6	24,2	19,7	5,0	4,0	18,0	14,8	22,7	17,5
3	20,5	14,6	25,4	18,4	6,7	5,9	15,8	13,9	23,6	21,7
4	23,9	15,1	32,6	20,1	2,6	1,7	22,6	14,2	—	—
5	25,5	16,7	34,9	22,3	3,7	2,4	24,9	15,8	31,6	19,9
6	15,6	16,0	25,5	19,5	5,0	3,8	20,2	15,9	26,8	20,3
7	20,4	14,6	33,8	23,8	3,7	2,5	25,5	17,0	33,9	22,9
8	24,9	16,4	37,3	25,1	1,4	1,0	23,7	15,8	31,6	21,1
среднее	21,0 \pm 3,0	14,3 \pm 2,1	28,2 \pm 6,2	20,7 \pm 2,3	3,5 \pm 1,7	2,7 \pm 1,6	20,2 \pm 4,1	14,6 \pm 1,9	27,0 \pm 5,1	20,1 \pm 2,0

* Δ — максимальное снижение АД после введения растворов (мм рт. ст.)

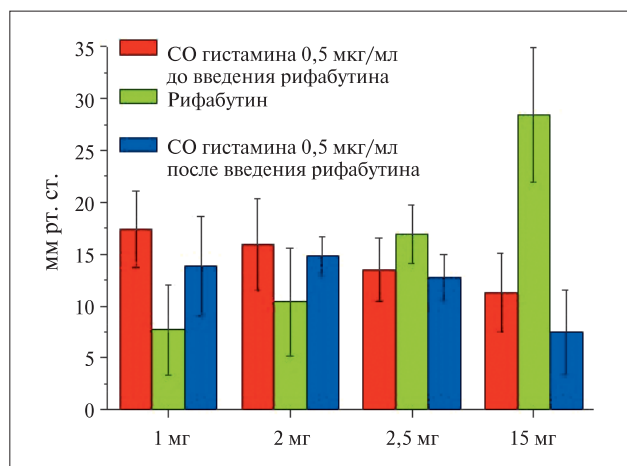


Рис. 1. Снижение АД кошек на внутривенное введение растворов рифабутина в дозах: 1,0; 2,0; 2,5 и 15,0 мг/0,5 мл/кг (n = 23)

екции рифампицина. Реакция АД на повторное введение СО снизилась на $10,0 \pm 5,7$ мм рт. ст.

Другой характер ответов был получен на четвертый образец. При введении раствора рифампицина в дозах 2,0 мг/0,5 мл/кг и 2,5 мг/0,5 мл/кг уровень АД снизился на 1,2 мм рт. ст. и 3,5 мм рт. ст. соответственно. Введение образца в дозе 5 мг/0,5 мл/кг привело к снижению АД на 25,5 мм рт. ст. Реакция на СО гистамина незначительно уменьшилась только после введения образца в дозе 5 мг/0,5 мл/кг. Рифампицин в дозе 15 мг/0,5 мл/кг вызвал снижение АД на 40,6 мм рт. ст., что составило 25,8 % от исходного, при этом реакция на СО гистамина отсутствовала.

В инструкциях по медицинскому применению рифампицина содержится предупреждение о необходимости медленного внутривенного введения препарата с целью предотвращения резкого снижения АД у пациентов. В научной литературе приведены экспериментальные данные, свидетельствующие о глубоком снижении АД у животных при введении раствора рифампицина в вену со скоростью, превышающей указанную в ОФС 1.2.4.0008.15 — 0,1 мл/с [8–10].

В связи с этим представляло интерес выяснить, воспроизводится ли подобный эффект у кошек в тест-дозе 2,0 мг/0,5 мл/кг, которые по фармакопейной методике являются тест-объектом для выявления в лекарственных средствах веществ депрессорного действия для парентерального введения. С этой целью были испытаны два образца рифампицина. Первый ранее в дозе 2 мг/0,5 мл/кг при скорости 0,1 мл/с вызывал слабовыраженную депрессорную реакцию, а второй в этих же условиях значительную — практически равную ответу на СО. Каждый образец в начале испытания вводили кошке в тест-дозе 2,0 мг/0,5 мл/кг со скоростью 0,1 мл/с, а после восстановления АД — быстро (0,3 мл/с). При скорости 0,1 мл/с введение первого образца рифампицина вызвало снижение АД на 1,4 мм рт. ст, а второго — на 20,1 мм рт. ст. При увеличении скорости до 0,3 мл/с АД снизилось на 8,4 мм рт. ст и 43,3 мм рт. ст. соответственно. Сосудистый ответ на второй образец превысил реакцию на СО гистамина в 1,9 раза, что составило 20,0 мм рт. ст.

В следующей серии испытаний на семи кошках в 21 опыте исследовали действие на ССС рифабутина, второго из исследуемых антибиотиков, в дозах 1,0 мг/0,5 мл/кг, 2,0 мг/0,5 мл/кг; 2,5 мг/0,5 мл/кг и

15,0 мг/0,5 мл/кг (рис. 1). Депрессорные ответы, полученные на дозы 1 мг/0,5 мл/кг и 2 мг/0,5 мл/кг, достоверно не различались. Для обеих доз образцов начало реакции отмечено в среднем через 40 с после введения, с максимальным снижением на 85 с. Снижение уровня АД в этих опытах не превышало ответ на СО гистамина в разведении 1 и равнялось $9,1 \pm 4,7$ мм рт. ст. В большинстве испытаний уровень АД восстанавливался до исходного в течение 10 мин. Представленные на рисунке 1 данные свидетельствуют о том, что при увеличении дозы испытуемого образца возрастает реакция АД с максимальным ответом на дозу 15 мг/0,5 мл/кг. Уровень АД на эту дозу через 90 с снизился на $28,4 \pm 6,5$ мм рт. ст. Его восстановление начиналось в среднем через 170 с. Как и после введения раствора рифампицина в этой дозе АД не достигало исходного уровня даже через 50 мин и более. После введения рифабутина реакции на СО гистамина при повторных введениях были ниже, а в некоторых случаях отсутствовали.

Сравнительный анализ реакций АД кошек в ответ на введение рифампицина и рифабутина показал, что ответы АД на дозу 2 мг/0,5 мл/кг не различались ($8,0 \pm 2,4$ и $9,8 \pm 4,3$ мм рт. ст.). Введение антибиотиков в дозе 15 мг/0,5 мл/кг вызывало выраженное снижение АД. Через $47,5 \pm 10,3$ с инъекция рифампицина уменьшила его на $35,6 \pm 11,4$ мм рт. ст., а рифабутина — через $51,3 \pm 31,2$ с на $26,1 \pm 7,8$ мм рт. ст., при этом разница в ответах была недостоверной.

Таким образом, в реакциях ни на одну из вводимых доз исследуемых антибиотиков не было обнаружено достоверных различий ни по одному из измеряемых параметров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в разных экспериментальных условиях реакции ССС кошки в ответ на внутривенное введение двух антибиотиков класса анзамицинов носят специфический характер, который выражается в отсроченном продолжительном гипотензивном ответе. В большинстве испытаний в основном получены однотипные депрессорные реакции разной интенсивности и продолжительности, возникающие, как правило, не ранее чем через 30 с после введения образцов. При введении рифампицина в дозе 2 мг/0,5 мл/кг наблюдались характерные сосудистые реакции с выраженным началом снижения и динамикой АД. При этом преобладали ответы ССС, не превышающие реакцию на СО гистамина в разведении 1. Если снижение АД на введение рифампицина было больше, чем ответ на СО, то для таких реакций характерно более раннее начало и продолжительное восстановление (не менее двух часов). При испытании рифампицина установлено, что небольшой процент образцов в дозе 2–2,5 мг/0,5 мл/кг, вызывал незначительное снижение АД и неизменную реакцию на введение СО гистамина. При увеличении вводимой дозы рифампицина больше чем в два раза снижение АД резко возрастает, с уменьшением ответа на введение СО, вплоть до его полного отсутствия.

Результаты проведенных экспериментов показали, что увеличение скорости введения рифампицина даже в дозе 2,0 мг/0,5 мл/кг может приводить к большему снижению АД кошки, чем ответ на введение такой же дозы при скорости, указанной в ОФС [1].

Механизм действия анзамицинов на ССС мало изучен. Можно предположить, что наблюдаемый эф-

фект после введения ансамицинов является результатом взаимодействия самих препаратов или присутствующих в них депрессорных примесей с гистаминовыми или другими специфическими рецепторами гладкомышечных клеток артериол. Глубокое и продолжительное снижение АД сопровождается длительным отсутствием реакции на СО гистамина, что, вероятно, связано с блокадой гистаминовых рецепторов. Однако не исключаются и другие механизмы, вызывающие гипотензивные реакции.

ЛИТЕРАТУРА

1. ОФС 1.2.4.0008.15. Испытание на депрессорные вещества. В кн.: Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. М.; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml>.
2. Paget LE, Barnes J. Toxicity Tests. In: Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics. V. 1. London; 1964. P. 135–65.
3. ОФС 1.1.0014.15. Статистическая обработка результатов определения специфической фармакологической активности лекарственных средств биологическими методами. В кн.: Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. М.; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml>.
4. Санитарно-эпидемиологические правила СП 2.2.1.3218–14 от 29.08.2014 г. № 51. Санитарно-эпидемиологические требования, к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев). Available from: http://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=3521.
5. ГОСТ 33217–14. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными хищными млекопитающими. М.: Стандартинформ; 2015.
6. Козляков НВ, ред. Руководство по кормлению лабораторных животных, подопытной птицы и продуцентов. М.; 1968.
7. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Приложение А к Европейской конвенции об охране позвоночных животных, используемых для экспериментов и в других научных целях (ETS № 123). СПб; 2014.
8. Bondarev IM, Ivanov VL, Mozhokina GN, Bentsianov AD, Novoselova VP. Complications and their elimination during the rapid intravenous administration of rifampicin in an experiment. *Antibiot Med Biotechnol.* 1987; 32(8): 602–3 (in Russian).
9. Бережинская ВВ, Долгова ГВ, Свиногеева ТП, Зебрев АИ. К механизму гипотензии, вызываемой рифампицином при внутривенном введении. *Антибиотики и химиотерапия* 1988; 33(10): 771–5.
10. Бережинская ВВ, Долгова ГВ, Фирсов АА, Мануйлов КК, Никитин АВ. Гипотензия, вызываемая внутривенным введением рифампицина, и ее зависимость от режима применения антибиотика. *Антибиотики и химиотерапия* 1990; 35(7): 38–40.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.
 Симутенко Людмила Васильевна. Ведущий эксперт лаборатории фармакологии, канд. биол. наук.
 Батуашвили Тамара Ариеловна. Главный эксперт лаборатории фармакологии, канд. биол. наук.
 Неугодова Наталья Петровна. Начальник лаборатории фармакологии, канд. биол. наук.
 Степанюк Екатерина Олеговна. Инженер-лаборант лаборатории фармакологии.
 Кулешова Светлана Ивановна. Начальник лаборатории антибиотиков, канд. биол. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Симутенко Людмила Васильевна; Simutenko@expmed.ru

RESPONSE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF CATS TO ANSAMYCINS IN THE TEST FOR DEPRESSOR SUBSTANCES

L. V. Simutenko, T. A. Batuashvili, N. P. Neugodova, E. O. Stepanyuk, S. I. Kuleshova

Federal State Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
 of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The article summarises the results of a study which assessed the response of the cardiovascular system of cats to intravenous administration of the ansamycin class of antibiotics using commercial samples and investigational samples of rifampicin and rifabutin for injections. It was shown that intravenous administration of ansamycin solutions was accompanied by hypotensive effects of varying severity. The increase in the rate of rifampicin administration at a dose of 2.0 mg/0.5 ml/kg can result in a greater decrease of the cat's blood pressure as compared to the effect caused by the administration of the same dose at a rate described in the monograph 1.2.4.0008.15 «Test for depressor substances». Based on the results of the study a mechanism underlying the observed effect was suggested.

Key words: rifampicin; rifabutin; depressor substances; histamine; cardiovascular system; blood pressure.

For citation: Simutenko LV, Batuashvili TA, Neugodova NP, Stepanyuk EO, Kuleshova SI. Response of the cardiovascular system of cats to ansamycins in the test for depressor substances. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2017; 7(1): 15–19.

REFERENCES

1. General monograph 1.2.4.0008.15. Test for depressor substances. In: The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th ed. Moscow; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml> (in Russian).
2. Paget LE, Barnes J. Toxicity Tests. In: Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics. V. 1. London; 1964. P. 135–65.
3. General monograph 1.1.0014.15. Statistical analysis of the results of determination of specific drugs pharmacological activity by bio-

- logical methods. In: The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th ed. Moscow; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml> (in Russian).
- Sanitary rules SP 2.2.1.3218–14 of 29.08.2014, № 51. Sanitary-epidemic requirements for facilities, equipment and maintenance of experimental biological clinics (vivariums). Available from: http://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=3521 (in Russian).
 - State Standard 33217 – 2014. Guide for maintenance and care of laboratory animals. Terms of maintenance and care of laboratory predatory mammals. Moscow: Standartinform; 2015 (in Russian).
 - Kozlyakov NV, ed. Manual feeding of laboratory animals, birds and primary producers. Moscow; 1968 (in Russian).
 - Guide for maintenance and care of laboratory animals. Appendix A to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS № 123). St. Petersburg; 2014 (in Russian).
 - Bondarev IM, Ivanov VL, Mozhokina GN, Bentsianov AD, Novoselova VP. Complications and their elimination during the rapid intravenous administration of rifampicin in an experiment. *Antibiot Med Biotekhnol.* 1987; 32(8): 602–3 (in Russian).
 - Berezhinskaya VV, Dolgova GV, Svinogeeva TP, Zebrev AI. The mechanism of hypotension induced by intravenous administration of rifampicin. *Antibiotiki i himioterapiya* 1988; 33(10): 771–5 (in Russian).
 - Berezhinskaya VV, Dolgova GV, Firsov AA, Manuilov KK, Nikitin AV. Hypotension caused by intravenous administration of rifampicin, and its dependence on the mode of application of an antibiotic. *Antibiotiki i himioterapiya* 1990; 35(7): 38–40 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Simutenko LV. Leading expert of the Pharmacology Laboratory of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Biological Sciences.

Batuashvili TA. Chief expert of the Pharmacology Laboratory of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Biological Sciences.

Neugodova NP. Head of the Pharmacology Laboratory of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Biological Sciences.

Stepanyuk EO. Lab technician of the Pharmacology Laboratory of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality.

Kuleshova SI. Head of the Laboratory of Antibiotics of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Biological Sciences.