

УДК 615.246.2:615.322:001.891.5
DOI: 10.17238/issn2072-2419.2020.1.52

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ ФИТОСОРБЕНТОВ НА ОСНОВЕ МАКЛЕИ И ХИТОЗАНА

Попова О.С.- к. вет. н., доц. (ORCID 0000-0002-0650-0837), Барышев В.А.- кан. вет. н., доц. (ORCID 0000-0002-1016-5111)
(ФГБОУ ВО СПбГАВМ)

Ключевые слова: токсичность, крысы, фитосорбенты, хитозан. **Key words:** toxicity, rats, phytosorbents, chitosan.



РЕФЕРАТ

Целью наших исследований являлось, провести оценку токсичности комплексных фитосорбентов на основе маклеи сердцевидной и хитозана. Оценка антимикробной активности *in vitro*, проводилась согласно ОФС (метод описан в фармакопее (ОФС.1.2.4.0010.15), в качестве материала для исследования использовали несколько видов комплексов фитосорбентов. В образцы №1-3 входили фитосорбенты. Кроме сорбентов, в образец №1 добавлены масло душицы и чабреца, содержащих карвакрол (с доказанной антимикробной активностью в предыдущих опытах), в соединение №2 включен дополнительно препарат *Macleaya cordata*, а в соединение №3-компоненты образцов 1 и хитозан.

Изучение токсичности исследуемых параметров изучали согласно руководству [3]. Класс опасности исследуемых лекарственных средств, определяли согласно ГОСТу 12.1.007-76. Согласно проведенным экспериментам, можно отнести препараты, к веществам малоопасным.

Оценка токсичности острой и подострой, доказали отсутствие отрицательного воздействия обоих препаратов на организм лабораторных животных, в дозе двукратно и четырехкратно превышающую рекомендованную терапевтическую, что составляет 6000 мг/гол. и 12000 мг/гол., не вызывают токсического воздействия и гибели животных. И введение комплексов с хитозаном и маклеей, в дозе 6000 мг/гол. в течение 28 дней, положительно сказывается на организм лабораторных крыс. Что позволяет проводить исследования на определение эффективности, в том числе и на продуктивных животных.

К факторам, определяющим актуальность разработки высокоэффективных фитобиотиков и их применения в животноводстве и птицеводстве, следует также отнести высокую рентабельность производства экологически чистой сельскохозяйственной продукции и задачу повышения качества жизни населения.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема иммунной недостаточности у молодняка сельскохозяйственных животных, на предприятиях, с высокой концентрацией поголовья, стоит на первом месте в решении задач перед современными врачами и учеными [1]. Как создать новый препарат, который будет максимально эффективным, который будет по-

вышать неспецифическую резистентность, обеспечивать высокую продуктивность, как у взрослых животных, так и у молодняка? Кроме этого, нужно не забывать о низкой стоимости самого препарата и затрат на лечение, а также о безопасности получаемой продукции. А это значит, что новые препараты должны обладать не только иммуностимулирующим и

антибактериальным действиями, но, и с учетом роста микотоксикозов, и антимикотическим. Большим количеством испытаний, уже доказано, что именно природные составляющие [2], а точнее их комплексы, смогут достойно заменить большинство существующих антибактериальных препаратов. А тщательно подобранный комплекс сорбентов, будет служить для профилактики и лечения интоксикаций различного происхождения.

Согласно анализу литературных источников, можно выделить несколько основных симбионтных групп, объединив их в некую классификацию:

1. Фитобиотики-пробиотики
2. Фитобиотики-пребиотики
3. Фитобиотики-сорбенты

4. Фитобиотики-метабиотики и фитобиотики-синбиотики (прогноз). Метабиотики (бактистатин, закофальк, бифидобак) и синбиотики (максилак, пробиофлор) имеют так же достаточно плюсов и существенные различия в механизме действия на организм не только животных, но и человека. Конечно, наука не стоит на месте, это лишь возможности ветеринарных врачей и ученых при лечении и профилактики инфекционных заболеваний продуктивных и домашних животных.

Комплексные фитосорбенты на основе маклеи сердцевидной (*Macleaya cordata*) и хитозана разработаны впервые, на основе растительных и сорбционных компонентов кафедры фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО СПбГАВМ, часть из которых уже рекомендовали себя в практике.

Учитывая, что этап доклинических исследований является одним из первых, при регистрации лекарственной продукции на территории Российской Федерации, нами была поставлена цель провести ряд опытов по выявлению возможных отрицательных эффектов новых комплексов [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Доклиническое исследование комплексных фитосорбентов на основе ма-

клеи сердцевидной (*Macleaya cordata*) и хитозана в нашем опыте включало несколько этапов:

Оценка антимикробной активности комплексов

Изучение острой и подострой токсичности

Определение эмбриотропных свойств фитосорбционных комплексов на основе маклеи сердцевидной и хитозана.

Оценка антимикробной активности *in vitro*, проводилась согласно ОФС (метод описан в фармакопее (ОФС.1.2.4.0010.15), в качестве материала для исследования использовали три вида фитосорбционного комплекса. В образцы №1-3 входили сорбенты- полифепан, вермикулит и перлит. Кроме сорбентов, в образец №1 добавлены масло душицы и чабрец, содержащих карвакрол (с доказанной антимикробной активностью в предыдущих опытах), в соединение №2 включен препарат *Macleaya cordata*, а в соединение №3-компоненты образца 1 и хитозан.

Изучение острой и подострой проводили согласно руководству [3]. Класс опасности исследуемых лекарственных средств, определяли согласно ГОСТу 12.1.007-76. Лабораторных крыс, массой 220-230г, разделили на 3 группы, по 15 голов в каждой. Первой подопытной группе, вводили фитобиотический комплекс с препаратом, на основе маклеи сердцевидной (*Macleaya cordata*), внутрь, в двукратной и четырехкратной дозе, от экспериментально терапевтической, второй подопытной – в той же дозе комплекс с хитоханом, крысам контрольной группы вводили аналогичное количество изотонического раствора натрия хлорида.

Для изучения подострой токсичности фитобиотических комплексов сформировали 3 группы белых лабораторных крыс, массой 170±10,0 г, по 20 голов в каждой. Подопытной группе лабораторных животных к стандартному рациону добавляли препарат с маклеей, в дозе двукратно превышающей рекомендованную, второй группе - фитосорбционный комплекс с хитозаном, в той же дозе, в течение 28

Таблица 1

Влияние исследуемых препаратов на морфобioхимические показатели крови крыс в дозах двукратно увеличенных, 28 сут (M±m; n=20)

Группы животных Показатели	1 (маклея)	2 (хитозан)	3 (контроль)
WBC, × 10 ⁹ /л	7,5±1,9	6,7±2,80	9,1±1,04
RBC, × 10 ¹² /л	8,2±0,44	8,0±0,35	7,4±0,17
HGB, г/л	174,33±5,12	180,08±2,37	173,3±3,14
LYM, %	62,1±1,22	61,9±1,68	61,5±2,70
MON, %	9,3±2,14	10±1,70	7,8±1,30
EO, %	9,2±0,70	8,4±1,48	11,2±0,62
Гб, г/л	69,7±3,68	73,4±2,10	75,4±3,74
BUN, ммоль/л	7,9±0,60	7,2±0,40	5,4±0,70
CREA, мкмоль/л	65,45±1,60	67,64±3,48	72,2±2,64
Билирубин, мкмоль,л	1,01±0,30	1,3±0,46	2,37±0,80
ALT, МЕ/л	58,47±2,69	69,4±3,70	50,3±4,70
AST, МЕ/л	130,25±10,60	126,6±19,40	140,21±17,30
ALP, МЕ/л	215,63±17,64	228,5±10,57	234,38±27,50
Glu, ммоль/л	7,7±0,40	8,2±0,90	8,6±1,50

дней. Контрольная группа получала стандартный рацион, без каких-либо добавок. В течение всего периода эксперимента проводили клиническое исследование лабораторных крыс: оценивали общее состояние, поведение и реакцию на раздражители, термо- и массаметрию. Для дополнительной оценки токсичности, в конце эксперимента, брали кровь для определения гематологических и биохимических показателей. Наборы реагентов для биохимических исследований использовали компании «ОЛЬВЕКС ДИАГНОСТИКУМ».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализируя данные, полученные при проведении опыта, по изучению антимикробной активности фитосорбционных комплексов в условиях *in vitro*, можно сделать вывод, что соединение №1 и 3, несколько хуже действуют в отношении большинства микроорганизмов. По сравнению с соединением №2, куда включен препарат *Macleaya cordata* в среднем на 56,1% в отношении *Kl. pneumoniae*, 47,3%

-*Enterococcus faecalis* и на 49% в отношении *St. aureus*.

Оценка токсичности острой и подострой, доказали отсутствие отрицательного воздействия обоих препаратов на организм лабораторных животных, в дозе двукратно и четырехкратно превышающую рекомендованную терапевтическую. Животные были активными, гибели животных зафиксировано не было. Масса животных и их приросты изменялись в соответствии с физиологической нормой.

Для оценки подострой токсичности, подопытным животным вводили исследуемые препараты в дозе 6000 мг/гол., контрольной группе вводили эквивалентный объем изотонический раствор натрия хлорида.

На протяжении всего эксперимента самочувствие подопытных животных было удовлетворительным. Признаки токсичного влияния от дачи фитобиотического комплекса отсутствовали.

Данные по определению гематологических и биохимических показателей крови отражены в таблице 1.

ВЫВОДЫ

По результатам проведенных доклинических исследований по двум препаратам, содержащим хитозан и препарат маклеи сердцевидной *Macleaya cordata*, можно сделать вывод, что новые лекарственные средства не обладают токсическими эффектами.

Так, основываясь на полученных данных по изучению антимикробной активности, можно сделать заключение, что соединение №1 и 3, несколько хуже действуют в отношении большинства микроорганизмов. По сравнению с соединением №2, куда включен препарат *Macleaya cordata* в среднем на 56,1% в отношении *Kl. pneumoniae*, 47,3%-*Enterococcus faecalis* и на 49% в отношении *St. aureus*. Таким образом образец №2, в который входят сорбенты, масло душицы, трава чабреца и маклея обладает высоким антимикробным действием.

Согласно проведенным экспериментам, можно отнести препарат ригатирин и новый фитосорбционный комплекс с хитозаном, согласно ГОСТу 12.1.007-76 к веществам малоопасным (IV класс).

Оценка токсичности острой и подострой, доказали отсутствие отрицательного воздействия обоих препаратов на организм лабораторных животных, в дозе 6000 мг/гол. и 12000 мг/гол., и не вызывают токсического воздействия и гибели животных. Этот факт подтверждает анализе проведенных клинических и биохимических исследований крови. Так, увеличение количества эритроцитов и гемоглобина, так же с учетом других показателей свидетельствует о положительном влиянии на дыхательную функцию организма.

Что позволяет проводить исследования на определение эффективности, в том числе и на продуктивных животных.

К факторам, определяющим актуальность разработки высокоэффективных фитобиотиков и их применения в животноводстве и птицеводстве, следует также отнести высокую рентабельность производства экологически чистой сельскохозяйственной продукции и задачу повышения качества жизни населения.

Pre-clinical study of complex phytosorbents on the basis of makley and chitosan. Baryshev V.A. - docent, PhD in Veterinary sciences, Popova O.S. – docent, PhD in Veterinary sciences, Department of pharmacology and toxicology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg state Academy of Veterinary Medicine.

ABSTRACT

The aim of our research was to assess the toxicity of complex phytosorbents based on *maclea cordata* and chitosan. Evaluation of antimicrobial activity in vitro was carried out according to the General Pharmacopoeia Monograph (the method is described in the Pharmacopoeia (OFS.1.2.4.0010.15), three types of phytosorption complex were used as the material for the study. Phytosorbents were included in samples 1–3. In addition to sorbents, sample No. 1, oil of oregano and thyme containing carvacrol (with proven antimicrobial activity in previous experiments) was added, compound *Macleaya cordata* was added to compound No. 2, and chitosan was added to compound No. 3-components of samples 1. The study of the toxicity of the studied parameters was studied according to the guidelines [5]. The hazard class of the studied drugs was determined according to GOST 12.1.007-76. According to experiments, drugs can be classified as low-hazard substances.

Assessment of acute and subacute toxicity proved the absence of negative effects of both drugs on the body of laboratory animals, at a dose twice and four times the recommended therapeutic, which is 6000 mg / goal. and 12000 mg / goal., Do not cause toxic effects and death of animals. And the introduction of complexes with chitosan and *maclea*, at a dose of 6000 mg / goal. within 28 days, positively affects the body of laboratory rats. That allows research to determine the effectiveness, including on productive animals.

Factors that determine the relevance of the development of highly effective phytobiotics and their use in animal husbandry and poultry farming should also include the high profitability of the production of environmentally friendly agricultural products and

the task of improving the quality of life of the population.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крыжановская Е. В. Биологически активные вещества в ветеринарии: автореф. дис. ...д-ра биол.н: 03.00.23/ Е. В. Крыжановская; Щелково, 2008.- 45с.
2. Сигалл Р. Синергизм эфирных масел и органических кислот как альтернатива антибиотикам/ Сигалл Р., А. Плохова// Комбикорма.-№3.- 2011.-С. 91-92
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, под ред. А.Н. Миронова., 2012. -944стр
4. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 27.12.2019) "Об обращении лекарственных средств" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.03.2020).

ИНФОРМАЦИЯ

По заявкам ветспециалистов, граждан, юридических лиц проводим консультации, семинары по организационно-правовым вопросам, касающихся содержательного и текстуального анализа нормативных правовых актов по ветеринарии, практики их использования в отношении планирования, организации, проведения, ветеринарных мероприятий при заразных и незаразных болезнях животных и птиц.

Консультации и семинары могут быть проведены на базе Санкт-Петербургской академии ветеринарной медицины или с выездом специалистов в любой субъект России.

**Тел/факс (812) 365-69-35,
Моб. тел.: 8(911) 176-81-53, 8(911) 913-85-49,
e-mail: 3656935@gmail.com**