

DOI: 10.48612/sbornik-2023-2-21
УДК 619:615.244

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОВОГО ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ПРЕПАРАТА В ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЕ

Василиади Ольга Игоревна, канд. вет. наук
Семененко Ксения Андреевна, канд. экон. наук
Семененко Марина Петровна, д-р вет. наук, доцент
*ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»,
г. Краснодар, Российская Федерация*

В статье представлены результаты по определению хронической токсичности разрабатываемого гепатопротекторного препарата в липосомальной форме. В результате эксперимента выяснили, что применение препарата в токсичных дозах не оказывает отрицательного воздействия на организм крыс и биохимические показатели крови. Препарат стимулирует прирост массы тела животных, нормализует липидный и белковый обмены, улучшает работу печени. При патологоанатомическом вскрытии признаков интоксикации выявлено не было, в органах отсутствовали патологические изменения.

Ключевые слова: хроническая токсичность; липосомы; гепатопротектор; лабораторные животные

TOXICOLOGICAL EVALUATION OF A NEW HEPATOPROTECTIVE DRUG IN LIPOSOMAL FORM

Vasiliadi Olga Igorevna, PhD Vet. Sci.
Semenenko Ksenia Andreevna, PhD Econ. Sci.
Semenenko Marina Petrovna, Dr. Vet. Sci., Associate Professor
*Krasnodar Research Centre for Animal Husbandry and Veterinary Medicine,
Krasnodar, Russian Federation*

The article presents the results of determining the chronic toxicity of the developed hepatoprotective drug in liposomal form. As a result of the experiment, it was found that the use of the drug in toxic doses does not have a negative effect on the body of rats and the biochemical parameters of the blood. The drug stimulates animal weight gain, normalizes lipid and protein metabolism, and improves liver function. During the pathological autopsy no signs of intoxication were revealed; there were no pathological changes in the organs.

Key words: chronic toxicity; liposomes; hepatoprotector; laboratory animals

На сегодняшний день отмечается отчетливая тенденция к увеличению патологии гепатобилиарной системы среди животных и птиц. По результатам анализа статистических данных, болезни печени у животных и птиц занимают от 30 до 40 % от всей незаразной патологии. В настоящее время, к одной из важнейших причин возникновения гепатопатий относят ак-

тивное применение в ветеринарной практике химиотерапевтических препаратов, которые, с одной стороны, помогают достичь запланированный лечебный эффект, а с другой – проявляют побочное, часто токсическое действие, обуславливая поражение печени – главного органа метаболизма ксенобиотиков. В масштабе промышленного птицеводства проблема

усугубляется тем, что вследствие направленной селекции только на мясную продуктивность у бройлеров часто обнаруживается низкая резистентность, повышенная восприимчивость к стрессам, поэтому даже незначительные изменения условий содержания и кормления приводят к возникновению патологических реакций. Погоня за максимальной продуктивностью без достаточного учета физиологических потребностей птицы ведет к метаболической переориентации, функциональным перегрузкам органов и систем организма и, в первую очередь, печени [1, 3].

В связи с этим, разработка препаратов с гепатопротекторной эффективностью становится приоритетной задачей в области ветеринарной фармакологии. Поэтому в отделе фармакологии в соответствии с ведущей тенденцией современной фармакологии разработан препарат с системой направленной доставки лекарственных средств. К наиболее перспективному и развивающемуся направлению в этой области относится способ получения и применения инновационной лекарственной формы – липосомы. Разрабатываемый липосомальный комплекс включает в себя 4 растительных компонента – дигидрокверцетин, сухие экстракты расторопши пятнистой, листьев бархата амурского и цветков бессмертника песчаного, в качестве фосфолипидной основы использован соевый лецитин [2, 4, 5, 6].

Задачей хронических токсикологических исследований является определение негативных эффектов, которые может вызвать то или иное лекарственное вещество в организме при его длительном применении, выявление наиболее уязвимых органов и органокомплексов.

Цель работы – изучение хронической токсичности гепатопротекторного препарата в липосомальной форме на лабораторных животных.

Методика исследований. Эксперимент проводился в соответствии с Методическими рекомендациями по токсико-

экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии (1998), и согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, под общей редакцией проф. Р. У. Хабриева (2005) на базе вивария Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института. В опыте участвовало 40 белых нелинейных крыс, разделенных по принципу пар-аналогов на 4 группы по 10 особей в каждой. Все животные предварительно находились на карантине в течение 14 дней. Средний вес грызунов составил $154,1 \pm 5,6$ г.

На протяжении 60 дней крысам опытных групп скармливались болюсы, содержащие препарат в следующих дозах: 1 опытная группа – 1/10, 2 опытная группа – 1/20 и 3 опытная группа – 1/50 от максимально введенной в остром опыте дозы (11800 мг/кг), что составило 180 мг, 90 мг и 36 мг на животное, соответственно. Контрольная группа получала пустые злаковые болюсы.

При осмотре животных на протяжении экспериментального периода учитывались следующие параметры: аппетит, активность, состояние слизистых оболочек и кожного покрова, поведенческие реакции, а также клинические признаки интоксикации. Взвешивание крыс проводилось в начале исследований, затем на 30 и 60 день опыта. У 5 крыс из каждой группы дважды отбирались образцы крови для биохимического анализа. Биохимические исследования крови проводили на автоматическом химическом анализаторе – Vitalab Selectra Junior с версией программного обеспечения 1.0. (открытая система для проведения фотометрических тестов, изготовитель Vital Scientific N. V. Netherlands) с использованием реактивов фирмы ELITech Clinical Systems (Франция) и Analyticon biotechnologies AG (Германия).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов статистических программ ARCADА, Microsoft Excel XP и Statistical for Windows.

Результаты исследований и их обсуждение. При ежедневном клиническом осмотре во всех опытных группах ухудшения состояния и признаков интоксикации не отмечалось. В результате повышенного потребления лецитина произошло учащение акта дефекации, поскольку растительные жиры обладают слабительным эффектом. Аппетит сохра-

нен, шерсть гладкая и блестящая, видимые слизистые оболочки розовые, лимфатические узлы не увеличены, дыхание ровное без патологических шумов.

По результатам гравиметрических исследований установлено, что применение препарата способствовало увеличению массы тела крыс во всех опытных группах (таблица 1).

Таблица 1 – Влияние липосомального препарата на массу тела крыс в хроническом опыте, г ($M \pm m$; $n=10$)

Группа	Период исследования			Прирост, %
	фоновый	30 день	60 день	
1 опытная	154,4±3,1	201,6±3,4	257,9±1,8*	67,0
2 опытная	152,7±1,8	178,1±2,2*	244,8±3,2	60,5
3 опытная	153,5±2,4	173,3±2,8	231,5±2,7	51,2
4 контрольная	155,9±2,7	169,9±1,9	219,6±2,1	40,9

Примечание: различия достоверны ($*p \leq 0,05$) в сравнении с контрольными животными

Наибольший прирост массы тела отмечен в 1 группе, составивший 67,0 % по отношению к исходной массе тела животных. У контрольных крыс динамика ростового показателя оказалась минимальной по сравнению с опытными группами, их прирост составил 40,9 % от фоновых значений.

Результаты биохимического анализа крови показали, что определяемые показатели соответствовали параметрам нормы для животных этого вида и возраста как до опыта, так в конце опыта. При этом отмечалась тенденция к улучшению некоторых показателей за время проведения опыта (таблица 2).

Во всех опытных группах в сравнении с контрольными аналогами установлено увеличение показателей общего белка в сыворотке крови как в первые 30 дней опыта, так и в конце опыта. Наибольшая достоверная разница в середине опыта отмечается в 1 группе – 11,5 % ($p \leq 0,05$), в конце опыта наибольшая достоверная разница отмечена во 2 опытной группе – 13,6 % ($p \leq 0,01$). Выявлено влияние препарата на аланинаминотрансферазу, показатели которой в опытных

группах снизились в сравнении с контрольной группой, что может свидетельствовать о том, что разрабатываемый липосомальный препарат восстанавливает барьерную функцию печени, нормализуя ферментообразование. Так, на 60 день опыта показатели контрольной группы превышали показатели 1, 2 и 3 опытных групп на 15,4 %, 17,3 % ($p \leq 0,05$) и на 12,0 %, соответственно.

Препарат стимулировал активацию липидного обмена, на что указывает повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови. На 60 день уровень триглицеридов опытных животных превышал показатели контрольной группы на 37,3 % ($p \leq 0,05$), 29,3 % и 10,7 %, соответственно.

В конце опыта была проведена эвтаназия (согласно Международной конвенции по защите животных и гуманному отношению с ними) животных с последующим патологоанатомическим вскрытием. По результатам вскрытия патологических изменений во внутренних органах животных не выявлено, признаки интоксикации отсутствовали.

Таблица 2 – Влияние липосомального препарата на биохимические показатели крови крыс в хроническом эксперименте ($M \pm m$; $n=5$)

Показатели	Группы			
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	4 контрольная
	На 30 день			
Общий белок, г/л	73,5±0,98*	69,4±1,38	67,1±1,05	65,9±1,12
Мочевина, ммоль/л	5,3±0,21	4,9 ±0,15	5,1±0,32	5,4±0,37
Холестерин, ммоль/л	2,3±0,1	2,1±0,13	1,9±0,07	2,2±0,09
АсАТ, Ед/л	72,8±2,93	76,6±3,05	74,4±2,15	78,1±1,18
АлАТ, Ед/л	61,8±1,04*	63,9±1,55	65,3±1,72	69,7±2,05
ЩФ, Ед/л	621,7±17,02	638,1±13,29	617,5±11,17	641,1±16,64
Глюкоза, ммоль/л	7,7±0,17	7,5±0,28	7,4±0,52	7,6±0,41
Кальций, ммоль/л	2,5±0,22	2,1±0,15	2,3±0,21	2,6±0,19
Фосфор, ммоль/л	2,1±0,07	1,9±0,03	2,4±0,05	2,2±0,08
Триглицериды,	0,88±0,13	0,95±0,06**	0,79±0,17	0,71±0,15
	На 60 день			
Общий белок, г/л	75,8±3,07	77,5±1,38**	69,7±2,71	68,2±2,52
Мочевина, ммоль/л	5,2±0,23	5,1±0,17	5,3±0,28	5,5±0,15
Холестерин, ммоль/л	2,5±0,11	2,2±0,06	2,1±0,09	2,0±0,07
АсАТ, Ед/л	70,4±3,12	74,5±2,48	73,7±2,09	76,8±3,18
АлАТ, Ед/л	57,1±1,11	55,8±1,37*	59,4±1,75	67,5±2,16
ЩФ, Ед/л	647,6±15,02	651,2±18,71	639,5±12,98	655,8±11,84
Глюкоза, ммоль/л	7,5±0,23	7,7±0,36	7,2±0,19	7,5±0,22
Кальций, ммоль/л	2,2±0,28	2,5±0,12	2,6±0,15	2,4±0,13
Фосфор, ммоль/л	2,3±0,09	2,0±0,06	2,3±0,04	2,4±0,05
Триглицериды,	1,03±0,09*	0,97±0,11	0,83±0,05	0,75±0,19

Примечание: различия достоверны (* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$) в сравнении с контрольными животными

Выводы. В результате изучения хронической токсичности липосомального препарата установлено, что разрабатываемое лекарственное средство при длительном многократном применении не оказывает отрицательного действия на организм лабораторных животных, проявляя ростостимулирующее и гепатопротекторное действие.

[Исследования проведены в рамках гранта Фонда содействия инновациям программы УМНИК 2022].

[The research was carried out within the framework of the grant from the Innovation Promotion Fund of the UMNIK 2022 program].

Список литературы

1. Василиади О. И. Оценка безопасности нового лекарственного препарата с гепа-

топротекторной активностью / О. И. Василиади, Л. В. Лазаревич, О. Ю. Черных, А. А. Абрамов // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2021. – Т. 10. – № 2. – С. 72–75.

2. Горбик В. С. Липосомы как система таргетной доставки лекарственных средств (обзор) / В. С. Горбик, З. С. Шпрах, Ж. М. Козлова, В. Г. Салова // Российский биотерапевтический журнал. – 2021. – № 20(1). – С. 33–41.

3. Джавахян М. А. От лекарственного растения к препарату / М. А. Джавахян, О. А. Семкина, Т. Д. Даргаева [и др.]. – Москва: ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», 2018. – 186 с.

4. Егоров И. А. Применение нанотехно-

логий в промышленном птицеводстве («МТох+» стратегия профилактики микотоксикозов) / И. А. Егоров, Б. Л. Розанов, Т. В. Егорова, Н. В. Мухина, З. Н. Черкай // Методические рекомендации. Под общей редакцией В. И. Фисинина: – Санкт-Петербург, 2011. – 34 с.

5. Соснов А. В. Разработка систем доставки лекарственных средств с применением микро- и наночастиц / А. В. Соснов,

Р. В. Иванов, К. В. Балакин, Д. Л. Шоболов, Ю. А. Федотов, Ю. М. Калмыков // Качественная Клиническая Практика. – 2008. – № 2. – С. 4–12.

6. Тараховский Ю. С. Интеллектуальные липидные наноконтейнеры в адресной доставке лекарственных веществ / Ю. С. Тараховский. – М.: Издательство ЛКИ, 2011. – 280 с.

DOI: 10.48612/sbornik-2023-2-22

УДК 636.52/.58.087.7:615.21/.26:612.1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ЦЫПЛЯТ-БРОЙЛЕРОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ОСТЕОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Власенко Артем Андреевич, канд. вет наук

Семененко Марина Петровна, д-р вет. наук

Долгов Евгений Петрович, канд. вет. наук

ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»,

г. Краснодар, Российская Федерация

В статье представлены исследования по изучению изменений биохимического статуса крови цыплят-бройлеров кросса РОСС-308 с признаками дисхондроплазии под действием остеотропного кремнийсодержащего препарата остикор и минерального премикса «Бройлер Крепкие Ноги». Экспериментальная часть исследования проведена на цыплятах-бройлерах 21-дневного возраста, имеющих разную степень тяжести заболевания дисхондроплазией. В течение 3 недель птица получала остеотропные фармакологические средства. В ходе эксперимента оценивалось клиническое состояние бройлеров, а по его окончании – изменения, произошедшие в биохимическом фоне крови.

Ключевые слова: остикор; минеральный премикс; цыплята-бройлеры, дисхондроплазия

COMPARATIVE ASSESSMENT OF BIOCHEMICAL INDICATORS OF BROILER CHICKENS BLOOD WHEN USING OSTEOTROPIC DRUGS

Vlasenko Artem Andreevich, PhD Vet. Sci.

Semenenko Marina Petrovna, Dr. Vet. Sci

Dolgov Evgeniy Petrovich, PhD Vet. Sci.

Krasnodar Research Centre for Animal Husbandry and Veterinary Medicine,

Krasnodar, Russian Federation