

DOI: 10.48612/sbornik-2023-1-64  
УДК 619:615.9

### ОЦЕНКА КУМУЛЯТИВНЫХ СВОЙСТВ КОМПЛЕКСНОГО СРЕДСТВА «KN-73»

**Конакова Ирина Александровна**, канд. вет. наук

**Медетханов Фазил Акберович**, д-р биол. наук

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

Данная статья содержит результаты исследований первой серии опытов по изучению кумулятивных свойств нового комплексного средства на основе природного сырья под лабораторным шифром «KN-73». Кумулятивные свойства были изучены по методу Lim'a. В ходе эксперимента установлено, что введение средства лабораторным крысам в возрастающих дозах в течение 24 суток не приводит к гибели животных, однако способствует уменьшению приростов массы тела и вызывает макроскопические изменения в печени. Согласно расчетам, коэффициент кумуляции составил 7,1, следовательно, разработанное средство не обладает кумулятивными свойствами.

**Ключевые слова:** кумуляция; субхроническая токсичность; коэффициент кумуляции; лабораторные животные

### EVALUATION OF CUMULATIVE PROPERTIES OF THE COMPLEX "KN-73"

**Konakova Irina Aleksandrovna**, PhD Vet. Sci.

**Medetkhanov Fazil Akberovich**, Dr. Biol. Sci.

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

This article contains the research results of the first series of experiments to study the cumulative properties of a new complex product based on natural raw materials under the laboratory cipher "KN-73". Cumulative properties were studied using the Lim'a method. During the experiment, it was found that the administration of the drug to laboratory rats in increasing doses for 24 days does not lead to the death of animals, however, it helps to reduce body weight gains and causes macroscopic changes in the liver. According to calculations, the cumulation coefficient was 7,1, therefore, the developed tool does not have cumulative properties.

**Key words:** cumulation; subchronic toxicity; cumulation coefficient; laboratory animals

На сегодняшний день фармацевтический рынок включает в себя внушительное количество различных препаратов, число которых растёт с каждым годом в геометрической прогрессии. Значительную часть, примерно 30 % от всего объема препаратов составляют средства на основе лекарственных растений и природного сырья. Это обусловлено, в первую очередь, многолетним положительным опытом применения их для лечения и профилактики различных патологий, благодаря чему они смогли занять достойное место среди современных лекарственных препаратов [3, 8]. За многолетний опыт использования таких средств было доказано, что они обладают широким спектром действия, лучшей биотрансформацией в орга-

низме, минимальными побочными эффектами и низкой степенью токсичности. К тому же в последние годы все большую популярность приобретает здоровый образ жизни, в основе которого лежит использование в рационе экологически чистой продукции. Получить такую продукцию в современных условиях ведения животноводства задача непростая, поскольку синтетические лекарственные препараты, включая антибиотики, зачастую кумулируются в различных органах, влияя на качество производимой продукции. Ввиду этого, внедрение средств природного происхождения в животноводство остается одной из приоритетных и актуальных задач в настоящее время. Несмотря на то, что большинство сырья природного происхождения уже изуче-

ны, так как фармацевтический рынок представлен, как правило, препаратами-аналогами, содержащими одно и то же действующее вещество, Федеральный Закон «Об обращении лекарственных средств» предусматривает обязательное проведение доклинических исследований для всех новых лекарственных средств растительного происхождения, независимо от количественного и качественного состава [6]. Одним из этапов доклинических исследований является определение кумулятивных свойств, позволяющее выявить наиболее чувствительные органы и системы, характер и степень патологических изменений к фармакологическому веществу.

Исходя из этого, целью настоящего исследования явилось изучение кумулятивных свойств нового комплексного средства под лабораторным шифром «KN-73».

**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, разработанное на кафедре фармакологии, токсикологии и радиобиологии Казанской ГАВМ. Испытания по определению кумулятивных свойств проводили на половозрелых беспородных самцах белых крыс, которых, согласно Правилам надлежащей лабораторной практики и Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [1, 5], предварительно содержали в течение 14 дней в помещении вивария. Основой для проведения эксперимента считали «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [4, 7], а также метод Lim'a, который позволяет оценить не только кумулятивные свойства, но и привыкание организма к фармакологическим веществам.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica Advanced 10.0, аналитического пакета программ Excel. Достоверность различий выборок оценивали методами параметрического анализа по критериям t-Стьюдента. Уровень статистической значимости различий принимали равным 5% ( $p=0,05$ ).

Доклинические испытания по изучению возможных кумулятивных свойств выполняли на 20 самцах белых крыс с исходной массой тела 160–180 граммов, распределенных на контрольную и опытную группы по принципу пар-аналогов, по 10 животных в каждой группе. Согласно выбранной методике самцам опытной группы первые четверо суток вводили испытуемое средство внутримышечно в дозе 0,45 мл, что соответствует 1/10 от максимальной допустимой дозы для данного вида животного в перерасчете на массу тела ввиду отсутствия ЛД<sub>50</sub>, затем каждые последующие четверо суток увеличивали дозу в 1,5 раза (таблица 1). При достижении объема вводимого средства 2 мл, инокуляцию осуществляли дробно, в разные конечности. Крысам контрольной группы по аналогичной схеме применяли воду для инъекций. Длительность эксперимента составила 24 дня, в течение которых учитывали динамику массы тела путем взвешивания животных в начале эксперимента и по его завершении. На 25 сутки опытного периода осуществляли выборочное умерщвление подопытных крыс с помощью эфира диэтилового с целью макроскопической оценки состояния внутренних органов. Для установления возможного кумулятивного эффекта производили расчет коэффициента кумуляции по формуле:

$$K_{\text{кум}} = \frac{ЛД_{50n}}{ЛД_{50}}$$

Таблица 1 – Схема применения средства «KN-73»

Срок исследования, дни	Ежедневная доза, мл	Суммарная доза за 4 суток, мл
1 – 4	0,45	1,8
5 – 8	0,7	2,7
9 – 12	1,0	4,0
13 – 16	1,5	6,0
17 – 20	2,25	9,0
21 – 24	3,4	12
Всего	10,3	35,5

### Результаты исследований и их обсуждение.

Исследованиями на протяжении опытного периода установлено отсутствие летальности среди подопытных животных обеих групп, сохранность поголовья составила 100 %. При наблюдении за животными в момент введения средств в течение первых 7 суток экспериментального периода нами отмечено, что они вели себя беспокойно, проявляли агрессию, наблюдалась кратковременная тахикардия и тахипноэ, непроизвольные акты дефекации и мочеиспускания, что, на наш взгляд, связано с реакцией организма на проводимые манипуляции, являющиеся стресс-фактором. В последующие сроки ввиду адаптации и привыкания к проводимым действиям крысы вели себя менее агрессивно. Учитывая длительность инокуляции средств нами установлены локализованные участки с аллопециями в местах введения иглы, шерстный покров был тусклым и взъерошенным, кожа менее эластична. В то же время, шерстный покров в остальных участках тела был блестящим, гладким, волос прочно удерживался в коже.

Масса тела является одним из важнейших интегральных показателей, характеризующих физиологическое состояние животных, отклонение которого в течение экспериментального периода может свидетельствовать о токсическом влиянии веществ на организм. Данные о динамике массы тела при использовании средства «KN-73» в возрастающих дозах представлены на рисунке 1, иллюстрирующий отсутствие различий по изучаемому показателю на начальном этапе исследований. Однако на 25 сутки эксперимента нами установлено, что животные контрольной группы достоверно превосходили своих опытных аналогов по массе тела на 4,9 %, а разница по сравнению с исходными значениями составила 9,5 %. Однонаправленный характер изменений отмечен и в опытной группе крыс, у которых на заключительном этапе исследований масса тела была выше фоновых значений, однако, разница составила всего 3,5 %. Данные явления, на наш взгляд, связаны с длительностью опытного периода и объемами вводимого средства.

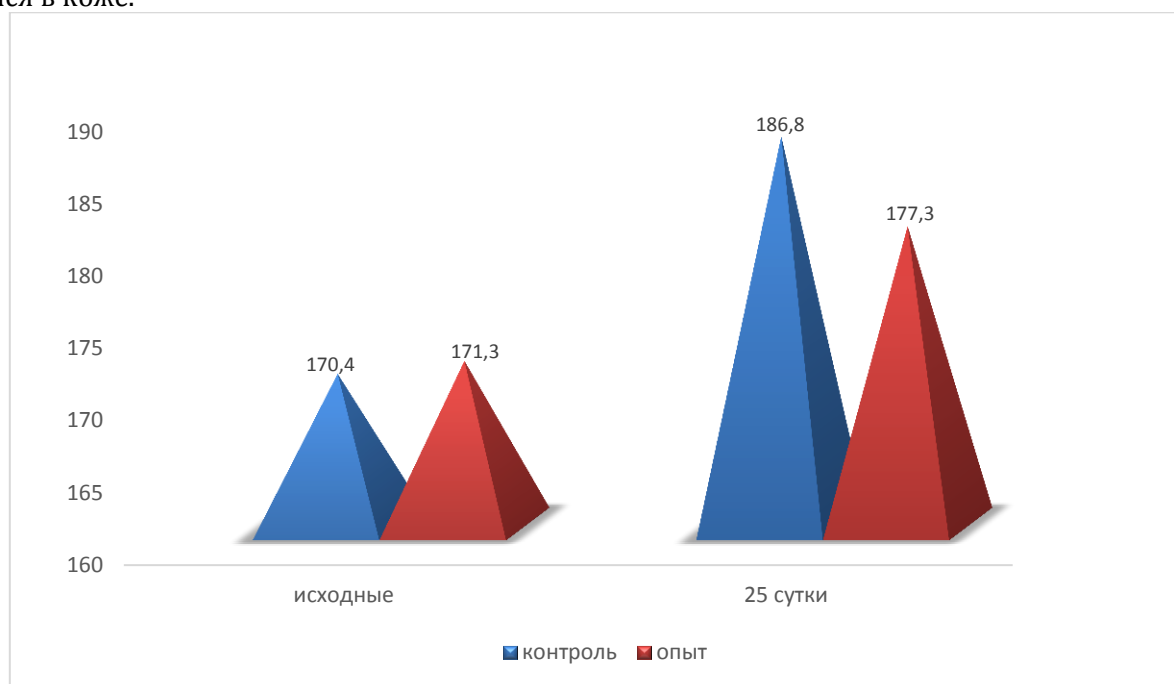


Рисунок 1 – Динамика массы тела при длительном введении средства «KN-73»

Для более точной оценки возможных кумулятивных свойств нами было произведено патологоанатомическое вскрытие подопытных животных с целью макроскопической оценки состояния внутренних органов, таких как печень, селезёнка, легкие, сердце и

почки. Установлено отсутствие различий в топографии органов между контрольной и опытной группами. В то же время, печень животных опытной группы была увеличена, дряблой консистенции, просматривались участки охряно-желтого цвета, края ровные,

острые, поверхность гладкая. Данный характер изменений мы связываем с «нагрузкой» на печень ввиду длительности введений большого объема препарата, а также метаболизмом в печени биологических активных веществ, входящих в состав средства. При этом почки были характерной бобовидной формы, селезенка плоская и узкая, сердце покрыто перикардом, овальной формы, при вскрытии желудка и кишечника обнаружены остатки корма. Изменений со стороны консистенции и цвета этих органов не выявлено.

На основании отсутствия летальности в ходе проведения эксперимента, коэффициент кумуляции определяли путем отношения суммарной дозы за 24 дня исследований к максимально использованной в опыте по изучению острой токсичности.

$$K_{\text{кум}} = \frac{35,5}{5} = 7,1$$

На основании общепризнанной классификации Л. И. Медведь, Ю. С. Каган и Е. И. Спыну (1968) [2], разработанное средство не обладает кумулятивными свойствами, так как коэффициент кумуляции составил 7,1.

**Выводы.** В ходе проведенных исследований установлено, что разработанное средство под лабораторным шифром «KN-73» при длительном введении в возрастающих дозах не приводит к летальности подопытных животных. Также, согласно проведенным расчетам коэффициент кумуляции составил 7,1, ввиду чего на основе «Гигиенической классификации пестицидов по основным параметрам вредности» (Л. И. Медведь, Ю. С. Каган, Е. И. Спыну, 1968) средство не обладает способностью к кумуляции в организме.

### 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. Медведь Л. И. Пестициды и проблема здравоохранения / Л. И. Медведь, Ю. С. Каган, Е. И. Спыну // Журнал Всесоюзного химического общества. – 1968. – Т.8. – №3. – С. 263–271.

3. Медетханов Ф. А. Изучение подострой (субхронической) токсичности и кумулятивных свойств комплексного средства на основе растительного сырья / Ф. А. Медетханов, И. А. Конакова, Э. С. Яруллина // Ученые записки КГАВМ. – 2018. – Т.236(IV). – С.130–135.

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

5. Надлежащая лабораторная практика: Технический кодекс установившейся практики (ТКП) 125-2008 (02040). Утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.03.2008 г. – №56. – 39 с.

6. Российская Федерация. Законы. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон №61-ФЗ: [Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года : Одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 года]. – Москва, 123 с.

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

8. Широкова И. Рынок фитопрепаратов – тенденции, проблемы, прогнозы / И. Широкова // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2013. – №4. – С. 26–33.