

рыб в племенных карповых хозяйствах: ветеринарные, экологические, технологические аспекты / Л. А. Розумная, А. М. Наумова, А. Ю. Наумова, Л. С. Логинов // Российский паразитологический журнал. – М., 2017. – Т.41.– Вып.3. – С. 282–287.

6. <https://findpatent.ru/patent/211/2115308.html> 2012–2022.

7. <https://fishx.org/chem-opasen-stress-dlya-ryby>.

8. <https://medaboutme.ru/articles/>.

DOI: 10.48612/sbornik-2022-1-57

УДК 619:615.284

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО СРЕДСТВА «KN-73» НА ЭТАПЕ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Конакова Ирина Александровна, канд. вет. наук

Медетханов Фазил Акберович, д-р биол. наук

Новоселов Олег Николаевич, аспирант

ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н. Э. Баумана», г. Казань, Российская Федерация

В статье представлены результаты исследований параметров острой токсичности нового растительного средства под лабораторным шифром «KN-73». Установлено, что изучаемый комплекс не приводит к гибели лабораторных животных при использовании его в максимально допустимой дозе, а также не вызывает необратимые изменения со стороны общепатологических параметров организма, ввиду чего согласно общепринятой классификации средство относится к IV классу опасности, то есть вещества малоопасные.

Ключевые слова: безопасность; токсичность; растительный препарат; среднесмертельная доза; лабораторные животные

SAFETY ASSESSMENT OF THE COMPLEX "KN-73" AT THE STAGE OF PRECLINICAL STUDIES

Konakova Irina Aleksandrovna, PhD Vet. Sci.

Medethanov Fazil Akberovich, Dr. Biol. Sci.

Novoselov Oleg Nikolayevich, PhD student

Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N.E. Bauman, Kazan, Russian Federation

In this article we present the results of studies of the parameters of acute toxicity of a new herbal remedy under the laboratory code "KN-73". It has been established that the studied complex does not lead to the death of laboratory animals when used in the maximum allowable dose, and also does not cause irreversible changes in the general physiological parameters of the body. According to the generally accepted classification, the agent belongs to the IV class of danger, namely the low-hazard substance.

Key words: safety; toxicity; herbal preparation; average lethal dose; laboratory animals

История применения лекарственных растений в качестве средств для профилактики и лечения многих заболеваний исчисляется тысячелетиями. В настоящее время, несмотря на достижения современных технологий в создании новых и усовершенствовании уже имеющихся синтетических препаратов,

их широкого арсенала на рынке и доступности, за последние 20 лет наблюдается популяризация фитопрепаратов не только среди населения, но и фармацевтических компаний, которые проявляют все больший интерес к растительному сырью как к источнику получения ценных биологически активных ве-

ществ. Актуальность использования лекарственных растений обусловлена их низкой токсичностью с минимальными побочными эффектами на организм, включая аллергические реакции и кумуляцию, широким спектром действия, лучшей биотрансформацией на молекулярном уровне ввиду схожести химического состава растительных и животных клеток, а также доступностью в их изготовлении. Однако постепенное расширение номенклатуры фитопрепаратов предполагает соблюдение строгих требований, предъявляемых к ним по безопасности, качеству, эффективности и стандартизации. Одним из этапов изучения безопасности новых разработанных растительных препаратов являются доклинические испытания, которые проводятся в соответствии с методическими указаниями и руководствами по проведению доклинических исследований лекарственных средств [2]. Данные исследования направлены на изучение как фармакологической активности, так и токсических свойств, входящих в состав препарата веществ. Изучение токсического влияния принято делить на два направления: изучение общетоксического действия и специфической токсичности. Знания об общетоксическом действии на организм дают возможность определить переносимые, токсические и летальные дозы препарата, выявить наиболее чувствительные органы и системы, степень изменений в них, а также изучить зависимость токсических эффектов от дозы и длительности применения изучаемого средства.

Исходя из этого, целью настоящих исследований являлось изучение параметров острой токсичности комплексного растительного средства на этапе доклинических исследований.

Методика исследований. Объектом исследования явилось комплексное средство под лабораторным шифром «KN-73», полученное по методике М. П. Тушнова и В. П. Филатова в нашей модификации. В эксперименте использовали самцов здоровых половозрелых беспородных крыс с предварительным выдерживанием их на карантине в течение 14 дней в помещении вивария. Животных содержали согласно Правилам надлежащей лабораторной практики и Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [1, 4]. Доклинические исследо-

вания проводили согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [3, 6]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica Advanced 10.0, аналитического пакета программ Excel. Достоверность различий выборки оценивали методами параметрического анализа по критериям t-Стьюдента. Уровень статистической значимости различий принимали равным 5 % ($p=0,05$).

Изучение острой токсичности проводили на 32 самцах белых крыс с исходной массой тела 180,0–200,0 граммов, распределенных по принципу пар-аналогов на четыре группы: две опытные и две контрольные, по 8 животных в каждой. Согласно требованиям по проведению доклинических исследований, острую токсичность изучали при нескольких путях введения – внутрижелудочном и внутримышечном (предполагаемый путь введения средства в терапевтических целях). Крысам первой опытной группы однократно вводили изучаемое средство внутрижелудочно, второй – внутримышечно в дозе 5 мл, что соответствует максимальной допустимой дозе для данного вида животного при выбранных путях введения. Самцам крыс первой и второй контрольных групп вводили воду для инъекций в эквивалентных объемах по аналогичной схеме. Внутрижелудочное введение средств осуществляли с помощью специального атравматичного зонда.

Длительность эксперимента составила 14 суток, на протяжении которого проводили взвешивание подопытных животных с целью определения динамики массы тела, и оценивали ряд общефизиологических и интерьерных показателей, таких как кожный и шерстный покровы, цвет слизистых оболочек, двигательную активность, груминг, процесс приема корма и воды, реакцию на внешние раздражители, морфологический состав крови. Взвешивание животных осуществляли в начале опыта и по его окончанию. На 15 сутки эксперимента проводили выборочное умерщвление подопытных крыс с помощью эфира диэтилового с целью макроскопической оценки состояния внутренних органов, параллельно осуществляли взятие крови из яремной вены для изучения степени возможного повреждающего действия разработанного средства на морфологический состав крови. Определение некоторых показателей со-

става крови проводили согласно общепринятым методикам [5].

Результаты исследований и их обсуждение. Летальность – один из наиболее значимых показателей на этапе доклинических исследований, позволяющий определить класс опасности веществ и терапевтический диапазон при дальнейшем применении. Ре-

зультаты учета летальности экспериментальных крыс представлены в таблице 1, из которой видно, что в течение опытного периода гибель животных, получавших препарат в максимальной допустимой дозе, отсутствовала. В контрольной группе сохранность поголовья также составила 100 %.

Таблица 1– Летальность экспериментальных животных при изучении острой токсичности

Группа (n=8)	Вводимое средство	Способ введения	Доза (мл)	Количество павших животных
1 Контрольная	Вода для инъекций	в/ж	5,0	0
1 Опытная	KN-73	в/ж	5,0	0
2 Контрольная	Вода для инъекций	в/м	5,0	0
2 Опытная	KN-73	в/м	5,0	0

При наблюдении за животными отмечали разнонаправленный характер изменений основных общефизиологических показателей, что, на наш взгляд, связано со способом введения средства. В частности, крысы, получавшие испытуемые средства пероральным способом, в момент инокуляции вели себя агрессивно и проявляли повышенную двигательную активность. Наблюдались тахипноэ и тахикардия, болевая реакция в виде корчей, животные бегали по клетке и забивались в угол. Данные отклонения исчезали спустя час-полтора после введения. В последующие сроки исследований характерных отклонений от нормы у крыс, получавших испытуемые средства внутривенно, не выявлено. В то же время, животные, которым инъецировали средства внутримышечно, в момент инокуляции вели себя менее агрессивно, однако также забивались в угол клетки, сбиваясь в кучу. Явления тахикардии и тахипноэ, что, по

нашему мнению, связано со стрессом, исчезали в течение первого часа. Наблюдалось непроизвольное мочеиспускание и акт дефекации. Исследованиями за весь опытный период необратимых изменений со стороны общефизиологических параметров не установлено, что косвенно может свидетельствовать об отсутствии токсического эффекта изучаемого средства.

Масса тела – один из важнейших интегральных показателей, характеризующих физиологическое состояние животных, уменьшение которого в течение экспериментального периода может свидетельствовать о токсическом влиянии веществ на организм. Данные о динамике массы тела представлены на рисунке 1, из которого видно, что средство не обладает способностью ингибировать массу тела как при пероральном, так и парентеральном способах введения.

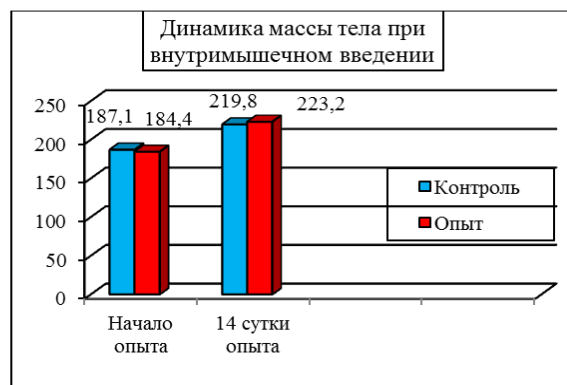
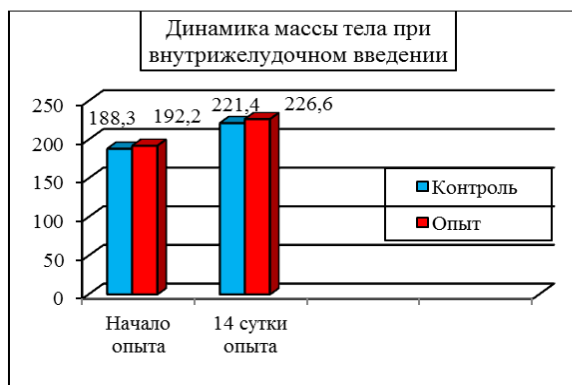


Рисунок 1 – Масса тела лабораторных животных при однократном введении средства «KN-73», г

Нами отмечено отсутствие достоверных различий по изучаемому показателю между сравниваемыми группами, как в начале эксперимента, так и по его завершении. В частности, масса тела крыс, получавших изучаемое средство внутривенно, увеличилась по отношению к исходным данным в среднем на 17,9 % при аналогичных показателях в контроле, что является статистически не различимым. Схожая картина изменений динамики массы тела нами установлена и при внутримышечном способе введения, где раз-

ница по изучаемому показателю между группами в конце опытного периода составила 3,4 грамма, что также является недостоверным.

Для более объективной оценки токсических свойств изучаемого средства необходимо определить его возможные побочные эффекты не только на организм в целом, но и на отдельные ткани, органы и системы. Исходя из этого, нами была дана оценка токсического влияния «KN-73» на морфологический состав крови крыс (таблица 2).

Таблица 2– Морфологический состав крови крыс при однократном введении средства «KN-73» ($M \pm m$; $n=8$)

Показатель \ Группа	Контрольная в/ж	Опытная в/ж	Контрольная в/м	Опытная в/м
Начало опыта				
Эритроциты, $10^{12}/л$	$5,43 \pm 0,26$	$5,84 \pm 0,29$	$6,02 \pm 0,32$	$5,43 \pm 0,56$
Лейкоциты, $10^9/л$	$8,78 \pm 2,21$	$7,52 \pm 1,21$	$8,2 \pm 2,13$	$7,78 \pm 2,08$
Гемоглобин, г/л	$92,2 \pm 3,13$	$93,72 \pm 1,73$	$94,32 \pm 2,43$	$93,84 \pm 2,1$
СОЭ, мм/час	$1,11 \pm 0,24$	$0,94 \pm 0,43$	$1,29 \pm 0,23$	$1,34 \pm 0,29$
15 суток				
Эритроциты, $10^{12}/л$	$6,11 \pm 1,09$	$5,88 \pm 1,15$	$6,25 \pm 1,32$	$4,55 \pm 1,41$
Лейкоциты, $10^9/л$	$8,25 \pm 1,19$	$8,28 \pm 2,37$	$8,21 \pm 1,96$	$8,64 \pm 1,72$
Гемоглобин, г/л	$96,14 \pm 2,13$	$94,31 \pm 1,91$	$98,19 \pm 2,92$	$94,76 \pm 2,72$
СОЭ, мм/час	$1,27 \pm 0,26$	$1,19 \pm 0,19$	$1,26 \pm 0,25$	$1,3 \pm 1,13$

Анализируя табличные данные можно сделать вывод, что ни один из изучаемых параметров, как в начале, так и в конце опытного периода не выходит за пределы физиологической нормы для данного вида животного. При этом отмечено отсутствие достоверной разницы между цифровыми значениями в разные сроки исследований, а также характерные изменения со стороны исследуемых показателей при разных путях введения разработанного средства.

Для более глубокого анализа параметров острой токсичности испытуемого средства нами было произведено патологоанатомическое вскрытие животных с целью макроскопической оценки состояния внутренних органов. Установлено, что анатомическая картина крыс опытных групп не отличалась от контрольных аналогов, независимо от способа введения средства. Топография внутренних органов крыс всех подопытных групп соответствовала физиологическим нормам для данного вида животного. При этом почки были характерной бобовидной формы, печень состояла из шести долей с острыми краями,

селезенка плоская и узкая, сердце покрыто перикардом, овальной формы, при вскрытии желудка и кишечника обнаружены остатки корма. Изменений со стороны консистенции и цвета органов не выявлено.

Выводы. На основании полученных результатов можно сделать вывод, что разработанное средство «KN-73» не приводит к гибели животных в максимально допустимых дозах при разных путях введения, ввиду чего, определить среднесмертельную дозу не представляется возможным. Основываясь на классификации, предложенной Л.И. Медведем, Ю.С. Каганом, Е.И. Спыном (1964), изучаемое средство относится к группе малотоксичных веществ и согласно ГОСТу 12.1.007-76 к к IV классу опасности, то есть вещества малоопасные.

Список литературы

1. Директива Европейского Парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС «О защите животных, используемых для научных целей» от 22.09.2010. 50 с.
2. Лукашов Р. И. Острая токсичность ком-

плекса биологически активных веществ цветков рудбекии шершавой / Р. И. Лукашов, Д. В. Моисеев // Вестник фармации. 2013 – №4 (62). – С. 62–68.

3. Мионов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Москва: Гриф и К, 2012. – 944 с.

4. Надлежащая лабораторная практика: Технический кодекс установившейся практики (ТКП) 125-2008 (02040). Утвержден постанов-

лением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.03.2008 г. №56. – 39 с.

5. Полозюк О. Н., Ушакова Т. М. Гематология: учебное пособие / Персиановский: Донской ГАУ. 2019. – 159 с.

6. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

DOI: 10.48612/sbornik-2022-1-58

УДК 615.32:615.742

РАЗРАБОТКА И ИЗУЧЕНИЕ ЖЕЛЧЕГОННОЙ АКТИВНОСТИ ФИТОПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РАСТЕНИЙ РОДА ШАНДРА В ВЕТЕРИНАРИИ

Микаэлян Марина Филипповна, канд. фарм. наук

Айро Ирина Николаевна, д-р фарм. наук

Могиленко Татьяна Геннадьевна, канд. фарм. наук

Мирзоян Стэлла Вазгеновна, канд. фарм. наук

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ Р, г. Пятигорск, Российская Федерация

В статье приведены исследования по изучению химического состава растений рода шандра. Установлен качественный и количественный состав шандры пустырниковой и шандры чужеземной. Определено содержание в траве обоих видов: смолистых веществ, в том числе терпеноидов; флавоноидов; фенолкарбоновых кислот; эфирных масел, проантоцианидинов; дубильных веществ; аминокислот; азотистых оснований; макро- и микроэлементов. Разработана технологическая схема получения настойки из обоих видов травы шандры и методы ее стандартизации. Проведен фармакологический скрининг различных извлечений, выявлено шесть эффектов, среди которых – выраженный желчегонный у травы шандры чужеземной.

Ключевые слова: ветеринария; фитотерапия; шандра; желчегонный эффект

DEVELOPMENT AND STUDY OF CHOLERETIC ACTIVITY OF HERBAL FORMULATIONS BASED ON PLANTS OF THE SHANDRA GENUS IN VETERINARY MEDICINE

Mikaelyan Marina Filippovna, PhD Pharm. Sci.

Airo Irina Nikolaevna, Dr. Pharm. Sci.

Mogilenko Tatiana Gennadievna, PhD Pharm. Sci.

Mirzoyan Stella Vazgenovna, PhD Pharm. Sci.

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - Branch of FSBEI HE "Volgograd State Medical University" MOH R, Pyatigorsk, Russian Federation

The article presents research on the study of the chemical composition of plants of the shandra genus. The qualitative and quantitative composition of motherwort shandra and alien shandra has been established. The content of both types of grass was determined: resinous substances, including terpenoids; flavonoids; phenolcarboxylic acids; essential oils, proanthocyanidins; tannins; amino acids; nitrogenous bases; macro- and microelements. A technological scheme for obtaining an alcohol