

**А. А. Ивановский, Н. П. Тимофеев,
Н. А. Латушкина**

**РАСТЕНИЯ КАК ИСТОЧНИК
ФИТОБИОТИКОВ И ФАРМПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ ЖИВОТНЫХ**



**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФГБНУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ АГРАРНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
СЕВЕРО-ВОСТОКА имени Н. В. РУДНИЦКОГО»**

**НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
КХ «БИО»**

**РАСТЕНИЯ КАК ИСТОЧНИК
ФИТОБИОТИКОВ И ФАРМПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ ЖИВОТНЫХ**

**Киров
2022**

УДК 619:615.3+58:615.4+547.92

ББК 48+52.8

Р 24

Р 24 **Растения как источник фитобиотиков и фармпрепаратов для животных:** Монография. Киров: ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока, 2022. 136 с.

Рассмотрено и рекомендовано к изданию Ученым советом ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока имени Н. В. Рудницкого, протокол № 3 от 30 ноября 2021 г.

ISBN 978-5-7352-0164-9

Авторы: **А. А. Ивановский**, зав. лабораторией ветеринарной биотехнологии, доктор ветеринарных наук, **Н. А. Латушкина**, старший научный сотрудник, кандидат ветеринарных наук (Федеральный аграрный научный центр Северо-Востока имени Н.В. Рудницкого, г. Киров); **Н.П. Тимофеев**, кандидат биологических наук (Научно-производственное предприятие по интродукции и биосинтезу экдистероидов КХ «БИО», г. Коряжма).

Рецензенты:

А. Б. Панфилов – доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой морфологии, микробиологии, фармакологии и ветеринарно-санитарной экспертизы ФБГОУ ВО Вятский ГАТУ;

О. Н. Щуплецова – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии растений и микроорганизмов ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока имени Н. В. Рудницкого.

В монографии изложены материалы научных исследований по изучению экдистерон синтезирующих растений – продуцентов биологически активных веществ (экдистероидов, флавоноидов и др.), их применению в ветеринарной медицине.

Предназначена для научных сотрудников, практикующих ветеринарных врачей, студентов и преподавателей ветеринарно-биологического направления.

ISBN 978-5-7352-0164-9

ББК 48+52.8

Р 24

© Ивановский А. А., Тимофеев Н. П.,
Латушкина Н. А., 2022

© ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока, 2022

© НПФ КХ «БИО», 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ (Ивановский А. А.).....	5
ГЛАВА 1. СТИМУЛЯТОРЫ РОСТА И ПРОДУКТИВНОСТИ ЖИВОТНЫХ (Тимофеев Н. П.)	7
1.1 Проблема безопасности продуктов животноводства.....	7
1.2. Применение антибиотиков (AGP) в животноводстве.....	8
1.3. Фитобиотики и основные аспекты их применения	12
1.4. Ограничения и недостатки при использовании фитогенных средств.....	25
1.5 Токсичность и безопасность.....	27
Литература к главе 1.....	30
ГЛАВА 2. ФИТОЭКДИСТЕРОИДЫ (ФЭС) И ИХ ПОТЕНЦИАЛ В КАЧЕСТВЕ ФИТОГЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ (Тимофеев Н.П.).....	32
2.1. Экдистероиды и основные их свойства.....	32
2.2. Общие сведения по экдистероидам.....	34
2.3. Механизм действия на организм	37
2.4. Фармакотерапевтическое использование	38
2.5. Анаболический эффект экдистерон содержащих субстанций.....	43
2.6. Фармакокинетика (биодоступность и метаболизм) ФЭС.....	45
2.7. Токсичность и безопасность ФЭС.....	47
2.8. Промышленные источники фитоэкдистероидов.....	49
2.8.1. Требования к источникам производства ФЭС.....	49
2.8.2. Перспективные виды для производства ФЭС-субстанций.....	50
2.8.3. Левзея сафлоровидная (<i>Rhaponticum carthamoides</i>) – главный компонент фитокомпозиций.....	53
2.8.4. Серпуха венценосная (<i>Serratula coronata</i>) – дополнительный компонент ФЭС-субстанций.....	65
2.8.5. Лабазник вязолистный (<i>Filipendula ulmaria</i>) – усилитель активности ФЭС-субстанций.....	71
Литература к главе 2.....	74
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ ФИТОГЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРИИ (Ивановский А. А., Латушкина Н. А.).....	80
3.1. Фармпрепараты и фитобиотики с экдистероидами.....	80
3.2. Биоинфузин – препарат из левзеи сафлоровидной.....	81
3.3. Фармакотоксикологическая оценка биоинфузина.....	83
3.4. Применение биоинфузина в животноводстве.....	85
3.5. Фармакотоксикологическая оценка экстракта из серпухи венценосной.....	92
3.6. Применение фитобиотической добавки с серпухой венценосной телятам.....	98
3.7. Применение фитобиотической добавки с серпухой венценосной лактирующим коровам.....	102
3.8. Экспериментальная оценка фитобиотического комплекса с экдистероидами.....	107
3.8.1. Фармакотоксикологическая оценка фитокомплекса (<i>R. carthamoides</i> , <i>S. coronata</i> , <i>F. ulmaria</i>).....	107
3.8.2. Действие на поросят-отъемышей.....	111
3.8.3. Влияние на клинико-физиологический статус супоросных свиноматок и новорожденных поросят.....	118
3.8.4. Влияние на подсосных свиноматок и поросят-сосунов.....	123
Литература к главе 3.....	130
ЗАКЛЮЧЕНИЕ (Ивановский А. А.).....	133

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

WBC – лейкоциты

LYM – лимфоциты

MID – средние клетки моноциты, эозинофилы, базофилы

GRA – гранулоциты (нейтрофилы)

ESR – СОЭ (Скорость оседания эритроцитов)

LYM – относительное количество лимфоцитов

NEUT – относительное количество нейтрофилов.

EO – относительное количество эозинофилов

BA – относительное количество базофилов

MON – относительное количество моноцитов

RBC – эритроциты

HGB – гемоглобин

HCT – гематокрит

MCV – средний объем эритроцитов

MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCHC – отношение уровня гемоглобина в эритроците к объему эритроцита

PLT – тромбоциты

PCT – тромбокрит

MPV – средний объем тромбоцита

PDWC – вариабельность тромбоцитов по объему

FL – в фемтолитрах

PG – в пикограммах

АОА – антиоксидантная активность

АОЕ – антиоксидантная емкость

БАС – бактерицидная активность сыворотки крови

ЕС – Европейский Союз

ЛАС – лизоцимная активность сыворотки крови

ЛД – летальная доза

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧД – частота дыхания

ФЭС – фитостероиды

ЭС – экистероиды

ВВЕДЕНИЕ

В последние 2-3 десятилетия внимание многих ученых сосредоточено на разработке и внедрении в практику животноводства экологически безопасных средств, направленных на предотвращение негативного влияния на организм факторов, способствующих снижению общей резистентности, нарушению метаболических процессов, возникновению стрессовых реакций. Вследствие этого у животных повышается восприимчивость к заболеваниям инфекционной и незаразной этиологии. Но самое главное – нарушается функциональное состояние физиологических систем организма, что значительно снижает качество получаемой животноводческой продукции. Кормовые антибиотики, ранее широко используемые в составе кормовых добавок, наряду с положительными свойствами, негативным образом воздействовали на организм животных, изменяя нормальный микробиоценоз желудочно-кишечного тракта в сторону развития условно-патогенной микрофлоры. В этой связи, создание препаратов и биодобавок природного происхождения с последующим их применением в промышленном животноводстве представляет интерес с позиции постепенного перехода сельского хозяйства на органическое производство. Одним из источников получения экологически чистых средств, регулирующих метаболические и другие физиологические процессы в организме, являются растения. Содержащиеся в растениях вещества, как правило, отличает широкий лечебно-профилактический диапазон при отсутствии, либо минимальных побочных реакциях организма. Биологически активные вещества (БАВ) из доступного и в большинстве случаев дешёвого лекарственного сырья растительного происхождения служат альтернативой медикаментам химического синтеза. Биологически активные соединения многих растений обладают адаптогенными, иммунопротекторными, антимикробными, антиоксидантными, анаболическими и другими свойствами. Наиболее ярко влияние БАВ растений проявляется в виде ответной реакции организма, которая направлена на восстановление гомеостаза, противостояние негативным стрессовым реакциям. БАВ растений способны оказывать многофакторное действие на функциональное состояние внутренних органов в организме животных и человека. Определенный интерес у исследователей вызывают фитобиотики – биологически активные вещества, аккумулирующиеся в растениях. В настоящее время ЕС введен запрет на

применение в животноводстве кормовых антибиотиков. Контроль за их использованием является одним из главных мероприятий в системе производства продуктов питания. Вместо антибиотиков в рационы животным стали постепенно вводить фитобиотики – растительные комплексы БАВ. Высокая эффективность этих добавок научно обоснована и доказана на практике: их применение позволяет получать экологически чистую продукцию животноводства и птицеводства. Фитобиотики способствуют нормализации микробиоценоза желудочно-кишечного тракта, стимулируют активность ферментов в организме.

При создании фитобиотических добавок используются экстракты, эфирные масла, органические кислоты, пробиотики, экидистероиды, флавоноиды и другие. Изучение биологически активных соединений растений, их влияния на организм, а также работы по получению стандартизированных фитобиотических препаратов для животных проводятся лишь в последние 2-3 десятилетия. Установлено, что растительные экстракты, присутствующие в фитобиотических добавках, либо фармпрепаратах, улучшают функцию иммунной системы, оказывают существенное влияние на состояние здоровья животных.

Работы над созданием фитобиотиков и препаратов из растений для животных проводятся и отечественными учеными. Так, например, на основе экстракта из комплекса трав создан препарат «Фитагим», повышающий эффективность профилактики желудочно-кишечных болезней у телят (Сисягина с соавт., 2015). Морские водоросли послужили источником препарата «Альгасол», улучшающим метаболические процессы в организме свиней и птицы (Ермолина и Созинов, 2010). Из левзеи сафлоровидной разработан инъекционный препарат «Биоинфузин», содержащий экидистероиды, обладающий иммуностимулирующим действием на телят (Ивановский, 2000). Кормовая добавка с серпухой венценосной успешно апробирована на крупном рогатом скоте (Ивановский, Милков 2017, 2018).

В связи с вышеизложенным, изучение фармакологических свойств растений, содержащих комплексы БАВ, и создание на их основе экологически чистых фармпрепаратов и биодобавок для животноводства является одним из актуальных направлений ветеринарной и биологической науки.

Главная цель представленных в данной монографии материалов, заключается в теоретическом осмыслении достижений современной науки в области изучения растений в качестве фитогенных средств и изложении собственных результатов экспериментальных исследований некоторых биологически активных вторичных метаболитов (экидистероидов и др.), их применении в качестве фармпрепаратов и фитобиотиков сельскохозяйственным животным.

ГЛАВА 1

СТИМУЛЯТОРЫ РОСТА И ПРОДУКТИВНОСТИ ЖИВОТНЫХ

1.1. Проблема безопасности продуктов в животноводстве

Наука о кормлении сельскохозяйственных животных постоянно развивается и пополняется новыми теоретическими изысканиями и экспериментальными данными. В основе высокой продуктивности животных лежит полноценное кормление на фоне благополучия санитарно-гигиенических условий содержания – прежде всего это сбалансированное нормированное кормление, наилучшим образом удовлетворяющее потребность животных в элементах питания (белки, жиры, углеводы, аминокислоты, витамины, макро и микроэлементы). В детализированных нормах кормления сегодня дифференцированно отражены потребности разных видов животных на поддержание жизни, на образование продукции и репродукцию, исходя из протеиновой ценности и энергетической обеспеченности.

Однако на практике наступают ограничения для живых систем, которыми являются иные трудноучитываемые и непредсказуемые биотические факторы внешней и внутренней среды, стрессовые состояния и гормональные изменения, загрязненность микрофлоры желудка патогенными микроорганизмами, а корма токсическими веществами (синтетическими и природными). Все они комплексно влияют на здоровье животного, его иммунитет и сильно ограничивают реализацию генетического потенциала в практическом животноводстве.

К примеру, в таких высокоразвитых странах, как Англия и Шотландия, в недавнем прошлом около 6 % телят (иногда до 12 %) не доживали до 6 месяцев. Кроме того, 2,1 % были абортированы, а 3,3 % приходилось на мертворожденных (Рой, 1982). При этом на первом месяце жизни происходило 64-75 % падежа. В структуре падежа 41-46 % приходится на гибель от бактериального поражения колибацеллезом *Escheria coli*, поражающего в основном в первые 10 дней жизни, 11-24 % – от заражения сальмонеллезом *Salmonella spp.*, 7 % – от вирусов, 10 % – от отравлений различными токсикантами, 13 % падежа происходят от респираторных болезней, из которых 11 % приходится на вирусную пневмонию. Наибольший падеж во времени фиксируется в период с начала осеннего сезона отела до весеннего. Среди купленных телят частота падежа выше на 60 % в сравнении с домарощенными, что является прямым негативным последствием стресса при отборе, транспортировке и обживании молодняка в новых условиях.

В такой развитой стране, как Республика Беларусь (РБ), по данным Научно-практического центра Национальной академии наук по животноводству РБ, уровень падежа в сегодняшних условиях на свинокомплексах составляет в среднем 23-25 %, с колебаниями от 2-5 до 37-57 %. По общему правилу, низкие

среднесуточные приросты, отмечаемые на свинокомплексах, «встречаются» не столько по причине плохих условий содержания, сколько из-за проблемы качества кормов и различных заболеваний животных, особенно молодняка (поросят-сосунов, поросят-отъёмышей). Основной падёж молодняка свиней происходит от рождения до достижения им возраста 4 месяцев, а в более старшем возрасте, при зоогигиенически оптимальных уровнях кормления и содержания, падёж, как правило, минимальный (Соляник, 2017).

1.2. Применение антибиотиков (AGP) в животноводстве

Для борьбы с бактериальными инфекциями в животноводстве с начала 1950-х годов были внедрены антибиотики; изначально к качеству препаратов для лечения под надзором ветеринарных врачей, а потом началось всемирное и бесконтрольное их использование в составе кормовых добавок.

Антибиотики в качестве лекарственных препаратов (терапевтические дозы) применяются преимущественно для лечения респираторных и кишечных инфекций в группах интенсивно вскармливаемых животных. Особенно широко они используются для лечения молодых животных, например бройлерных цыплят, а также поросят и телят, а также для лечения маститов у дойных коров с высокими надоями молока. Глобальное увеличение промышленного разведения рыб в аквакультуре также сопровождается распространением бактериальных инфекций, которые обычно лечат антибиотиками.

Антибиотики, как стимуляторы роста массы тела (AGP – Antibiotic Growth Stimulants), в рационы сельскохозяйственных животных добавляют в субтерапевтических концентрациях (в дозах, которые меньше тех доз, что используются для лечения инфекционных заболеваний). AGP были внедрены в глобальных масштабах, независимо от состояния здоровья животных или риска бактериальных инфекций. Во многих странах это привело к «взрывному» увеличению случаев применения антибиотиков. Например, в США использование антибиотиков в качестве стимуляторов роста в период с 1951 по 1978 год возросло в 50 раз (со 110 до 5580 тонн), при том, что частота применения антибиотиков для лечения заболеваний у людей и животных увеличилась только в 10 раз. Нагрузка антибиотиков (в расчете на 1 кг массы тела животных) составляла в экономически развитых странах Европы на 2007 год от 180-190 мг/кг (Франция, Нидерланды) до 90-100 мг/кг (Англия, Чехия, Германия, Швейцария) (Борьба, 2011).

Антимикробные средства – это химические соединения, которые убивают бактерии (но не вирусы) или угнетают их рост. Они могут продуцироваться в естественных условиях такими микроорганизмами, как грибы (например, пенициллин) и бактерии (например, тетрациклин) или могут быть синтетическими, или полусинтетическими веществами (например, фторхинолоны и

амоксациллин). Важнейшие антибиотики – тетрациклиновые производные (биомицин, бацитрацин, гризин и т.д.), обладающие широким антибактериальным действием (Кормовые добавки, 1992).

Получают антибиотики наиболее массово на культуральной питательной среде с использованием мицелия грибов-ферментаторов. Добавление кормовых антибиотиков в рационы питания животных было внедрено для профилактики размножения потенциально опасных патогенов, с целью увеличения потребления корма и улучшения обмена веществ, повышения коэффициента использования кормов.

Антибиотики бактерицидные (пенициллин и их аналоги) убивают бактерии в стадии их размножения, а бактериостатические (тетрациклиновые) прекращают размножение бактерий. Если у однокамерных животных они подавляют патогенную микрофлору кишечника и способствуют лучшему усвоению питательных веществ, то у многокамерных эффект объясняется замедлением скорости ферментации и газообразования в рубце, и в результате большая часть рациона переваривается в сычуге и кишечнике. Другими словами, АГР в малых дозах косвенно, за счет влияния на микрофлору желудка, подавляют вредную микрофлору и тем самым увеличивают прирост животных и сокращают расход кормов.

Действие антибиотиков наиболее отчетливо проявляется у молодняка, когда защитная система иммунитета недостаточно сформирована. Наибольший эффект получен у моногастричных животных (в свиноводстве и птицеводстве). В плохих санитарных условиях использование их может улучшить прирост животных и сократить расход кормов до 5-7 %, а иногда и до 11-15 %. В справочных материалах по антибиотикам приводятся следующие коммерчески положительные данные – на фермах систематическое применение антибиотиков приводит к ускорению роста животных в среднем на 6,7 %. В опытах ВИЖ (Всесоюзного института животноводства) на откорме свиней добавление в рацион антибиотика гризин в дозе 100-400 мг на 1 кг живой массы повышало прирост на 10-16 %. В хозяйствах Московской области кормогризин в дозе 400 мг/т увеличивал среднеуточный прирост на 10-11 % (Кормовые добавки, 1992).

У цыплят в возрасте 10-80 суток ежедневное скармливание гризина в дозе 3-5 г на 1 кг корма привело к увеличению прироста на 9 %, тетрациклин в дозе 15 г – на 10 %, витамицина в дозе 0,5-2 мл – на 15 %. При включении тетрациклина в дозе 15-80 мг/сутки у взрослых особей КРС повышалось потребление корма. В Англии применение пенициллина на КРС против болезни сальмонеллеза (*Salmonella dublin*) в дозе 50-200 мг/сутки в течение 2 недель предупреждало развитие диареи и увеличивало прирост массы тела у телят (Рой, 1982).

Однако при строгом соблюдении санитарных условий, в странах Европы эффект антибиотиков не превышал 4 % (Franz et al., 2010). Еще в 1980-х годах в

животноводстве Англии пришли к выводу, что при идеальной организации содержания животных антибиотики нерегулярны и необязательны (Рой, 1982).

Проблема использования противомикробных препаратов для животных, используемых в пищу, вызывает глобальную озабоченность. Исследования ВОЗ показали, что применение антибиотиков представляет опасность для здоровья людей из-за формирования и распространения через пищевую цепь перекрестной устойчивости к ним. Частота инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями, ускоренно увеличивается среди населения и в медицинских учреждениях. Другими словами, в результате чрезмерного и глобального применения антибиотиков у бактерий, находящихся в организме людей и животных, развилась устойчивость к этим препаратам, вследствие чего инфекции, которые в обычных условиях хорошо поддаются лечению антибиотиками, становятся трудно, а иногда и невозможно излечить. Неудачи лечения приводят к росту заболеваемости и смертности от инфекций, а также к необходимости разрабатывать все новые антибиотики. Ежегодно в странах Европейского Союза более 25 000 человек умирают от инфекций, обусловленных антибиотикорезистентными бактериями (Борьба, 2011).

Согласно докладу ВОЗ «Борьба с устойчивостью к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов», особую тревогу вызывает устойчивость к так называемым «критически важным антибиотикам», используемым в медицине. Применение антибиотика одного типа может приводить к развитию устойчивости не только к данному антибиотику, но также и к другим того же класса (перекрестная резистентность) или к препаратам других классов (корезистентность). Когда бактерии становятся резистентными к антибиотикам в результате произошедшей мутации в их ДНК, ведущим способом является распространение мутировавшего штамма бактерий. Гены резистентности могут легко передаваться от одних бактерий к другим у микроорганизмов, обитающих у наземных животных, рыб и людей.

Когда устойчивость сформировалась, бактерии могут сохранять ее в течение длительного времени даже при отсутствии контакта с антибиотиками. Ситуация усугубляется еще тем, что иногда может происходить одновременная передача генов резистентности и вирулентности, что приводит к появлению резистентных бактерий с более высокой вирулентностью и патогенностью по сравнению с предыдущими поколениями микроорганизмов, так называемых «супербактерий».

Другая проблема – антибиотики в организме животных имеют свойство аккумулироваться в отдельных органах и тканях, при кулинарной обработке такой продукции некоторые антибиотики не разрушаются. Третья проблема – дача антибиотиков может ослабить организм животного по отношению к неблагоприятным факторам внешней среды, поэтому племенным животным их применение не рекомендуется.

Из негативных эффектов антибиотиков – большее отложение подкожного жира вместо пищевого белка (ухудшение качества мяса); при постоянном применении возникает резистентность и приходится увеличивать дозы, которые снижают продуктивность животных. Антибиотики – сильнодействующие вещества, отпускаются по списку Б. Запрещено принимать их не по назначению, смешивать два или более видов.

Животным применяют антибиотики тех же классов, что и людям с медицинскими целями. К сожалению, вскоре после появления каждого нового типа антибиотиков бактерии эволюционируют, приобретая способность не только противостоять действию и присутствию антибиотика, который ранее убивал их, но даже размножаться – другими словами, бактерии становятся устойчивыми к ним. Это самый важный и непреодолимый негативный эффект – микроорганизмы приобретают высокую устойчивость к антибиотикам (у телят от 44-65 до 84-91 %), а затем мутантные штаммы мигрируют к другим животным и человеку.

С 1953 года антибиотики в Англии нельзя было включать в состав корма, но затем с 1971 года была разрешена продажа кормов с 6 антибиотиками (виргинамицин, флавомицин, сульфоквиноксалин, сульфанилан, сульфаниламид, бацитрацин) (Рой, 1982). Глобальное применение кормовых АГП продолжалось до 1986 г., когда Швеция запретила их использование. В 1995 году Дания и Норвегия запретили применение авопарцина.

В период 1997-1999 годов было прекращено применение в странах ЕС таких противомикробных препаратов, как авопарцин, ардацин, бацитрацин цинка, виргиниамицин, тилозин, спирамицин, карбадокс и олаквиндокс. Четыре других (монензин натрия, салиномицин натрия, авиламицин и флавофосфолипид) все еще были разрешены для использования в качестве стимуляторов роста в кормах для животных, продаваемых в Европейском Союзе (Samanidou and Evaggelopoulou, 2008).

С 1 января 2006 г. все виды кормовых антибиотиков в странах ЕС были полностью запрещены, кроме как рецептурно предписанных ветеринарными врачами. Перед запретом был предоставлен 2-летний период (2004-2005 гг.) для перехода на альтернативные источники стимуляторы роста и продуктивности животных, таких как фитобиотики и другие зоотехнические добавки – пробиотики и пребиотики (Регламент ЕС, 2003).

В США использование антибиотиков запрещено с 1 января 2017 года в результате принятия новой Директивы Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) по ветеринарным кормам (Caroprese et al., 2020). Аналогичным образом ограничения на использование антибиотиков также были введены в странах Азии – Корея, Вьетнам и Китай, в Австралии и в странах Латинской Америки (Feed Additives, 2020). Антибиотики

сейчас должны применяться только с терапевтическими целями и в максимально ограниченных масштабах по ветеринарным показаниям.

В других странах применение AGP пока еще не запрещено, но собираются это сделать в ближайшем будущем, в том числе с 2023 года в России, странах СНГ и Таможенного Союза.

Таким образом, в настоящее время устойчивость к антибиотикам представляет серьезную и усугубляющуюся международную проблему общественного здравоохранения. Позиция ВОЗ и Европейского Совета – применение антибиотиков в кормах в качестве стимуляторов роста продукции животноводства должно быть прекращено, они должны применяться только для лечения животных и только в терапевтических дозах. Страны обязаны стремиться к ограничению масштабов применения антибиотиков в животноводстве, улучшая состояние здоровья животных путем осуществления мероприятий по биобезопасности и предупреждения болезней, а также создания хороших санитарно-гигиенических условий и надлежащего управления процессом (Регламент ЕС, 2003; Борьба, 2011).

Риск для здоровья людей после отмены антибиотиков может быть ликвидирован без какого-либо вреда для сельскохозяйственных животных или ущерба для экономики производства пищевых продуктов. Чтобы свести к минимуму количество инфекций у сельскохозяйственных животных и сократить объемы применения антибиотиков, необходимо прилагать усилия для улучшения состояния здоровья животных. Предупреждать заболевания благодаря применению профилактических мер, переходя на использование фитобиотиков (альтернативные растительные противомикробные средства), пробиотиков (полезные бактерии, находящиеся в различных кормовых добавках), пребиотиков (неперевариваемые корма, которые способствуют росту и размножению пробиотических бактерий в кишечнике животных).

1.3. Фитобиотики и основные аспекты их применения

Прошедший опыт 15 лет после запрета антибиотиков (с 2006 года) в развитых странах показывает, что пробиотики, пребиотики и фитобиотики могут быть успешным решением в качестве замены кормовых антибиотиков в рационе питания животных, в первую очередь, для моногастричных (свиньи, цыплята-бройлеры, куры, индейки), а также телят и молочных животных, рыб в аквакультуре.

Пробиотики определяются как монокультуры или смешанные культуры живых микроорганизмов; при употреблении они оказывают благотворное влияние на здоровье животных за счет количественного и качественного воздействия на микрофлору кишечника, предотвращая рост потенциально патогенных бактерий.

Продукты на их основе содержат разновидности микроорганизмов (*бацилл, дрожжей, бактерий*), обладающих полезными для организма свойствами. Основная цель применения – уменьшение местного воспаления, улучшение состояния здоровья и метаболизма. Пробиотики действуют путем конкурентного воздействия на патогенные бактерии, обволакивая слизистую оболочку кишечного эпителия, и тем самым прерывая колонизацию патогенов в желудочно-кишечном тракте (Kiczorowska et al., 2017)

Пробиотики могут способствовать здоровью кишечника, стимулируя развитие здоровой микробиоты (в которой преобладают полезные бактерии), увеличивая пищеварительную способность, предотвращая колонизацию кишечных патогенов в кишечнике, снижая pH и способствуя некоторым иммуномодулирующим эффектам.

Пребиотики – это неперевариваемые кормовые ингредиенты, которые оказывают благотворное влияние на хозяина за счет избирательной стимуляции роста и активности одной или ограниченного числа бактерий в толстой кишке. Добавка может быть классифицирована как пребиотик, если она не может гидролизаться или всасываться в желудке или тонком кишечнике, она должна быть полезной для деятельности бифидобактерий, а ее ферментация оказывать благотворное влияние на желудочно-кишечный тракт

Пребиотики представляют собой в основном полисахариды и олигосахариды, снижающие pH в кишечнике, и таким образом ингибирующие колонизацию патогенных микроорганизмов, а также частично стимулирующие иммунитет и нейтрализующие токсины. Группа пребиотиков включает такие группы нерастворимых растительных углеводов, как маннанолигосахариды, глюканы, фруктоолигосахариды, агароолигосахариды, а также стенки дрожжевых клеток и хитоолигосахариды. Пребиотические соединения представлены инулином, изомальтозой, лактозой (для птицы), лактулозой, циклодекстринами, рафинозой и стахиозой, ксилоолигосахаридами и т. д. (Feed Additives, 2020).

Чаще всего наилучших показателей удастся достичь при совместном использовании разных источников – появляется синергический эффект пробиотиков и пребиотиков с фитобиотиками. Активность этих соединений в первую очередь направлена на предотвращение инфекций патогенными микроорганизмами и, как следствие, создание благополучных условий для реализации продуктивности сельскохозяйственных животных. Предполагается также, что эффект может быть связан взаимодействием последних с иммунными клетками кишечника после преимущественной его колонизации полезными микробами и их метаболитами.

Фитогенные кормовые добавки (называемых фитобиотиками или растительными веществами) обычно определяются как субстанции растительного происхождения, включенные в рационы для стимулирования прироста

и повышения продуктивности скота за счет улучшения кормовых свойств, повышения продуктивности животных и улучшения качества продуктов питания, полученных из этих животных.

Фитобиотики (фитогеники) – это природные биоактивные соединения растительного происхождения, используемые в питании животных в качестве альтернативы антибиотикам, поскольку бактерии, паразиты, простейшие и грибы вырабатывают устойчивость к последним. Некоторые из этих действующих веществ имеют питательную ценность, но другие не имеют и могут даже быть антипитательными.

Фитогенные кормовые добавки включают широкий спектр трав, специй и растительных продуктов, таких как ароматические и лекарственные растения в цельном виде или их части, их экстракты, специи и эфирные масла. Эти кормовые добавки на растительной основе могут улучшить вкусовые качества кормов, что может привести к повышению производительности; проявляют антиоксидантную, противомикробную, а также противопаразитарную активность. Ряд исследований *in vivo* показывают, что фитогенные кормовые добавки могут усиливать активность пищеварительных ферментов и усвоение питательных веществ (Feed Additives, 2020).

Многочисленные экспериментальные исследования указывают на примерно одинаковое действие фитогенных кормовых добавок и антибиотиков в кишечнике – уменьшение количества колоний патогенных бактерий, меньшее количество продуктов ферментации (включая белки, амиды, аммиак, биогенные амины) и снижение иммунных воспалительных ответов тканей кишечника, тем самым отражая общее улучшение кишечного равновесия. Кроме того, определенные соединения ароматических лекарственных растений и их экстракты могут поддерживать производство кишечной слизи и функциональность кишечных клеток.

Благоприятное воздействие трав или растительных веществ на сельскохозяйственных животных может быть связано с активизацией приема корма и секрецией пищеварительных ферментов, иммуностимуляции, антибактериальной, кокцидиостатической, глистогонной, противовирусной или противовоспалительной активностью и антиоксидантными свойствами. Применение фитобиотиков может способствовать у животных морфологическим и гистологическим изменениям желудочно-кишечного тракта – удлинению ворсинок слизистой оболочки, стимуляции эпителиальных клеток, высвобождению противовоспалительных цитокинов.

Общий положительный эффект улучшения пищеварения можно резюмировать как благоприятное воздействие на микробиоту кишечника с меньшей микробной активностью в тонком кишечнике и, как следствие,

меньшим воздействием микробных токсинов, снижением врожденной иммунной защиты и, следовательно, лучшим пищеварением.

Добавление фитогеников с антиоксидантными свойствами свиньям на предубойном откорме считается эффективным средством улучшения качества откорма свинины из-за снижения транспортного стресса. Помимо окислительного стресса, повышенная кишечная проницаемость свиней на откорме во время транспортировки тесно связана с качеством мяса и характеристиками туши. Следовательно, защитный эффект на кишечный барьер свиней на откорме, испытывающих транспортный стресс, может быть местом действия, направленного на смягчение его негативных последствий.

Включение в рацион свиней витамина Е (200 мг/кг) и эфирного масла орегано (0,025 % рациона) за 28 дней до убоя снизило рН туши через 45 минут после забоя на 3,6 и 4,0 % соответственно. Аналогичным образом, 200 мг/кг тимьяна, скармливаемого бройлерам, улучшили пищевое поведение (и продуктивность) при одновременном снижении реакции страха, что позволило увеличить время кормления. Диетические добавки с душицей были более эффективны, чем витамин Е, в смягчении последствий транспортного стресса у откормочных свиней (Tsiplakou et al., 2021).

Считается, что антимикробный механизм действия возникает в основном из-за способности гидрофобных эфирных масел проникать в мембрану бактериальной клетки, разрушать мембранные структуры и вызывать утечку ионов. Это изменение приводит к нарушению основных клеточных процессов, таких как транспорт электронов, транслокация белков, окислительное фосфорилирование и другие фермент-зависимые реакции, приводящие к нарушению осмотического давления клеток и, как следствие, бактериальной гибели.

Другое действие может быть связано с ингибированием всасывания питательных веществ, ферментативным ингибированием синтеза ДНК и РНК, жизненно важных белков у бактериальных клеток, приводящего к быстрому истощению внутриклеточного пула АТФ и одновременного увеличения его гидролиза. Третьим проявлением антимикробного действия фитогенных кормовых добавок может быть улучшение микробиологической гигиены туш за счет благотворного влияния эфирных масел, например орегано (душицы) на микробную нагрузку всех жизнеспособных бактерий, в том числе патогенов.

Фитогенные кормовые добавки и их отличие от лекарственных препаратов. Исходя из большого разнообразия сырья, общей чертой фитобиотиков являются сложные комбинации биологически активных соединений, а не одно конкретное вещество, как в случае лекарственного препарата. Многие эфиромасличные растения и специи, применяемые сегодня как фитобиотики, на протяжении всей истории использовались в этноветеринарной практике для

управлении здоровьем животных (в гигиенических и лечебных целях). Видовой состав трав и эфирных масел, наиболее часто используемых в традиционной ветеринарии стран Европы, в большинстве случаев тот же самый, что используется сегодня в качестве фитобиотиков, но в гораздо меньших концентрациях и без стандартизации действующих веществ. Это: тмина семя (*Carum carvi*), цитрусовое масло (*Citrus spp.*), фенхеля семя (*Foeniculum vulgare*), ромашки соцветия (*Matricaria recutita*), мяты трава (*Mentha spp.*), аниса плоды (семена *Pimpinella anisum*), хвойных скипидар (*Pinus spp.*), шалфея лист (*Salvia officinalis*), гвоздики почки и плоды (*Syzygium aromaticum*), тысячелистника экстракт (*Achillea millefolium*); арники экстракт (*Arnica montana*); ладана смола (ладанного дерева *Boswellia sacra*); имбиря корнеплод (*Zingiber officinale*), куркумы корень (*Curcuma longa*) (Franz et al., 2010).

По этой причине необходимо проводить различие между лекарствами (фармацевтическими препаратами), продуктами здравоохранения и гигиены и кормовыми добавками с точки зрения повышения продуктивности животных (табл. 1). Применение ветеринарных фармпрепаратов отличается от использования кормовых добавок и часто связано с периодом ожидания после употребления.

Таблица 1

Принципы использования фитобиотиков в сравнении с ветеринарными препаратами (Franz et al., 2010)

Показатель	Кормовые добавки	Ветеринарные препараты
Пользователь	Фермер, производитель кормов	Только ветеринар
Животные	Здоровые животные	Больные животные
Цель использования	Повысить продуктивность	Восстановить здоровье
Длительность применения	Постоянно	Временно
Безопасность	Рисков нет, тщательная проверка перед регистрацией	Риски ухудшения; периоды ожидания

Фитобиотическое применение в кормовых добавках регулируется ограничительными правилами:

1. Фитобиотики являются продуктами, применяемыми без ограничений фермерами или другими пользователями в отношении к здоровым животным в рационах питания на постоянной основе (т. е. в течение всего периода производства соответствующего вида и категории).

2. Кормовые добавки должны демонстрировать идентичность и эффективность заявленных питательных свойств.

3. Фитобиотики и их действующие вещества должны быть безопасными для животных и работников комбикормового завода, потребителей продуктов животного происхождения, окружающей среде.

Видовой ассортимент используемых растений и действующие вещества.

Существует огромное разнообразие фитогенных продуктов, источником которых являются: деревья (хвоя и древесная зелень); травы (цветущие недревесные растения); специи (травы с интенсивным запахом или вкусом, обычно добавляемые в пищу человека); эфирные масла (летучие липофильные соединения, полученные холодным отжимом, паровой или спиртовой дистилляцией); экстракты, полученные с помощью водных и неводных растворителей (спирты и другие органические растворители).

В составе фитогенных кормовых добавок содержание активных веществ в продуктах может широко варьироваться в зависимости от используемой части растения (например – соцветия, лист, плоды-семена, корень или кора), сезона сбора урожая (фенологической фазы развития) и факторов окружающей среды (климат и условия среды обитания). Технология послеуборочной переработки приводит к модификации активных веществ и связанных с ними соединений (конъюгатов) в конечном продукте (например, методы сушки, измельчения или экстракции водными или органическими растворителями, паровая дистилляция и т. д.) (Windisch et al., 2008).

Видовой ассортимент действующих веществ фитобиотиков в странах Европы и Азии, прежде всего – это широкий спектр трав, специй и продуктов с эфирными маслами, полученных из растений, обладающих запахом и другими характерными свойствами, используемые в производстве пищи, парфюмерии, ароматизаторов и фармацевтических препаратов. Ряд эфирных масел обладает различной степенью антимикробной активности и, как полагают, обладают противовирусными, нематоцидными, противогрибковыми, инсектицидными и антиоксидантными свойствами (Kumar et al., 2014; Hashemi and Davoodi, 2011).

Фитогенные соединения эфиромасличных трав, по аналогии использования их в пище человека, способствуют усилению аппетита и выработке кишечной слизи, обладают способностью влиять на микрофлору. Обычно используют травы и специи, богатых флавоноидами, витамином С, каротиноидами; терпеноиды и полифенолы представляют собой наиболее биологически активные классы их химических компонентов.

Выявлено преимущество синергического действия неочищенных экстрактов в сравнении с очищенными веществами эфирных масел, изолированных из тех же растений. В отношении домашней птицы большинство исследований не показало значительных изменений в потреблении корма с добавками из чисто эфирных масел, хотя рост часто увеличивался, а коэффициент конверсии корма улучшался. В эксперименте, когда бройлеров кормили веществом карвакролом или тимолом из душицы в дозе 200 мг/кг корма, то карвакрол снижал потребление корма, прирост массы и коэффициент конверсии корма, тогда как

тимол не оказывал никакого эффекта, γ -терпинен также в чистом виде не показал значимых эффектов. При изучении действия тимола в четырех концентрациях от 0,1 до 1,0 % в качестве кормовой добавки у бройлеров существенной разницы в продуктивности за весь вегетационный период 35 дней не наблюдалось. Индейки, которым добавляли в рацион 1,25-3,75 г/кг цельные сушеные листья орегано (душицы), напротив, показали явно улучшенный коэффициент конверсии корма (Franz et al., 2010). Еще больше положительных результатов в отношении продуктивности животных сообщается при использовании смесей из нескольких трав. Уровень включения ароматических растений в рацион, необходимый для значимой стимуляции положительного влияния на антиоксидантный статус, к примеру, на продуктивность кур-несушек, достаточно большой – 0,9-1,0 (0,5-2,5) % (Harrington et al., 2020), и может создать проблемы с безопасностью.

Наибольший антимикробный эффект из действующих веществ показывают фенолы, которые в основном присутствуют в наибольшем процентном соотношении, за ними следуют спирты, альдегиды, кетоны и простые эфиры, в то время как антибактериальный эффект углеводов низкий. Несмотря на то, что антимикробный эффект в основном объясняется фенолами, не следует игнорировать влияние компонентов, присутствующих в следовых количествах, из-за их потенциального взаимодействия, которое может повлиять на комплексную антимикробную активность. Ряд исследований показали, что смесь компонентов может иметь больший антимикробный эффект по сравнению с отдельно взятыми веществами. Эти исследования предполагают, что антимикробная активность эфирных масел является результатом взаимодействий между различными классами соединений, присутствующих в них (Ѕabarkara et al., 2020).

Действующие вещества фитобиотиков. Фитобиотики обычно вырабатываются из отходов производства фармацевтической промышленности, консервной, пищевой, пряно-вкусовой и парфюмерной, а также предприятий по производству БАДов. Активными соединениями фитобиотиков являются терпеноиды (моно- и сесквитерпены), стероиды, алкалоиды, спирты, альдегиды, кетоны, сложные эфиры, простые эфиры, лактоны, гликозиды и полифенольные соединения (дубильные вещества). Состав фитобиотиков варьируется в широких пределах в зависимости от вида растений, места произрастания и условия сбора урожая, технологии производства (методы экстракции), условий и времени хранения (свет, температура, влажность, доступ кислорода).

Большинство активных вторичных метаболитов фитобиотиков относятся к классу производных фенолов, терпеноидов, флавоноидов и глюкозинолатов, а также стероидов и сапонинов, обладающих противомикробным, противовоспалительным, антиоксидантным, антипаразитарным и противовирусным действием, повышают усвояемость питательных веществ корма.

Поликонденсированные фенолы (танины) связывают белки, полисахариды и другие биополимеры и предохраняют их от разложения микрофлорой желудка, имеют терпкий вяжущий вкус и подавляют рост патогенных микроорганизмов. Некоторые полифенольные соединения метаболизируются в желудочно-кишечном тракте при посредничестве бактериальных ферментов, что играет важную роль в биодоступности фенольных гликозидов (Bravo, 1998).

Полифенолы (флавоноиды, фенольные кислоты, лигнаны и стильбены) играют значительную роль в борьбе с патологиями, связанными с воспалением и дегенерацией тканей. Они оказывают стимулирующее действие на кишечник и предотвращают хронические дегенеративные заболевания, влияют на функционирование скелетной системы и процесс обновления костей через физиологическое равновесие между прооксидантами и антиоксидантами в организме, препятствуя потере костной массы (Skiba et al, 2021).

Многие полифенольные соединения (прежде всего изофлавоны) могут защищать скелетную систему от потери костной массы посредством: 1) снижения выработки активированных форм кислорода и повышения уровня антиоксидантных факторов организма и ферментов; 2) взаимодействия с биологическими мембранами клеток (как липидного, так и белкового характера) и изменением их свойств; 3) связывания с рецептором бета-эстрогена (ER- β), что создает возможность имитировать роль эстрогена, 4) ингибирования экспрессии провоспалительных цитокинов и других провоспалительных молекул.

Антиоксидантный потенциал лекарственных, пряных и эфиромасличных растений прежде всего связан с концентрацией следующих веществ: флавоноидов (кверцетин, мирицетин, морин, катехин, эпигаллокатехина галлат, цианидин, мальвидин, дигидрокверцетин, рутин и т.д.); гидролизуемых дубильных веществ, проантоцианидинов, фенольных кислот (бензойные, коричные, производные кумарина); фенольных терпенов (различные эфирные масла); витаминов (А, С и Е) и каротиноидов.

Наиболее важными и сильными антиоксидантами являются биофлавоноиды и терпеноиды. Сравнительное суммарное количество антиоксидантов в разных специях (по влиянию на степень окисления стандартного вещества кверцетина) составляет от 1-3 % (корица, куркума, базилик, перец красный, зелень петрушки, пажитник, гвоздика) до 0,2-0,3 % (кориандр, фенхель, тмин) (Яшин и др., 2009).

Такие вещества способствуют защите кормовых липидов от пагубного воздействия реакций автоокисления, частично заменяя использование синтетического α -токоферолацетата и родственных соединений в качестве кормовых добавок или консервантов. Также могут влиять на метаболизм липидов у животных: положительное влияние на антиоксидантные ферменты супероксиддисмутазу

и глутатионпероксидазу, а также на более высокий уровень полиненасыщенных жирных кислот у животных в различных тканях. Немаловажное значение имеет улучшение характеристик продуктов животного происхождения – улучшенная окислительная стабильность туши, мяса, жира и яичного желтка, вызванная антиоксидантными полифенольными соединениями (флавоноидов, каротиноидов, антоцианов) или терпеноидов эфирных масел из соответствующих растений в составе фитобиотиков (Kumar et al., 2014; Franz et al., 2010; Tsiplakou et al., 2021).

Ассортимент. Используемые на практике виды растений обычно принадлежат к 4-5 ботаническим семействам. По степени использования они – яснотковые или губоцветные (*Labiatae*); зонтичные или сельдерейные (*Umbelliferae*, *Apiaceae*); сложноцветные (*Asteraceae*, *Compositae*); паслёновые (*Solanaceae*), имбирные (*Zingiberaceae*); капустные (*Brassicaceae*). Среди множества растений, содержащих антиоксидантные компоненты, наибольший интерес вызывают летучие масла семейства губоцветных *Labiatae*, особенно продукты из розмарина. Их антиоксидантная активность обусловлена фенольными терпенами, такими как розмариновая кислота и розмарол. Другими видами сем. *Labiatae*, обладающими значительными антиоксидантными свойствами, являются тимьян и орегано, которые содержат большое количество монотерпенов, тимола и карвакрола.

На втором месте растения из семейства зонтичных *Umbelliferae* (например, анис и кориандр). Кроме того, используемые в составе фитобиотиков представители семейства паслёновых (*Solanaceae*) – перец черный (*Piper nigrum*), перец красный (*Capsicum annuum*) и чили (*Capsicum frutescens*) – содержат повышенное количество антиоксидантных и противомикробных компонентов. Растения, богатые флавоноидами (зеленый чай) и антоцианами (жом и мезга фруктов и ягод после переработки на сок), имбирь и куркума (*Zingiberaceae*) также описаны, как обладающие антиоксидантными свойствами.

Из известных в общей сложности около 1500 видов ароматических растений примерно 50 видов находят использование в качестве коммерческого источника эфирных масел, а общее количество тех, которые регулярно и широко используются в составе фитодобавок, едва превышает два десятка видов (Pandey et al., 2020).

Видовой состав важнейших растений в составе фитобиотиков стран Европы (в алфавитном порядке): анис (*Pimpinella anisum*); базилик душистый (*Ocimum basilicum*); гвоздика (*Syzygium aromaticum*); горчица (*Brassica nigra*); имбирь (*Zingiber officinalis*), кориандр (*Coriandrum sativum*); корица (*Cinnamomum zeylanicum*); майоран (*Origanum majorana*); мята перечная (*Mentha piperita*); пажитник (*Trigonella foenumgraecum*); перец стручковый (*Capsicum annuum*); перец черный (*Piper nigrum*); петрушка (*Petroselinum crispum*); розмарин лекарственный (*Rosmarinus officinalis*); сельдерей (*Apium graveolens*);

тмин (*Thymus vulgaris*); тимьян обыкновенный (*Thymus vulgaris*); хрен (*Armoracia rusticana*); чеснок (*Allium sativum*) и т. д. (Kumar et al., 2014; Kiczorowska et al., 2017; Pandey et al., 2020).

В ассортименте сырьевых источников для фитобиотиков в Европе присутствуют также лекарственные растения иммуно-стимулирующего и противовирусного характера (в частности, против вируса гриппа и вируса эпидемической диареи свиней), такие как эхинацея пурпурная (*Echinacea purpurea*), солодка голая (*Glycyrrhiza glabra*) (Yasmin et al., 2020). Рассматривается возможность использования сапонинсодержащих растений: люцерны посевной (*Medicago sativa*) и маклеи сердцевидной (*Macleaya cordata*), исходя из предположения, что сапонины могут стимулировать иммунную систему слизистых оболочек кишечника к формированию неспецифических иммунных ответов, в частности для снижения уровня продуцирования противовоспалительных цитокинов (Artuso-Ponte et al., 2020).

Специфические виды растений, используемых в России как фитогеники: хвойная мука (пихта, ель, сосна), топинамбур, свекла, морковь, тыква, люцерна, облепиха (Багно и др., 2018). Следует заметить, что большинство видов из списка применялось в качестве кормовых добавок еще во времена СССР – витаминно-травяная мука из люцерны, хвойная мука, топинамбур, свекла и морковь, различные жомы и жмыхи (из облепихи, фруктово-ягодных, пряно-ароматических и эфирно-масличных растений в виде отходов консервной и иной перерабатывающей промышленности) (Кормовые добавки, 1992; Ивашов и др., 1991).

Влияние на эффективность стимуляции роста и продуктивности животных. Первичный механизм действия фитобиотиков, способствующих увеличению роста, состоит из стабилизации гигиены корма и благотворного воздействия на экосистему желудочно-кишечной микробиоты путем контроля потенциальных патогенов. Это особенно важно для критических фаз в производственном цикле животного, характеризующегося высокой восприимчивостью к расстройствам пищеварения, например фаза отъема у поросят или ранний период жизни у домашней птицы.

Стабилизирующее действие фитогенных кормовых добавок на экосистему желудочно-кишечной микробиоты прежде всего важно для свиней и домашней птицы. Эти эффекты сравнимы с действием антибиотиков AGP. Из-за более стабильного состояния кишечника животные меньше подвергаются воздействию микробных токсинов и других нежелательных микробных метаболитов, таких как аммиак и метан. Образование в кишечнике биогенных аминов микробиотой нежелательно не только из-за токсичности, но также из-за того, что биогенные амины продуцируются в основном в ходе декарбоксилирования жизненно важных, лимитирующих незаменимых аминокислот (Windisch et al., 2008).

Литература по биологической эффективности кормовых добавок растительного происхождения представляет разрозненную картину. Тем не менее, большинство экспериментальных результатов указывают на снижение потребления корма при практически неизменном приросте и конечной живой массе, что приводит к улучшенному соотношению корм/продукция при скормливании фитогенных соединений. Увеличение среднесуточного прироста в птицеводстве от фитобиотиков обычно составляет +1...+3 %, в ряде случаев был получен нулевой результат или уменьшение прироста на -2...-3 %. Аналогичные данные были получены и в свиноводстве. У свиней улучшение продуктивности выражалось в среднем на 2 % по показателю среднесуточного прироста и на 3 % по эффективности преобразования корма; в диапазоне от -5 до +9 % по изменению массы тела. Эти цифры сопоставимы с потенциалом «обычных» стимуляторов роста (антибиотики, органические кислоты, пробиотики), где преимущества примерно до 4 % описаны в соответствующей литературе (Feeds Additives, 2020).

Данные таблицы 2 показывают сравнительную эффективность фитобиотиков и антибиотиков в случае применения их при инфекционной болезни – пролиферативной энтеропатии свиней. Энтеропатия (илеит) свиней – речь идёт о группе патологических изменений, происходящих в тонком кишечнике. Причиной данных изменений являются бактерии *Lawsonia intracellularis*, штаммы *Escherichia coli*. Заболевание распространено во всём мире, а инфекционный организм присутствует практически на всех фермах и внутри клеток оболочки толстого и тонкого кишечника.

Таблица 2

Сравнительные данные с контролем пролиферативной энтеропатии свиней (ПЭ) путем введения в рацион кормления антибиотиков и эфирно-масличных добавок в возрасте 25-161 сут (по Franz et al., 2010)

Показатель	Группа				
	контроль	введение в рацион кормления			
		антибиотик авиламицин	душица	гвоздика	корица
Среднесуточный прирост, г	398	437	407	392	407
Потребление корма, г/сут	596	636	614	602	625
Конверсия корма, кг/кг	1,50	1.46	1.51	1.54	1.54

Таким образом, первичный механизм действия кормовых добавок, способствующих росту, по-видимому, является результатом стабилизации гигиены корма и благотворного воздействия на экосистему желудочно-кишечной микрофлоры путем контроля потенциальных патогенов. Это особенно относится к тем критическим фазам развития животных, на которых может присутствовать

более высокая восприимчивость к расстройствам пищеварения, например фаза отъема поросят, ранняя продолжительность жизни птицы или пополнение поголовья при откорме молодняка. В условиях интенсивных технологий животноводства фитобиотики нивелируют такие явления, как снижение иммунного и антиоксидантного статуса животных, обеспечивают повышение всех видов продуктивности примерно на 2-4 % в условиях отсутствия сильных стрессов (что значимо с таким же эффектом антибиотиков).

В целом имеющиеся данные указывают на то, что растительные кормовые добавки могут сочетаться с неантибиотическими стимуляторами роста, используемыми в животноводстве, такими как пробиотики и пребиотики, и имеют потенциал для улучшения производственных показателей продуктивности.

Однако существующие фитобиотики, как и ранее антибиотики, перестают работать в условиях сильного стресса и не имеют прямого анаболического эффекта. Кроме того, возникают проблемы по их безопасности.

Регламент ЕС по использованию фитобиотиков вместо антибиотиков. Официальный Регламент применения фитобиотиков в кормах опубликован еще в 2003 году, с последующими тремя поправками в 2005 и 2009 годах (Регламент ЕС, 2003). Действие документа не распространяется на: (а) технологические добавки; (б) ветеринарные лекарственные препараты, за исключением кокцидиостатов и гистомоноостатов, применяемых в составе кормовых добавок.

Даны следующие определения: «Противомикробные средства» – означает вещества, произведенные синтетическим или естественным образом, предназначенные для борьбы или замедления роста микроорганизмов, в том числе бактерий, вирусов или грибов, или паразитов, в частности, протозоа (кокцидиостаты и гистомоноостаты). «Антибиотик» – противомикробное средство, произведенное или производное от микроорганизма, который уничтожает или замедляет рост других микроорганизмов. «Зоотехнические добавки» – любая добавка, используемая для оказания благоприятного эффекта на продуктивность здоровых животных.

Антибиотики – не разрешаются в качестве кормовых добавок (кроме кокцидиостатов и гистомоноостатов) после 31 декабря 2005 года. Контроль их содержания в продуктах животноводства отслеживается методами высокоэффективной хроматографии (Samanidou and Evaggelopoulou, 2008).

Фитодобавки должны оцениваться с точки зрения их безопасности в соответствии с процедурой. По механизму действия фитодобавки могут быть отнесены к разным категориям, и включать по смыслу в себя различные функциональные группы (как единично, так и комплексно без ограничений на функциональность).

Категория «Зоотехнические добавки»:

а) усилители усвояемости – вещества, которые при кормлении ими животных увеличивают усвояемость диеты благодаря воздействию на целевые кормовые материалы;

б) стабилизаторы кишечной флоры – микроорганизмы или другие вещества с четкой химической структурой, которые при кормлении ими животных оказывают положительное воздействие на кишечную флору;

в) вещества, оказывающие положительное воздействие на окружающую среду;

г) другие зоотехнические добавки.

Категория «Вкусовые добавки»:

а) красители: (i) вещества, делающие ярче или восстанавливающие цвет кормопродуктов; (ii) вещества, которые при кормлении ими животных усиливают цвет продуктов питания животного происхождения; (iii) вещества, оказывающие благоприятное воздействие на цвет декоративных рыб или птиц;

б) ароматизирующие соединения – вещества, включение которых в кормопродукты увеличивает запах или вкусовые качества кормов.

Категория «Питательные добавки»:

а) витамины, провитамины и вещества с четкой химической структурой, имеющей аналогичное воздействие;

б) соединения микроэлементов;

в) аминокислоты, соли аминокислот и их аналоги;

г) мочевины и ее производные.

Группа «Технологические добавки»:

а) консерванты – вещества или, в случае необходимости, микроорганизмы, защищающие корма от порчи, вызываемой микроорганизмами или их метаболитами;

б) антиоксиданты – вещества, продлевающие срок хранения кормопродуктов и кормовых материалов, защищая их от порчи, вызванной окислением;

Кормовая добавка должна оказывать благоприятное воздействие:

а) на характеристики корма;

б) на характеристики животных продуктов;

в) на цвет декоративных рыб и птиц;

г) удовлетворять потребностям животных в корме;

д) на последствия животной продукции с точки зрения окружающей среды;

е) на животную продукцию, на рентабельность или благополучие животных, в частности, на желудочно-кишечную флору или перевариваемость кормопродуктов;

ж) оказывать коксидиостатическое или гистомоноостатическое воздействие (против паразитов).

Кормовая добавка не должна: оказывать неблагоприятное воздействие на здоровье животного, здоровье человека или окружающую среду; причинять вред потребителю посредством приуменьшения отличительных особенностей животных продуктов или вводить потребителя в заблуждение относительно отличительных особенностей животных продуктов.

1.4. Ограничения и недостатки при использовании фитогенных средств

Фитогенные кормовые добавки – это продукты растительного происхождения с БАВ, используемые в кормлении животных для улучшения продуктивности сельскохозяйственных животных. Использование их в значительной степени обусловлено запретом на большинство антибиотиков в кормах из-за возникновения устойчивости у патогенной микробиоты – частичный запрет в Европейском Союзе с 1999 года и полный с 2006 года, в США и ряде других стран с 2017 года, и продолжающиеся обсуждения по ограничению их использования в России и странах Таможенного союза (Windisch et al., 2008; Feed Additives, 2020).

Возможные механизмы действия травы на животных для стимулирования роста включают – изменения в кишечной микробиоте; повышенная перевариваемость и всасывание питательных веществ; повышенное усвоение азота; морфологические и гистологические изменения желудочно-кишечного тракта и антиоксидантная активность; косвенное улучшение иммунного ответа.

Ограничения и недостатки заключаются в следующем.

Мало экспериментальных данных в условиях реального производства. В большинстве случаев сообщается про высокие показатели эффективности в условиях пробирочной культуры *in vitro*, но соответствующие экспериментальные данные в условиях практического животноводства (*in vivo*) ограничены (Feed Additives, 2020). Несмотря на ряд преимуществ клеточных анализов *in vitro*, эти испытания обладают серьезными ограничениями. Наиболее важно то, что системы клеточных культур могут дать только первое представление, поскольку они никогда полностью не моделируют сложную физиологию, присутствующую в интактном живом организме. Одностороннее использование пробирочных испытаний в ходе токсикологической оценки может привести к избыточной или недооценке токсикологических свойств. Поэтому существует необходимость окончательной оценки на живых системах, в условиях *in vivo*.

Фитогенные кормовые добавки на практике не всегда улучшают вкусовые качества кормов и производственные показатели. Часто получается зависимое от дозы снижение вкусовых качеств у свиней, получавших эфирные масла фенхеля и тмина, а также трав тимьяна и орегано. Еще одно заявление, которое часто делают в отношении фитогенных кормовых добавок – это стимуляция

иммунных функций; однако конкретные экспериментальные проверки на сельскохозяйственных животных с однокамерным желудком весьма ограничены. Например, использование *Echinacea purpurea* в кормлении свиней выявило усиление иммунной стимуляции после вакцинации, но это значительно снизило потребление корма у бройлеров и несушек (Windisch et al., 2008).

Стимулирующий эффект эфирных масел (коэффициент конверсии корма, суточная прибавка веса) не так очевиден, поскольку большое количество публикаций ориентированы на коммерческий продукт, и где отсутствуют данные об исходном материале. Указывается на сокращение добровольного потребления корма поросятами за счет увеличения количества фенхеля, тимьяна и душицы соответственно. В рамках рандомизированного исследования на приемлемость их в качестве кормовых добавок для свиней значительное предпочтение было отдано стандартному корму без трав. В экспериментах животные могли свободно выбирать между стандартным кормом без трав, а также двумя концентрациями отдельных трав (приблизительно 0,12 и 1,2 % соответственно) или же смесями обеих трав (0,06 и 0,6 % каждой травы соответственно) (Franz et al., 2010).

Слабый анаболический эффект. В целом фитобиотики являются равноценной заменой антибиоткам. Фенольные соединения (флавоноиды и терпеноиды эфирных масел) являются основными биологически активными компонентами фитобиотиков. Наибольший интерес в Европе вызвало использование растений из семейства губоцветных *Labiatae*, среди которых наиболее популярными представителями являются тимьян, орегано (душица) и шалфей (Windisch et al., 2008).

Однако классические фитобиотики на основе полифенолов в качестве главных действующих веществ перестают работать в условиях стресса и не имеют прямого анаболического эффекта. Принято считать, что при использовании в рационах антибиотиков, стимулирующих рост, эффективность использования корма может быть повышена в среднем на 2-5 % (Jin et al., 2020). Эффект стимулирования фитобиотиками среднесуточного прироста животных ограничен теми же самыми 2-4 %.

Прямой анаболический эффект от применения фитобиотиков не наблюдается (масса тела в экспериментах значимо не превышает вариант контроля). Эффект среднесуточного прироста не постоянен, и зачастую, наблюдается обратный эффект. Негативные показатели обычно проявляются в условиях влияния сильнодействующих стрессовых ситуаций (Feed Additives, 2020).

Ограничения в условиях стресса. Неэффективными или слабоэффективными являются компоненты существующих фитобиотиков при температурном стрессе. У кур-несушек, выращенных в условиях низких температур (6-8 °C) и получавших комбинацию эфирного масла перечной мяты и тимьяна,

улучшились продуктивность (увеличение яйценоскости и массы яйца и снижение FCR) и качество яйца по сравнению с контрольными животными (Harrington et al., 2020). И наоборот, куры при умеренном тепловом стрессе (24 °C), получавшие смесь эфирных масел из орегано, лавра, шалфея, семян фенхеля, мирта и кожуры цитрусовых, не показали улучшения производственных показателей или качества яиц. Точно также включение эфирного масла фенхеля в рацион кур-несушек, находящихся в условиях высокого теплового стресса (34 °C), не повлияло на параметры продуктивности по сравнению с курами, содержащимися при температуре 24 °C.

Изменчивость и непостоянство состава. Дополнительные сложности возникают из-за того, что фитогенные кормовые добавки могут широко варьироваться в зависимости от ботанического происхождения, обработки и состава, поэтому:

1. Сложны для количественной оценки и стандартизации ввиду непостоянного и неидентифицированного ботанического и химического состава.
2. Местоположение, тип почвы, погодные условия, высота над уровнем моря, сезон выращивания растения, технология сбора и условия хранения могут влиять на химический состав наиболее важных компонентов растений.
3. Условия окружающей среды, время сбора урожая, метод и продолжительность консервации и хранения, способ экстракции растений, а также возможные синергические или антагонистические эффекты, примеси антипитательных веществ или микробное загрязнение являются факторами, которые могут существенно повлиять на эффективность фитогенных кормовых добавок.

1.5. Токсичность и безопасность

Все кормовые добавки, включая ароматические травы и эфирные масла, должны соответствовать правилам безопасности. Помимо эффективности, применение фитогенных кормовых добавок в животноводстве также должно быть безопасным для животного, пользователя, потребителя продукта животного происхождения и окружающей среды (Регламент ЕС, 2003). Что касается животных, подвергшихся воздействию в случае случайной передозировки, как правило, нельзя исключить неблагоприятное воздействие на здоровье. Для пользователя (например, производителя кормов, фермера, рабочего) обращение с чистыми составами таких кормовых добавок обычно требует защитных мер, поскольку они потенциально раздражают и могут вызвать аллергический контактный дерматит.

Уровень применения ароматических видов растений, необходимый для стимуляции положительного влияния при окислительном стрессе на продуктивность кур-несушек, очень высок и достигает критических значений безопасности: орегано (сухая трава) – 1 %; эфирное масло орегано – 100 мг/кг;

розмарин (сухая трава) – 1 %; порошок розмарина – 0,90 %; тимьян (сухая трава) – 1 %; порошок тимьяна – 0,90 %; куркума (сухая трава) – 1 %; фенхель (семена) – 20 г/кг, шалфей (листья сухие) – 2,50 % (Harrington et al., 2020). Однако такие высокие концентрации уже представляют опасность из-за токсичности основных компонентов действующих веществ эфирных масел, которая проявляется в виде раздражения слизистой оболочки кишечника и снижения репродуктивной функции (Lanzerstorfer et al., 2021).

Для доступных на рынке фитодобавок часто отсутствуют подробные данные о химическом составе главных действующих веществ. Эта недостающая информация затрудняет токсикологические прогнозы, поскольку некоторые компоненты эфирных масел могут быть токсичными даже в относительно небольших количествах и проявляться в виде расстройства дыхания, раздражения слизистых оболочек, острой токсичности, репродуктивной токсичности и токсичности отдельных органов, вследствие биоаккумуляции в их тканях определенных веществ.

Токсичность эфирных масел. В 2021 году опубликованы результаты детального исследования воздействия широко используемых эфирных масел розмарина, цитрусовых и эвкалипта на острую токсичность, влияние на репродуктивную функцию, развитие, а также на раздражение слизистой оболочки. Работа проведена Австрийским центром по качеству и безопасности кормов и пищевых продуктов *in vitro* (клеточные культуры) и *in vivo* (тесты на модельных организмах – нематоде *Caenorhabditis elegans*, курином яйце) (Lanzerstorfer et al., 2021).

В целом, все исследуемые объекты по результатам культивирования клеток *in vitro* показали зависимое от концентрации снижение жизнеспособности клеток со средними значениями полуметальной дозы ЛД₅₀ в диапазоне от 0,08 до 0,17 %. Значения ЛД₅₀ находились в десятикратном диапазоне от 0,03 % (клетки, обработанные розмариновым маслом) до 0,17 % (эвкалиптовое масло) и до 0,29 % (цитрусовое масло). Аналогичные результаты были получены для модели *C. elegans* со средним значением ЛД₅₀ 0,42 %. У нематод дикого типа чувствительность по ЛД₅₀ оказалась при концентрациях в десять раз ниже. Анализ экспрессии генов выявил значительную активацию генов ксенобиотического и окислительного стресса, таких как CYP-14A3, GST-4, GPX-6, SOD-3.

Таким образом, эфирные масла некоторых растений могут проявлять серьезные токсические свойства уже при низких концентрациях. Поэтому для каждого вещества отдельно и предполагаемого применения в смеси рекомендуется провести подробную токсикологическую оценку.

Токсичность сапонинов и алкалоидов. Растения с сапонинами и алкалоидами используются для модуляции иммунных реакций в составе фитобиотиков и при передозировке могут быть проблемы со здоровьем, среди них: люцерна посевная (*Medicago sativa*), эхинацея пурпурная (*Echinacea purpurea*), юкка (*Yucca spp.*),

солодка голая (*Glycyrrhiza glabra*). Сапонины – вещества гликозидной природы, которые при гидролизе распадаются на углеводную часть и агликон, называемой сапогенином. Сапонины хорошо растворяются в воде и при взбалтывании образуют устойчивую пену, напоминающую мыло. При попадании в кровь сапонины вызывают гемолитическое отравление.

В 5-томном обзоре США по токсичным растениям указывается, что эхинацея (*Echinacea angustifolia* и другие виды), люцерна (*Medicago sativa*) могут привести к почечной недостаточности и почечному ацидозу. Эхинацея может также вызывать аллергические реакции, сыпь или усугублять астму (Brown, 2017a; Brown, 2017b). Солодка голая (*G. glabra*) – чрезмерное количество или длительное употребление солодки может вызвать высокое кровяное давление или низкий уровень калия, что связано с нерегулярным сердцебиением и/или мышечной слабостью. Солодка может усугубить последствия застойной сердечной недостаточности, цирроза печени или почечной недостаточности. Солодка содержит глицирризиновую кислоту, тритерпеновые сапонины, гидроксикумарины и может вызывать опасные для жизни сердечные аритмии из-за возникновения гипокалиемии (подобно алоэ и ягодам крушины), а также отек легких, электролитные и почечные аномалии (Brown, 2018a). Гинкго двулопастное (*G. biloba*) – имеет канцерогенную активность, экстракт листьев может вызвать рак печени, аденому щитовидной железы и лейкемию (Brown, 2018b).

В последнее время из-за слабой эффективности фитобиотиков в условиях стрессовых ситуаций в исследования начали привлекать растения, содержащие сильнодействующие вещества, например изохинолиновые алкалоиды. Результаты показали, что они могут регулировать стрессовую реакцию и уменьшать выделение бактерий, которые потенциально могут загрязнять тушки и повышать риск безопасности пищевых продуктов. Результаты такого рода исследований были получены на свиноматках (стресс опороса) и поросятах (стресс отъема) (Artuso-Ponte et al., 2020).

Это самая большая группа среди алкалоидов. В настоящее время известно около 2500 изохинолиновых алкалоидов, которые в основном образуются растениями семейств маковые (*Papaveraceae*), барбарисовые (*Berberidaceae*), лютиковые (*Ranunculaceae*), луносемянниковые из подрода лютиковых (*Menispermaceae*), дымянковые (*Fumariaceae*). Среди них маклея сердцевидная (*M. cordata*), содержит изохинолиновые алкалоиды 2-го класса опасности. Эти алкалоиды обладают седативными, психотропными, обезболивающими свойствами и проявляют противомикробное и противовоспалительное действие. Однако алкалоиды изохинолинового ряда и растения, их содержащие (любые части), отнесены к токсичным веществам естественного происхождения Европейским агентством по безопасности пищевых продуктов, так как могут представлять серьезную опасность для здоровья человека и животных (Compendium, 2012).

Литература к главе I

Багно О. А., Прохоров О. Н., Шевченко С. А., Шевченко А.Н., Дядичкина Т. В. Фитобиотики в кормлении сельскохозяйственных животных (обзор) // Сельскохозяйственная биология. 2018. Т. 53. № 4. С. 687-697.

Борьба с устойчивостью к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов в Европе // Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро (Копенгаген, Дания). 2011. 106 с.

Ивашов В. И., Сницарь А. И., Чернуха И. М. М. Биотехнология и оценка качества животных кормов. М.: Агропромиздат, 1991. 192 с.

Кормовые добавки: Справочник (Венедиктов А. М., Дуборезова Т. А., Симонов Г. А., Козловский С.Б.). М.: Агропромиздат, 1992. 192 с.

Регламент Европейского Парламента и Совета (ЕС) № 1831/2003 от 22 сентября 2003 г. (с изменениями от 2005-2009 гг), о добавках, применяемых в кормлении животных // Официальный Журнал Европейского Союза (ОЖ), 2003. № L 268/58. С. 1-30.

Рой Дж.Х.Б. Выращивание телят (пер с англ.). М.: Колос, 1982. 470 с.

Соляник С.В., Соляник В.В. Мониторинг статистической отчётности работы свиного комплекса и методика расчёта уровня падежа животных на предприятии // Зоотехническая наука Беларуси. 2017. Т. 52. № 2. С. 184-198.

Яшин Я.И., Рыжнев В.Ю., Яшин А.Я., Черноусова Н.И. Природные антиоксиданты. Содержание в пищевых продуктах и их влияние на здоровье и старение человека. М.: ТрансЛит, 2009. 212 с.

Artuso-Ponte V., Pastor A., Andratsch M. The effects of plant extracts on the immune system of livestock: The isoquinoline alkaloids model // Feed Additives, Academic Press, 2020. P. 295-310.

Bravo L. Polyphenols: Chemistry, Dietary Sources, Metabolism, and Nutritional Significance // Nutrition Reviews. 1998. V. 56. № 11. P. 317-333.

Brown A. C. An overview of herb and dietary supplement efficacy, safety, and government regulation in the United States with suggested improvements. Part 1 of 5 series // Food and Chemical Toxicology, 2017a. V. 107 (Pt A). P. 449-471.

Brown A. C. Kidney toxicity related to herb and dietary supplements: online table of medical case reports. Part 3 of 5 series // Food and Chemical Toxicology, 2017b. V. 107 (Pt A). P. 502-519.

Brown A. C. Heart toxicity related to herb and dietary supplements: Online Table of Case Reports. Part 4 of 5 // Journal of Dietary Supplements, 2018a. V. 15. № 4. P. 516-555.

Brown A. C. Cancer Related to Herbs and Dietary Supplements: Online Table of Case Reports. Part 5 of 5 // Journal of Dietary Supplements, 2018b. V. 15. № 4. P. 556-581.

Čabarkapa I., Puvača N., Popović S., Čolović D., Kostadinović L., Tatham E.K., Lević J. Aromatic plants and their extracts pharmacokinetics and in vitro/in vivo mechanisms of action // Feed Additives. Academic Press, 2020. P. 75-88.

Caroprese M., Ciliberti M.G., Albenzio M. Application of aromatic plants and their extracts in dairy animals // Feed Additives, Academic Press. 2020. P. 261-277.

Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements // EFSA Journal, 2012. V. 10. № 5:2663. 60 p.

Feed Additives. Editors: Florou-Paneri P., Christaki E., Giannenas I. Academic Press (Book). London, 2020. 368 p.

Franz C., Baser K.H.C., Windisch W. Essential oils and aromatic plants in animal feeding – a European perspective. A review // *Flavour and Fragrance Journal*, 2010. V. 25. № 5. P. 327-340.

Harrington D., Hall H., Wilde D., Wakeman W. Application of aromatic plants and their extracts in the diets of laying hens // *Feed Additives*, Academic Press. 2020. P. 187-203.

Hashemi S.R., Davoodi H. Herbal plants and their derivatives as growth and health promoters in animal nutrition // *Veterinary Research Communications*. 2011. V. 35. P. 169-180.

Jin L-Z., Dersjant-Li Y., Giannenas I. Application of aromatic plants and their extracts in diets of broiler chickens // *Feed Additives*, Academic Press. 2020. P. 159-185.

Kiczorowska B., Samolińska W., Al-Yasiry A.R.M., Kiczorowski P., Winiarska-Mieczan A. The natural feed additives as immunostimulants in monogastric animal nutrition – a review // *Annals of Animal Science*. 2017. V. 17. № 3. P. 605-625.

Kumar M., Kumar K., Roy D., Kushwaha R., Vaiswani S. Application of Herbal Feed Additives in Animal Nutrition - A Review // *International Journal of Livestock Research*. 2014, Vol 4. № 9. P. 1-8.

Lanzerstorfer P., Sandner G., Pitsch J., Pitsch J., Mascher B., Aumiller T., Weghuber J. Acute, reproductive, and developmental toxicity of essential oils assessed with alternative in vitro and in vivo systems // *Archives of Toxicology*, 2021. N 95. P. 673-691.

Pandey A.K., Kumar P., Saxena M.J., Maurya P. Distribution of aromatic plants in the world and their properties // *Feed Additives*, Academic Press, 2020. P. 89-114.

Samanidou V.F., Evaggelopoulou E.N. Chromatographic analysis of banned antibacterial growth promoters in animal feed // *Journal of Separation Science*, 2008. V. 31. № 11. P. 2091-112.

Skiba G., Raj S., Sobol M., Kowalczyk P., Grela E.R. Role of polyphenols in the metabolism of the skeletal system in humans and animals – a review // *Annals of Animal Science*, 2021, vol. 0, no. 0, 2021, 36 p.

Tsiplakou E., Pitino R., Manuelian C.L., Simoni M., Mitsiopoulou C., De Marchi M., Righi F. Plant Feed Additives as Natural Alternatives to the Use of Synthetic Antioxidant Vitamins in Livestock Animal Products Yield, Quality, and Oxidative Status: A Review // *Antioxidants (Basel)*, 2021. V. 10. № 5. P. 1-12.

Windisch W., Schedle K., Plitzner C., Kroismayr A. Use of phytogenic products as feed additives for swine and poultry // *American Society of Animal Science*, 2008; Vol. 86 (14 Suppl). P. 140-148.

Yasmin A.R., Chia S.L., Looi Q.H., Omar A.R., Noordin M.M., Ideris A. Herbal extracts as antiviral agents // *Feed Additives*, Academic Press. 2020. P. 115-132.

ГЛАВА 2

ФИТОЭКДИСТЕРОИДЫ И ИХ ПОТЕНЦИАЛ В КАЧЕСТВЕ ФИТОГЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ

2.1. Экдистероиды и основные их свойства

Фитобиотики, основанные на травах и экстрагированные из них растительные соединения содержат большое количество биоактивных ингредиентов и представляют собой одну из наиболее успешных категорий кормовых добавок в качестве альтернативы кормовым антибиотикам. В последние 15 лет произошло расширение их номенклатуры из-за ограничений по антибиотикам, запрета анаболических средств и транквилизаторов. Они позволили заменить антибиотики фитогенными средствами с той же эффективностью.

Для производства фитобиотиков используются ресурсы местной флоры; в странах Европы обычно это происходит с привлечением эфиромасличных и пряно-ароматических (содержащих флавоноиды и терпеноиды в качестве действующих веществ), а также лекарственных растений (прежде всего, содержащих сапонины и изохинолиновые алкалоиды). Специфические виды растений, используемых в России как фитогеники: хвойная мука (пихта, ель, сосна), топинамбур, свекла, морковь, тыква, люцерна, облепиха (Багно и др., 2018).

Большинство видов из российского списка применялось в качестве кормовых добавок еще в 1980-1990-е годы – витаминно-травяная мука из люцерны, хвойная мука, топинамбур, свекла и морковь, различные жомы и жмыхи (из облепихи, фруктово-ягодных, пряно-ароматических и эфиромасличных растений в виде отходов консервной и иной перерабатывающей промышленности).

Из недостатков существующих фитобиотиков – фитогеники слабо влияют на рост, продуктивность и иммунитет животных (эффект в пределах 2-4 %), не имеют прямого анаболического эффекта и не действуют при сильном стрессе, а при сочетании негативных факторов получается минусовый эффект.

Другие ограничения – состав фитобиотиков варьируется в широких пределах в зависимости от вида растений, места произрастания и условий сбора урожая, технологии производства (методы экстракции), условий и времени хранения (свет, температура, влажность, доступ кислорода). Стандартизации фитобиотиков по действующим веществам нет, а при попытках это провести выявляется цитотоксичность в очень малых дозировках этих веществ. К примеру, в настоящее время около 3000 различных ингредиентов известны в составе фитобиотиков, в основном состоящих из сложной смеси различных летучих и нелетучих соединений, таких как терпены, фенолы, спирты, кислоты, сложные эфиры, эпоксиды, альдегиды, кетоны, амины и сульфиды. Между тем, состав компонентов варьируется, и некоторые могут быть токсичными для людей

и животных в небольших количествах. Несмотря на необходимость, нет строгих испытаний с точки зрения оценки безопасности.

Поэтому за последние два десятилетия парадигма изменилась: из-за слабой эффективности фитобиотиков в условиях сильного стресса в исследованиях начали привлекать растения, содержащие сильнодействующие вещества. Однако изохинолиновые алкалоиды и сапонины, и их производные отнесены к токсичным веществам естественного происхождения, так как могут представлять опасность для здоровья человека и животных.

Незначительные масштабы использования фитобиотиков в российском животноводстве обусловлены неразвитостью рынка отечественных фитобиотиков, дороговизной импортных фитогеников и отсутствием запрета на кормовые антибиотики в России (Багно и др., 2018), а также неразвитостью передовых научных исследований по привлечению новых интродукционных видов из флоры России в качестве анаболических и антистрессовых компонентов.

Между тем, в России имеются свои уникальные растительные источники, отсутствующие за рубежом и содержащие в качестве биологически активных компонентов экдистероиды. Именно недостатки в теории и практике использования существующих фитобиотиков позволяют обратить наше внимание на экдистероидсодержащие кормовые добавки, обосновать данную монографию теоретически и практически как очередной новый шаг в изучении и применении в ветеринарии.

Отличительные положительные свойства фитоэкдистероидов (ФЭС) и основного их биологически активного представителя экдистерона (20-гидрокси-экдизона), недоступные в применяющихся до сих пор фитобиотиках (Тимофеев, 2006а; Ивановский и др., 2020; Dinan et al., 2021a):

- ✓ ФЭС-препараты и добавки с ними снимают сильный стресс – чего не могут делать обычные фитобиотики.
- ✓ ФЭС имеют прямой анаболический эффект влияния за счет взаимодействия с рецепторами эстрогенов.
- ✓ ФЭС оказывают плеiotропный (множественный) эффект действия за счет влияния на важные гены.
- ✓ Их применение в животноводстве не вызывает опасений, так как они относятся к безопасным веществам.

Возможно сочетание различных водорастворимых источников ФЭС-субстанций с другими фитогениками, носителями повышенных количеств эфирных масел, полифенолов и флавоноидов, доказавших свои свойства в качестве противомикробных агентов – с целью улучшения биодоступности и пролонгации действия экдистерона, исключив их разрушение бактериальной флорой желудочно-кишечного тракта с-х животных.

2.2. Общие сведения об экдистероидах

Экдистероиды составляют самое распространенное и многочисленное семейство стероидных соединений в биосфере; они участвуют в жизнедеятельности практически всех классов организмов, выполняя множественные функции. Присутствие экдистероидов характерно как для растительного, так и животного мира. Ни одним из видов млекопитающих экдистероиды не синтезируются, в организм человека и других теплокровных они поступают от растений, где осуществляется их биосинтез, вместе с растительной пищей.

Экдистероиды были впервые открыты и изолированы от насекомых в сверхмалых количествах ($10^{-8} \dots 10^{-9}$ М) немецкими учеными в 1954 году (Butenandt and Karlson, 1954), а затем идентифицирована их химическая структура из куколок тутового шелкопряда *Bombyx mori* (Hocks and Wiechert, 1966). В растениях они открыты в 1965 году и с тех пор ведется скрининг их присутствия в мировой флоре и биологическая активность. Обычное их содержание составляет очень малую величину – менее 0,00001 %; примерно у 4-5 % растений – сотые и тысячные доли от сухого веса; лишь у незначительного числа видов мировой флоры концентрация может достигать в некоторых частях 0,5-1,5-3,0 % ($10^{-2} \dots 10^{-3}$ М) в расчете на сухую биомассу (Лафон, 1998).

Наиболее массово они обнаружены в папоротниках, голосеменных и высших цветковых растениях, членистоногих (насекомые и ракообразные), в некоторых одноклеточных, древних группах кишечнополостных (медузы, полипы, кораллы), а также в моллюсках, кольчатых и плоских червях (цестодах и трематодах), нематодах.

В 1992 году (через 37 лет исследований) были известны данные о 170 природных экдистероидах; на 1996 год установлены 262, на 2000 год – 312 соединений. На март 2022 года уже известно о 539 веществах, обладающих общим структурным строением (рис. 1). Подробные данные об их индивидуальных свойствах представлены в справочнике «Ecdybase» и открыты для свободного доступа по URL-адресу: <http://www.ecdybase.org>. Онлайн-справочник содержит биологические, химические, структурные, спектроскопические (УФ, ИК, МС, ЯМР) и хроматографические данные, а также соответствующие ссылки на природные источники выделения.

Исходя из происхождения и источников получения, их можно подразделять на фито-, зоо- и микозэкдистероиды (т. е. растения, насекомые с ракообразными и нематодами, грибы) (Тимофеев, 2006а). Зооэкдистероиды (экдизоны) содержатся в членистоногих следовых количествах (в качестве гормонов насекомых) и не могут рассматриваться в качестве потенциальных источников промышленного использования. Микозэкдистероиды очень редко встречаются и представляют только научный интерес с точки зрения химического строения и путей биосинтеза (Das et al., 2021).

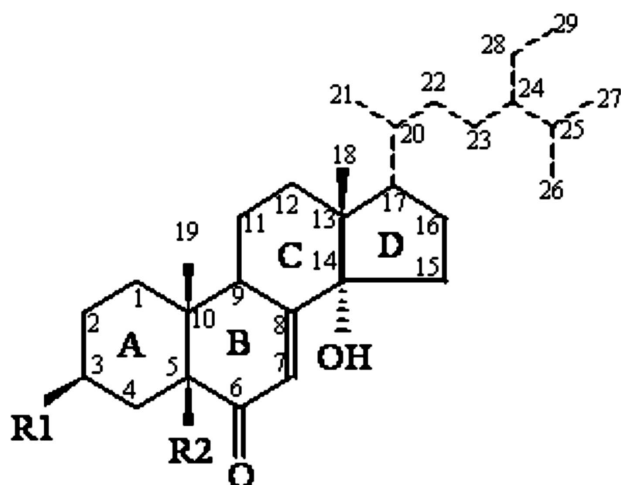


Рис. 1. Общее структурное строение экдистероидов (Лафон, 1998)

Первичный химический синтез экдистероидов в искусственных условиях не осуществляется, как правило, из более активных природных соединений методом химической трансформации могут быть получены малоактивные продукты вторичного значения. Аналогичные проблемы возникают при использовании методов биотехнологии – биосинтез в условиях культуры тканей, клеток или модифицированных корней сопровождается накоплением неидентифицированных или неактивных соединений; через несколько циклов репродукции штаммы теряют способность к синтезу.

Практическое значение, исходя из биологической активности и доступности, имеют фитоэкдистероиды (ФЭС); они содержатся практически во всех растительных объектах, но различия в уровнях концентрации достигают огромных величин – 8-9 порядков (Тимофеев, 2003). Присутствие повышенных их количеств характерно наряду с отдельными родами цветковых растений для таких древних организмов, как папоротники, грибы, мхи, водоросли, голосеменные растения (Балтаев, 2000). Фитоэкдистероиды обнаружены в таксонах растений, как близко, так и далеко отстоящих в филогенетическом плане друг от друга. В отделе покрытосеменных высших растений (*Magnoliophyta* или *Angiospermae*) экдистероиды идентифицированы во всех 10 подклассах, 40 порядках и более 80 семействах разного уровня эволюционной продвинутости (Володин и Чадин, 2003).

За последние 20 лет, в период с 1999 по 2019 год, открыты 212 новых фитоэкдистероида из 17 семейств растений, в том числе зарегистрировано 50 новых ФЭС из семейства сложноцветных *Asteraceae*, что составляет 24 %. Все новые 50 ФЭС из родов *Rhaponticum* (2 вида) и *Serratula* (5 видов) (Das et al., 2021).

В чистом виде в природе экдистероиды никогда не встречаются, у растений после биосинтеза в корнях или листьях они перераспределяются с водным потоком ассимилятов через флоэму от взрослых органов к молодым и развивающимся органам и тканям (апикальные части, почки, семена). Присутствие широкого

спектра экистероидных молекул в растениях сопровождается конъюгацией их с другими, хорошо растворимыми в воде продуктами вторичного обмена веществ: неорганическими (сульфаты, фосфаты) и органическими кислотами (ацетаты, бензоаты, циннаматы), сахарами (глюкозиды, галактозиды, ксилозиды) и т. д. Присутствуют также отклонения от стандартных структур в форме стерео-изомеров, дополнительных двойных связей, псевдо-молекулярных отрицательных ионов, окси-групп и гидроксильных группировок в различных положениях стероидного ядра и боковых цепях. В результате ферментативных преобразований образуются цис- и трансизомеры сочленений колец А и В, эпимеры и т. д. (Лафон, 1998; Балтаев, 2000).

Предполагается, что множество перестановок среди этих различных функциональных групп могут привести к тысячам различных аналогов экистероидов, смеси и соотношения которых способны предопределять уникальную биологическую активность неочищенных экстрактов. Фармакологически активная доза экистероидсодержащих препаратов из различных источников, достаточная для проявления физиологического эффекта, будет зависеть, кроме как от индивидуальных характеристик основного экистероида, также и от множества других кофакторов.

Комплексная активность экистероидной субстанции каждого растения будет зависеть от синергического, антагонистического или конкурирующего друг с другом действия отдельных соединений, набор которых индивидуален для конкретного вида-носителя. Состав минорных экистероидов видоспецифичен, что является одной из причин неоднозначного проявления биологической активности таких составов на млекопитающих.

За последние два десятилетия началось коммерческое использование трех важнейших фитоэкистероидов – понастерона (*ponasterone*), муристерона (*muri-sterone*) и экистерона (*ecdysterone*). Наиболее важным по доступности для практического применения среди них является экистерон; понастерон и муристерон редки, малодоступны, неустойчивы в комплексе с их рецепторами и используются только в научных исследованиях.

Экистерон – вещество стероидной структуры, играющее важную роль для роста, размножения и иммунитета всех классов живых существ. Химическая формула $C_{27}H_{44}O_7$; $M = 480$. Синонимы: 20-hydroxyecdysone, ecdysterone, beta-ecdysone, crustecdysone, commisterone, polypodine A, 20-ОН ecdysone, 20Е. Биологическая роль экистерона: сигнальная молекула, молекулярный мессенджер, мембранный стабилизатор, энергетический ресурс, анаболический агент, витамин D1.

Технические характеристики экистерона (97 % чистоты в качестве фарм-препарата): визуально – белый порошок; безводная кристаллическая форма

XRPD (при аналитическом методе X-ray Powder Diffraction). Растворимость очищенного продукта в этаноле (40-70 % EtOH) и лекарственном носителе (биполярном диметилсульфоксиде DMSO) – хорошая (6-7 %), в воде – очень слабая. Содержание влаги – 0,5 %, сырой золы меньше 0,1 %; микрофлора отсутствует. Идентификация количественная, производится методом ВЭЖХ (HPLC). Стабильность: при 25-30 °С, относительной влажности 60-65 % через 1 год хранения – отсутствие примесей; при 40 °С и относительной влажности воздуха 75 % в течение 6 месяцев хранения – отсутствие примесей (Lafont et al., 2020).

Следует заметить, что после изоляции и очистки экдистерон становится плохо растворим в воде (0,19 %) и биодоступность его крайне низка (1 %) (Маматханов и др., 1980).

2.3. Механизм действия на организм

Экдистероиды могут влиять на функции жизнедеятельности практически всех классов организмов, но вопрос о роли их в живой природе до сих пор остается открытым. Доподлинно известно лишь то, что один из главных их представителей, физиологически активный экдистерон *20-hydroxyecdysone*, и некоторые другие (*makisterone C*, *25-deoxyecdysone*) являются истинными гормонами линьки для членистоногих (насекомых и ракообразных) в концентрациях $10^{-7} \dots 10^{-9}$ М и инициируют превращения, происходящие в эмбриогенезе и ходе развития личинки с метаморфозом до взрослого насекомого, где периодические линьки вызваны пиками экдистероидов в гемолимфе. Аналогичные физиологические действия экдистероидов предполагаются в отношении моллюсков, гельминтов и кольчатых червей (Тимофеев, 2006а).

Некоторые морские организмы (например, пикногониды и кораллы) секретируют весьма высокие уровни экдистероидов (10^{-3} М), которые интерпретируются исследователями как средство защиты от нападения хищников. Например, выброс экдистероидов *Pycnogonum litorale* против десятиногого ракообразного *Carcinus maenas* вызывает нарушение гормонального равновесия и отпугивание последнего (Томашко и Гуклер, 1996).

Что же касается человека и других млекопитающих, то при сочетании определенных условий экдистероиды могут обладать гормоно- или витаминоподобными действиями, но не являются при этом истинными эндогенными гормональными сущностями. В большинстве случаев они передаются от растений, где осуществляется их биосинтез, нижеследующим звеньям пищевой цепочки.

Фитоэкдистероиды проявляют широкий спектр фармакологических эффектов на млекопитающих. Будучи введенным в организм человека и теплокровных животных, экдистероиды распространяются в потоке крови по внутренним органам и вызывают быстродействующие, наступающие в течение нескольких

минут, а также длительные, продолжающиеся множество суток эффекты. Физиологические эффекты экидистероидов на организм человека и теплокровных животных весьма разнообразны. Исследования *in vivo* и *in vitro* выявили множественные положительные эффекты у млекопитающих: анаболические, гиполипидемические, антидиабетические, противовоспалительные, гепатопротекторные и т. д. (Dinan et al., 2021a). Они регулируют минеральный, углеводный, липидный и белковый обмен. Способность их к нормализации уровня сахара в крови может быть полезной при лечении сахарного диабета. Экидистероиды нормализуют также уровни холестерина, снимают воспаление печени, вызванное токсическим гепатитом; обладают способностью дублировать действие витамина D₃, проявляя антирахитичный эффект (Tóth et al., 2010; Slama, 2019).

Известно проявление ими антиоксидантных, противомикробных, противовоспалительных и ранозаживляющих свойств. Кроме того, они оказывают иммуно-модуляторное, адаптогенное, стресс-протекторное и ноотропное действие, а также противосудорожный эффект при спонтанной эпилепсии (Тимофеев, 2005a; Dinan et al., 2021a). Установлено стимулирование кроветворной функции (эритропоэз), усиление регенерации и возрастание концентрации эритроцитов и гемоглобина в крови при использовании *20-hydroxyecdysone*.

Наблюдается повышение активности элементов защитной системы крови – лимфоцитов и нейтрофилов, усиление функций фагоцитоза. Показано превентивное и терапевтическое действие фитоэкидистероидов при индуцируемой анемии и лейкопении, в лечении угрожающего прерывания беременности, нарушений в деятельности половой функции, а также климактерического синдрома, вызванного возрастными изменениями в регуляции репродуктивного цикла. Подробный обзор физиологических эффектов экидистероидов на животных приведен в работах ведущих мировых ученых в данной области знания при Сорбоннском университете Франции (Lafont and Dinan, 2003; Dinan et al., 2021a).

2.4. Фармакотерапевтическое использование

Доступным для широкого практического применения является фитоэкидистероид экидистерон – обычно он синтезируется растениями в наибольшем количестве (так называемый мажорный компонент) и проявляет высокую биологическую активность; другие экидистероиды минорные, абсолютное большинство из них слабоактивны или неактивны. У редких растений, к примеру у *Rhaponticum carthamoides*, в коктейле ФЭС имеются значительно более высокоактивные минорные соединения. Конечная же суммирующая активность экстракта зависит от соотношения высокоактивных ФЭС к минорным, поэтому у того или иного растительного источника экстракт имеет более выраженные те или иные свойства (Тимофеев, 2006a).

В основе фармакотерапевтического действия экдистеронсодержащих составов лежат эффекты стимуляции специфического и неспецифического иммунитета, усиления резистентности и повышения границ адаптации организма к различного рода инфекциям, физической и психической нагрузке, интоксикации, улучшения переносимости жары, холода, кислорода, недостатка солнечного света. Общетонизирующий эффект развивается постепенно и выражается в усилении стрессоустойчивости организма, активации метаболизма, гармонизации эндокринной и вегетативной регуляции, сопровождаясь усилением аппетита и секреции желез желудочно-кишечного тракта, повышением тонуса полых органов. Помимо этих эффектов, отмечается восстановление сниженного сосудистого тонуса, незначительное повышение артериального давления и улучшение ритмичности работы сердца, не ярко выраженный психостимулирующий эффект.

В официальной научной медицине экдистероидсодержащие натуральные составы (экстракты ФЭС-растений) используются при нарушениях работы сердечно-сосудистой, центральной нервной и репродуктивной систем, в качестве тонизирующих и стимулирующих средств при умственном и физическом утомлении, пониженной работоспособности, импотенции, ослаблении функций разных органов (Васильев и др., 2015; Shikov et al., 2021). Могут применяться для заживления ран и язв, лечения ожогов (Meybeck et al., 1997), улучшения половой функции, стимулирования либидо и устранения дискомфорта в сексуальной жизни (Мирзаев и Сыров, 1992; Kibrik and Reshetnyak, 1996). Субстанции с экдистероном обладают стимулирующим влиянием на физическую выносливость и способность предупреждать возникновение утомления. В спортивной и военной медицине препараты на их основе служат средствами для адаптации и повышения работоспособности здорового человека в условиях лимитирующих факторов, в т. ч. преодоления чрезвычайных физических и психических нагрузок (Сейфулла, 1999; Яковлев и др., 1990).

В наибольшей же степени на практике распространено профилактическое использование ФЭС-растений в качестве адаптогенных, анаболических, антидепрессивных, гемореологических, ноотропных и противоопухолевых средств (Пчеленко и др., 2002; Шаин и Терехин, 2002; Плотников и др., 2001):

1. Субстанция из серпухи венценосной (*Serratula coronata*) в суточной дозе 10 мг, состоящая из смеси трех экдистероидов: экдистерона (80 %), инокостерона (11 %), экдизона (5 %), оказывает положительное влияние на организм человека при длительно действующем стрессе. Смесь ФЭС активизировала естественные механизмы, препятствующие развитию негативных последствий стресс-факторов – уровень гормона кортизола в крови (выступающий индикатором влияния стресса как на психическую сферу, так и на эндокринные и вегетативные функции организма) снизился на 32-35 % (Ветошева и др., 2014).

2. Подробное исследование фармакологических свойств этой же ФЭС-субстанции, полученной из апикальных частей стеблей *S. coronata*, но выращенных в условиях Европейского Севера, выявило следующие закономерности (Пунегова, 2009):

- ✓ субстанция обладает выраженной адаптогенной активностью и активизирует анаболические процессы в организме нарастающей при его курсовом применении;

- ✓ субстанция в условиях стресса препятствует развитию гормонально-медиаторного дисбаланса, нормализуя активность симпатoadреналовой и кортикоадреналовой систем, а также системы гистамин/серотонин;

- ✓ стимулирует гуморальное и клеточное звено неспецифического иммунитета, увеличивая ферментативную активность сывороточного лизоцима в 7,3 раза и повышая фагоцитарный индекс в 1,6 раза;

- ✓ при хронической сердечной недостаточности достоверно снижает летальность животных в 1,7 раза, предупреждает развитие гипертрофии сердечной мышцы, улучшает показатели центральной гемодинамики;

- ✓ не оказывает отрицательного влияния на биохимические показатели крови и органов (уровень катехоламинов, 11-оксикортикостероидов, серотонина, гистамина и липидов) у интактных животных.

3. Японские исследователи обращают внимание на такие эффекты экидистероидсодержащих растений рода *Pfaffia* (сума или бразильский женьшень, у которых используется корнеплод) из сем. амарантовых (*Amaranthaceae*) (Nishimoto et. Al., 1988; Shibuya et al., 2001), как:

- ✓ тонизирующее;

- ✓ антидепрессантное при психологической неустойчивости, различных фобиях и возбужденных состояниях;

- ✓ иммунорезистентное при профилактике болезней, индуцированных агрессией бактерий, вирусов и грибов;

- ✓ снятие различных форм аллергических реакций, дерматитов, астматических состояний;

- ✓ облегчение аутоиммунных состояний (гемолитическая анемия; ревматоидный артрит, раковые опухоли);

- ✓ лечение язв и колитов;

- ✓ увеличение физической силы;

- ✓ возрастание сексуальной активности, улучшение репродуктивного потенциала;

- ✓ облегчение течения процесса синдрома менопаузы.

4. Специалисты в области спортивной фармакологии, основываясь на 20-летний опыт использования экидистероидсодержащих препаратов из левзеи

сафлоровидной *R. carthamoides* (используются корневища с корнями и листовые части) из сем. сложноцветных (*Compositae*), приводят следующие закономерности их действия (Сейфулла, 1999):

- ✓ тонизируют центральную нервную систему, улучшают процессы обучения, памяти, условнорефлекторную деятельность, синаптическую передачу импульсов в симпатических и парасимпатических волокнах периферической нервной системы;

- ✓ улучшают реологические свойства и микроциркуляцию крови в сосудах головного мозга и работающих мышц;

- ✓ нормализуют деятельность эндокринной системы организма;

- ✓ контролируют процесс образования и расхода энергии в исполнительных клетках (мышц, печени, почек, мозга и других органах);

- ✓ восстанавливают гуморальный и клеточный иммунитет, нарушенный в ходе тренировочного и соревновательного процесса;

- ✓ проявляют антиоксидантное действие, предотвращают гипоксию и токсические эффекты свободно-радикального окисления ненасыщенных жирных кислот, активизируемых при истощающей физической нагрузке;

- ✓ обладают анаболизующими эффектами, необходимость в которых возникает при интенсивной физической работе (тренировке) во избежание падения массы тела и деструкции белков у спортсменов;

- ✓ не обладают токсичностью и не являются допинговыми соединениями.

5. Сибирские ученые из ФГБУ «Научно-исследовательский институт фармакологии» СО РАМН в течение 15 лет (1998-2012) проводили фундаментальные научные исследования фармакотерапевтических свойств экидистерон содержащих растений из местной флоры. Исследовали фармакологическую активность экстрактов при различных патологических состояниях, характеризующихся синдромом повышенной вязкости крови (включая истощающую нагрузку и поражение токсикантами). Среди исследованных объектов наиболее выраженной гемореологической активностью обладали экстракты левзеи сафлоровидной *R. carthamoides* (синоним: *Leuzea carthamoides*) и серпухи венценосной *S. coronata* (Плотников и др., 1999; Плотников и др., 2001; Васильев и др., 2008; Васильев и др., 2011; Плотникова, 2012).

Особенности гемореологической активности экстрактов *R. carthamoides*

Цельный экстракт *R. carthamoides* в условиях модели «гипервязкости» крови достоверно снижал вязкость крови на 10-16 %, концентрацию фибриногена на 28 %, удлинял полупериод агрегации эритроцитов на 60-63 % и улучшал пластичность (деформируемость) красных клеток (эритроцитов) при скоростях

сдвига $90-890 \text{ с}^{-1}$ на 19-32 % в сравнении с контрольными значениями. Сухой экстракт в дозе 10 мг/кг при внутривенном введении отчетливо стимулировал восстановление кровообращения в тромбированных участках венной артерии, снижая протромбиновый индекс на 60-65 %, приводя к лизису экспериментальных тромбов.

Курсовое введение субстанции *R. carthamoides* вызывало статистически значимое снижение агрегации тромбоцитов на 25-43 % и уменьшение коагуляционного потенциала крови, что проявлялось в увеличении времени начала свертывания крови на 57-74 %, продолжительности процесса на 71-83 %, удлинении окончания процесса на 68-82 %. Максимальная скорость свертывания, инициированная тромбином, после преинкубации с исследуемым экстрактом снижалась в 2,0-2,3 раза.

Экстракт *R. carthamoides* проявил гипогликемическую активность, более чем на 30 % снижая концентрацию глюкозы в крови в сравнении с контрольными показателями. При стрептозотоцин-индуцированном диабете экстракт увеличивал показатель доставки кислорода к тканям на 13-24 %. Важным положительным свойством субстанции *R. carthamoides* отмечена способность ограничивать потерю массы тела, стимулируя синтез белка за счет действующих веществ ФЭС.

Гемореологическая активность экстрактов S. coronata

На модели синдрома повышенной вязкости крови субстанции из *S. coronata* по сравнению с контролем снижали сопротивление при движении по сосудам на 2-13 % при скоростях сдвига $3-300 \text{ с}^{-1}$, агрегацию эритроцитов на 46 % и улучшал их деформируемость в диапазоне высоких скоростей сдвига на 10-15 %. Полупериод агрегации эритроцитов удлинился на 35 % в сравнении с контролем. Пластичность (деформируемость) эритроцитов увеличилась на 8-15 %.

Экстракт у крыс в модели с сахарным диабетом, развивающимся при введении препарата аллоксан, ограничивал гипергликемию, препятствовал снижению массы тела животных, уменьшал вязкость крови за счет повышения деформируемости эритроцитов и нормализации уровня гематокрита. В модели со стрептозотоцин-индуцированным диабетом экстракт снижал агрегацию эритроцитов на 31 %, концентрацию фибриногена на 12 % и улучшал пластичность (деформируемость) эритроцитов при скоростях сдвига $90-890 \text{ с}^{-1}$ на 4-16 %. При сравнении с очищенными формами препаратов ФЭС лишь цельный экстракт *S. coronata* эффективно воздействовал на все исследуемые гемореологические параметры. Сумма фракции очищенных фитоэкдистероидов из *S. coronate* в условиях *in vitro* оказывала влияние только на деформируемость эритроцитов, а сумма фракции флавоноидов – только на агрегацию эритроцитов.

2.5. Анаболический эффект экдистеронсодержащих субстанций

Данные по анаболической активности экдистероидов неоднозначны. Анаболический эффект выявлен лишь для некоторых индивидуальных соединений, в частности *20-hydroxyecdysone*, *viticosterone E*, *turkesterone*, выделенных из растений рода *Rhaponticum*. При этом дозы экдистерона *20-hydroxyecdysone*, вызывающие положительный эффект, могут различаться на несколько порядков – от сверхмалых доз, равных 0,020-0,035 мг/кг (Purser and Baker, 1999; Тимофеев и Ивановский, 1996) – до очень больших концентраций, равных 5-20 мг/кг (Тодоров и др., 2000; Сыров и Курмуков, 1976), или же проявляться с незначительным эффектом, составляющим 112-116 % относительно контроля (Slama et al., 1996).

Экдистерон является известной причиной анаболического эффекта, стимулируя биосинтез белка в печени, почках и мускульных мышцах у животных и человека. В отличие от синтетических стероидов, высокая расположенность к синтезу протеина при приеме экдистерон содержащих составов не сопровождается опасными для жизни побочными эффектами (Сыров и Курмуков, 1976; Slama et al., 1996; Dinan et al., 2021a).

Анаболический эффект сопоставимых доз экдистероидов из многих других растительных источников, обогащенных экдистероидами низкой активности, например из растений сем. гвоздичных *Caryophyllaceae* (смолевка *Silene*, лихнис *Lychnis*, звездчатка *Stellaria*) (Зибарева и др., 2020), не зафиксирован (Тимофеев, 2006а), или же он проявляется в сравнительно меньшей степени (до 5-12 %), например, изолированных из растений серпухи венценосной (*Serratula coronata*) (Пчеленко и др., 2002; Зайнуллин и др., 2003).

В Научно-исследовательском институте животноводства Чехии изучали влияние химически очищенного экдистерона (20-гидроксиэкдизона 96 % чистоты), выделенного из левзеи сафлоровидной (*R. carthamoides*), на молодых растущих свиньях (группы по 30-40 особей, начальная масса животных 41-44 кг). Для этого внутримышечно, в область шеи, вшивали биоразлагаемые ампулы с экдистероном (пеллеты по 27-30 мг, 15 % раствор). Эффективность была обнаружена в минимальной дозировке 0,2 мг/кг массы тела, приводящей к более высоким значениям среднесуточного прироста на 11,1 % (907 г против 820 г/сут), улучшению отложения азота в составе пищевого белка. Масса тела в сравнении с контролем была больше на 12-16 % (Kratky et al., 1997).

При пероральном применении высокоочищенных субстанций экдистерона не удастся получить эффект стимуляции роста, поскольку, как показано ниже в разделе по фармакокинетике, они имеют низкую биодоступность из-за плохой растворимости в водной среде и неустойчивы к разложению микрофлорой кишечника.

Оценка в разнице биологической эффективности слабоочищенной кормовой добавки из *S. coronata* (под названием Метаверон, содержание ФЭС = 5,6 %), на фоне высокоочищенной (Экдизон или Экдистерон-80 в виде кристаллического белого порошка, концентрация ФЭС = 97 %) изучена в Институте биологии Коми Научного Центра. Оба препарата имели единое происхождение, единый качественный состав (20Е = 80 %, In = 10 %, E = 7 %, соотношение 20Е/In + E = 4,7:1).

Выводы после 2-летних экспериментов на беспородных одновозрастных мышах, которые перорально в течение 45 и 75 дней получали в составе кормов ФЭС разной степени очистки, следующие – наиболее оптимальной для применения на практике оказался слабоочищенный экстракт (Метаверон) в дозе 10 мг/кг. Высокоочищенная субстанция (Экдизон) в эквивалентной дозе действующего вещества (чистого экдистерона 0,56 мг/кг) существенно отличалась по анаболическим свойствам – он не оказывал влияния на увеличение массы тела: прирост к контролю составил соответственно 112,1 % (Метаверон) и 99,9 % (Экдизон) (Зайнуллин и др., 2003; Мишуров и др., 2008). И наоборот, у жвачных животных (овцы) пероральное потребление натуральных неочищенных составов из *R. carthamoides* (ФЭС в комплексе с полифенолами и антиокислителями) давало значимый эффект даже при очень низких дозировках (0,03 мг/кг) (Purser and Baker, 1999).

В другой серии производственных испытаний, также перорально, но у свиней, в течение 3 месяцев на свиноводческом комплексе АО «Котласский ЦБК» ежедневно применяли гранулированную травяную муку из надземной части *R. carthamoides* – в расчете 20 г на 1 тонну живого веса: супоросным свиноматкам, поросётам-отъёмышам и откормочному поголовью в возрасте 2-4 месяца. Прямое действие экдистерон содержащей добавки отразилось на увеличении среднесуточных приростов с 338 до 623 г на 3-м месяце кормления. В целом по стаду выход продукции в живом весе увеличился на 40,6 %. Резкое снижение смертности поросят произошло на 2-ом месяце последствия – с 22-27 до 9-12 % и удерживалось в дальнейшем после отмены субстанции в пределах 8-13 % (Тимофеев, 1994).

Эту же дозировку испытывали в дальнейшем на птицефабрике «Сольвычегодская» Архангельской области (порода Ломан-Браун). Производственные цеха с численностью 32-60 тысяч поголовья разделялись на два зала, составляющих опытную и контрольную группу. В опытной группе молодняк птиц в течение 40 дней получал дополнительно к рациону сухую фитомассу из листевой части *R. carthamoides*, из расчета 20 г на 1 т живого веса (доза 16,8 мкг/кг 20Е, или 10^{-11} М). Получен следующий анаболический эффект в сравнении с контролем: курочки 136,9 %; петушки 140,0 %. Последствие на 30-й день после отмены кормовой добавки составило 114,2 и 115,5 % соответственно. Иммуно-резистентный эффект сказался на лучшей сохранности молодняка – уровень падежа у петушков снизился с 3,73 до 2,5 %, у курочек с 3,25 до 2,08 % (Тимофеев, 1999).

Экдистерон, выделенный из *R. carthamoides* и очищенный до 97 %, в настоящее время зарегистрирован для применения в Евросоюзе по различным показаниям, в том числе для усиления роста мышц и ингибирования протеолиза. Коммерческое название препарата BIO101 (EU Clinical Trials Register, рег. № 2020-001498-63 от 22 июля 2020 г.; № 2019-004602-94; № 2017-003932-35 от 2018-02-20 <https://www.clinicaltrialsregister.eu>). Целевые назначения: а) у неамбулаторных пациентов с генетически подтвержденным диагнозом мышечной дистрофии Дюшенна и доказательствами фазы респираторного ухудшения; б) в профилактике ухудшения дыхания у госпитализированных пациентов с пневмонией COVID-19 (тяжелая стадия); в) у пациентов, страдающих возрастной саркопенией, включая саркопеническое ожирение, в возрасте ≥ 65 лет и с риском нарушения подвижности.

2.6. Фармакокинетика (биодоступность и метаболизм) ФЭС

Уровни экдизона после внутрибрюшинных инъекций временно увеличивались в печени крыс, а затем накапливались в кишечнике, который в течение одного или двух часов после инъекции содержал почти весь пул радиоактивно меченого экдизона. Через день после инъекции большая часть радиоактивности была выведена из организма. Скорость метаболизма экдистерона *20-hydroxyecdysone* была быстрее после внутрибрюшинного введения, чем после приема внутрь (перорально). Экскреция была преимущественно фекальной в течение 24 часов

В случае с пероральным введением (через желудок) большая часть экдистерона оставалась неизменной при прохождении через пищевод, желудок и тонкий кишечник, лишь небольшая часть попадала в кровь и захватывалась печенью. Через 30 минут экдистерон начинал достигать толстой кишки, где он значительно трансформировался микрофлорой, подвергаясь сложному метаболизму, включая расщепление боковой цепи.

Фекалии являются основным путем выведения, небольшая часть экдистерона и его метаболиты поглощаются печенью, попадают в желчный проток и возвращаются в кишечник. У поглощенной части происходит внутрипеченочный цикл, во время которого экдистерон становится водорастворимым в результате конъюгации с производными глюкозы (процесс глюкуронизации) и его метаболиты попадают в кровь, а затем возвращаются через желчный проток обратно в кишечник (Dinan et al., 2021a; Dinan et al., 2021b).

Таким образом, при пероральном введении очищенного экдистерона, он остается в кишечнике в неизменной форме, поскольку плохо растворим там, и достигнет толстой кишки, где начинается микробный метаболизм, быстро увеличивая степень и разнообразие метаболитов. Глюкуронидные растворимые конъюгаты из адсорбированной части экдистерона присутствуют в желчной жидкости, которые гидролизуются по достижении толстой кишки.

Компания Biophytis (Сорбоннский университет, Франция) недавно провела рандомизированное двойное слепое исследование на людях с целью определения кинетики экдистерона и его основных метаболитов у здоровых молодых (18-55 лет) и пожилых (> 65 лет) взрослых субъектов (Lafont et al., 2020). Как и в случае с лабораторными животными, при приеме внутрь биодоступность 97 % чистого экдистерона (под названием BIO101, полученного из *R. carthamoides*) оказалась очень низкой; при достижении толстого кишечника происходит 14-дегидроксилирование (реакция отщепления), осуществляемое кишечной флорой. У перорально введенного экдизона расщепление боковой цепи отсутствовало.

Пик экдистерона в плазме крови в разовых дозировках 350-1400 мг наступает через 3 (2-4) часа, после чего содержание его резко начинает снижаться, и через сутки остаются только следы (рис. 2). Около 2 % введенного экдистерона было выведено с мочой в течение 12 часов после приема, а половина этого количества – в течение 4 часов. Метаболиты были идентифицированы и соответствовали неактивным ФЭС (*poststerone*, *14-deoxy-20-hydroxyecdysone*, *14-deoxypoststerone*) (Kumpun et al., 2011).

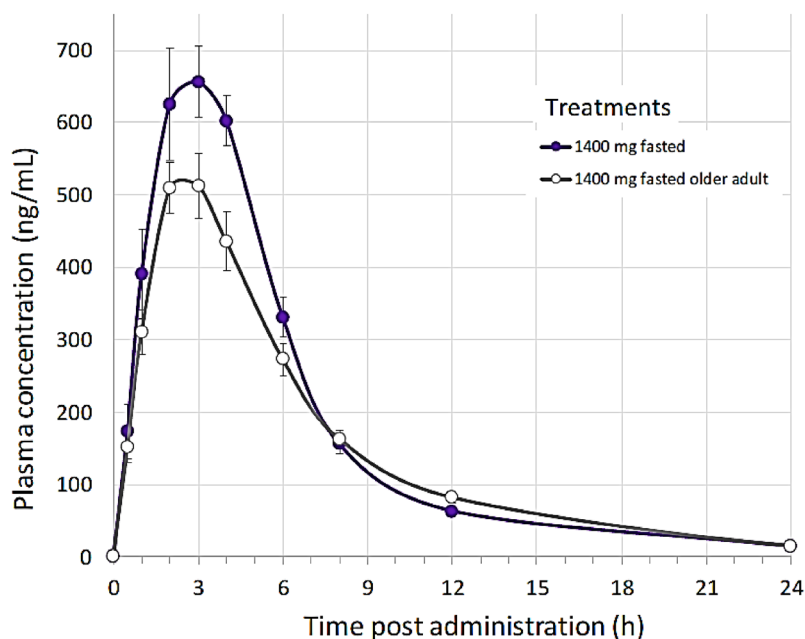


Рис. 2. Фармакокинетика экдистерона 97 % из *R. carthamoides* (*Stemmacantha carthamoides*) при дозе 1400 мг; у молодых людей (верхняя кривая на графике) и в пожилом возрасте (нижняя кривая) (Lafont et al., 2020)

У некоторых метаболитов, например *14-deoxypoststerone*, скорость выведения более замедленная – при разовой дозе 50 мг период полураспада составил 9,7 часа против 3,4 часа от первичного экдистерона (Ambrosio et al., 2021). У другого метаболита 14-дезоксидекдистерона (*14-deoxy-20-hydroxyecdysone*) период полураспада равен 3,1 часа; он был обнаружен в образцах мочи после введения примерно в течение 8,5-39,5 часа. При этом исследователи указывают

на сильную индивидуальную изменчивость у разных особей в скорости образования, абсорбции и выведения метаболитов экдистерона из организма.

В целом биодоступность изолированного экдистерона всего лишь около 1 % (Dinan et al., 2021b), однако концентрации в плазме крови могут достигать адекватных уровней, вызывающих физиологические эффекты, при увеличении доз. Поэтому дозировки очищенного, плохо растворимого в желудочной жидкости экдистерона должны быть очень высоки для достижения физиологического эффекта. Значительный метаболизм начинается, когда он достигает толстой кишки. Экдистерон и его метаболиты выводятся в основном с фекалиями в течение 24 часов. Энтеро-печеночный цикл способствует метаболизму и поддержанию низкой, но фармакологически значимой концентрации экдистероидов в крови в течение около суток после приема внутрь.

Аналогичные тенденции низкой биологической доступности экдистерона 97 % чистоты в препарате Ecdysten (всего лишь 0,06-0,10 % при дозировках в 4 раза меньше) были изложены ранее в статье российских ученых из ФГУП «Научный центр «Сигнал» (Удинцев и др., 2014). Через 1 час после перорального приема дозы 5 мг/кг в крови обнаружено максимальное количество экдистерона в количестве 0,69 нг/мл (0,69 мкг/кг). Динамика во времени (для достижения максимума 0,69 мкг/кг) следующая – насыщенность через 1 час 67 % от пика, через 1,5 часа – 94 %, через 2 часа – 100 %, через 6 часов – 21 %, через 12 часов – 13 % от введенного количества.

2.7. Токсичность и безопасность ФЭС

Экдистероиды относятся к низкотоксичным веществам, не кумулируются и быстро исчезают из организма после приема внутрь. ЛД₅₀ для экдистерона (*20-hydroxyecdysone*) составляет 6.4 г/кг при внутривенном и 9.0 г/кг при пероральном введении. Для инокостерона (*inokosterone*) LD₅₀ внутрибрюшинно равен 7,8 г/кг (Lafont and Dinan, 2003; Dinan et al., 2021a). Полупериод их распада в организме сравнительно невелик; различия в длительности связаны с дозами используемых соединений, способами их введения, интенсивностью абсорбции в кровь, видами подопытных животных и т. д. Например, для овец (жвачные) полупериод распада *20-hydroxyecdysone* равен 0,2 ч при внутривенном введении, 0,4 ч – при пероральном и 2,0 ч – при внутримышечном введении. Выделительный путь – через печень и желчь в кишечник (кал) и мочу.

У крыс с высокой скоростью обмена веществ при внутривенном введении полувывод был равен 0,13 ч (8 мин). У мужчин этот показатель в крови при дозе 0,2 мг/кг в ходе перорального введения составил 9 ч для *20-hydroxyecdysone* и 4 часа для *α-ecdysone*. Для понастерона *ponasterone A* длительность полураспада при внутрибрюшной инъекции составила 0,8 ч (Albanese et al., 2000). Методами

газовой хроматографии было обнаружено, что при приеме перорально 20 мг препарата *ecdysten* остаточное количество экдистероида *20-hydroxyecdysone* через 21 час было равно 0,19 % от исходного (Tsitsimpikou et al., 2001). Одновременно, наряду с основным, использованным в эксперименте экдистероидом, в моче спортсменов идентифицировано появление новых метаболитов, в частности, менее активных *2-deoxyecdysterone* и *deoxyecdysone*. Данный факт может быть объяснен микробиальной трансформацией экдистерона под действием анаэробных бактерий, заселяющих кишечник человека (Dinan et al., 2021b).

Изучение токсичности некоторых экдистероидсодержащих субстанций в качестве кормовых добавок у сельскохозяйственных животных ранее уже проводилось в бывшем СССР и за рубежом. В длительных опытах, когда измельченные зеленые части растений левзеи сафлоровидной *Leuzea (Rhaponticum) carthamoides* использовались в рационах, неблагоприятных эффектов не было обнаружено. В экспериментах была доказана их нетоксичность в дозах, достигающих до 0,3-0,5 кг сухого вещества надземной массы на 1 кг массы тела (Koudela et al., 1995; Selepcova et al., 1995). Крысы и птицы могли питаться семенами данного вида, которые содержали 1,5-2,0 % экдистероидов, и хорошо себя чувствовали (Slama et al., 1996).

В 2020 году очищенный до фармацевтической степени чистоты экдистерон (≥ 97 %), полученный из растения левзеи сафлоровидной (*R. carthamoides*), под коммерческим наименованием BIO101 был использован в качестве кандидата на лекарство в доклинических исследованиях Европы – включая фармакологию безопасности, генотоксичность, токсикологию у грызунов и домашних собак (Lafont et al., 2020). BIO101 является аналогом знаменитого препарата из СССР 1970-х годов под названием Экдистен (*Ecdysten*), представлявшего собой химически чистую субстанцию (20-гидроксиэкдизон) 97 % чистоты, извлекаемого из корней с корневищами левзеи *Rhaponticum carthamoides* – в виде белого, с кремоватым оттенком кристаллического порошка (Абубакиров и др., 1980; Куракина и Булаев, 1990).

Дозировки применяли высокие, на уровне до 1000 мг/кг, которые ежедневно повторялись в течение 180 суток для крыс и 270 суток для собак. Препарат при пероральном введении продемонстрировал хороший профиль безопасности, без генотоксических эффектов и при отсутствии наблюдаемых побочных эффектов. Исследования на генотоксичность *in vitro* и *in vivo* также были отрицательными при дозировке 1,0-1,5 г/кг для крыс и собак, подвергавшихся хроническому воздействию в течение 28 дней. Комплекс тестов «Safety Pharmacology» (поведение животных, ЦНС, функция дыхания, тест hERG и сердечная телеметрия) не выявили отклонений.

2.8. Промышленные источники фитоэкдистероидов.

2.8.1. Требования к источникам производства ФЭС

Несмотря на обилие потенциальных источников, фактически для получения экдистерона и препаратов на их основе нашли применение весьма ограниченное число видов из мировой флоры. В целом число привлеченных видов, используемых для получения экдистероидсодержащих субстанций, не превышает и десятка. Это крайне ничтожная величина, если исходить из количества систематизированных родов покрытосемянных растений, равных 13 479 (Brummitt and Powell, 2002), включающих в себя до 421 200 видов (Govaerts, 2001). Причины такого положения кроются в крайне малой степени изученности перспективных видов, их недоступности из дикорастущих источников, а также разной степени токсичности их органов.

Ценность того или иного потенциального источника определяется его уникальностью, складывающейся из следующих показателей: концентрация в биомассе, доступность, биологическая активность, целевое предназначение, экономическая целесообразность. Очевидно, что промышленный интерес представляют виды, характеризующиеся повышенным содержанием целевых веществ, высокой продуктивностью, отсутствием токсичных примесей, устойчивостью и способностью к интродукции, а также к долголетнему произрастанию в условиях агроценоза (Тимофеев, 2007).

По мнению европейских ученых, проблемы крупномасштабного производства экдистеронсодержащих субстанций заключаются в следующем: при культивировании в большинстве случаев потенциал биосинтеза не реализуется, сопровождаясь понижением количества и качества ФЭС. Что на уровне экдистероидов влияют факторы окружающей среды, отсутствие оптимизированных условий роста и неизвестность рычагов управления процессами биосинтеза, включая возможность обработки растения соответствующими элиситорами в подходящие периоды развития (приводящие к усилению синтеза ФЭС). Критерии, которым должен соответствовать идеальный растительный источник в производстве (с нашими комментариями в скобках) (Dinan et al., 2021a):

- 1) накапливать большое количество 20Е (не менее 0,5 %, а лучше 1-2 %);
- 2) иметь простой экдистероидный профиль, где не менее 95-97 % приходится на мажорный компонент экдистерон (в идеале – полное отсутствие минорных и слабоактивных компонентов);
- 3) легко и быстро расти в доступных регионах мира (не быть зависим от климата);
- 4) быть не восприимчивым к вредителям и болезням (быть устойчивым);
- 5) вид должен быть культивируемым в агроценозе;

- 6) исходное сырье должно быть легко экстрагируемым в отношении ФЭС;
- 7) затраты на культивирование, сбор урожая и переработку сырья должны быть минимальными.

2.8.2. Перспективные виды для производства ФЭС-субстанций

Как было рассмотрено выше, различия в уровнях концентрации экидистероидов достигают огромных величин – 8-9 порядков. В последние годы проведен масштабный скрининг мировой флоры с целью выявления сверхпродуцентов экидистероидов. Установлено, что у 95 % видов присутствуют их следовые количества, у 4-6 % – тысячные и сотые доли процента в расчете на сухую биомассу, и только у единичных видов растений содержание экидистероидов в некоторых элементах надземных органов в определенные фазы развития может достигать до 1-3 %. Исходя из способности к биосинтезу ФЭС, растительные источники условно можно подразделить на следующие группы (Лафон, 1998; Dinan et al., 2001):

- I. 1-30 г/кг (0,1-3,0 %) – виды-сверхконцентраторы.
- II. 0,1-1,0 г/кг (0,01-0,1 %) – виды с высоким содержанием.
- III. 10-100 мг/кг (0,001-0,01 %) – растения с умеренным содержанием.
- IV. 0,5-10 мг/кг (0,00005-0,001 %) – растения с низким содержанием.
- V. 0,1-0,5 мг/кг и ниже – виды со следовыми концентрациями.

На примере с экидистероном можно проследить, что наивысшее концентрирование ФЭС может происходить в самых различных частях растений: 3,2 % в стеблях коккулюса сизого *Diploclisia glaucescens* (сем. *Menispermaceae*); 1,5 % в семенах левзеи сафлоровидной *Rhaponticum carthamoides* (сем. *Asteraceae*); 1,4 % в коре витекса или прутняка *Vitex strickeri* (сем. *Verbenaceae*); 1,3 % в листьях центрального метамера серпухи венценосной *Serratula coronata* (сем. *Asteraceae*); 1,0 % в корневищах папоротника-многоножки *Polypodium vulgare* (сем. *Polypodiaceae*); 0,9 % в листьях сумы *Pfaffia iresinoides* (сем. *Amaranthaceae*). Локализации по органам растений у исследованных видов мировой флоры: в листьях – у 48 %; в соцветиях – у 33 %; в корнях – у 17 %; в стеблях – у 16 %; в семенах – у 9 % (Лафон, 1998).

В качестве дикорастущих сырьевых ресурсов для получения экидистероидов различные государства предлагали использовать корневища папоротникообразных из лесов Европы и Южной Америки (*Polypodium vulgare*, *P. lepidopters*), корни растений семейства амарантовых из тропических лесов Бразилии и бассейна Амазонки (*Pfaffia paniculata*, *P. glomerata*), хвою подокарповых и тисовых из высокогорных областей Китая и Японии (*Podocarpus nakaii*,

P. macrophyllus, *P. reichei*; *Taxus canadensis*, *T. chinensis*, *T. cuspidata*), семена видов-эндемиков из рода *Ipomoea*, произрастающих на южных склонах Гималайских гор, надземную биомассу многолетних растений семейства коммелиновых, обитающих в Китае, Индии и на Тайване на переувлажненных горных почвах (*Cyanotis arachnoidea*, *C. vaga*), грибы из семейства свинушковых (*Tapinella panuoides*) и трутовиков (*Polyporus umbellatus*) (Тимофеев, 2007).

На территории России видовой потенциал экистероидсодержащих растений в основном представляют виды: разновидности *Silene* (смолевка) и *Lychnis* (зорьки); *Coronaria flos-cuculi* (горицвет кукушкин); *Helleborus purpurascens* (морозник красноватый) и *H. caucasicus* (морозник кавказский); *Paris quadrifolia* (вороний глаз обыкновенный); *Ajuga reptans* (живучка ползучая); *Sagina procumbens* (мшанка лежащая); *Potamogeton natans* (рдест плавающий) и *P. perfoliatus* (рдест пронзеннолистный); *Pulmonaria officinalis* (медуница лекарственная); *Butomus umbellatus* (сусак зонтичный); *Androsace filiformis* (проломник нитевидный) и т. д. (Volodin et al., 2002; Zibareva, 2000; Володина и др., 2010).

Как правило, указанные выше растения труднодоступны, встречаются рассеянно или одиночно, только в дикорастущем виде и не известны в культуре, их интродукция не проводилась или серьезно затруднена. Часто это виды с мелкорослыми, ползучими или розеточными побегами, ядовитые или слаботоксичные растения, обитающие на припойменных лугах, лесных опушках и вырубках, заболоченных торфяниках, пустырях, обочинах дорог, в канавах, на берегах водоемов или подножиях скал на высокогорье. Жизненная их стратегия строится на совместном произрастании с другими видами под пологом лесных насаждений, в составе лугов или в качестве сорняков в культурных посевах. Интродукция в абсолютном большинстве случаев не проводилась или представляет серьезные трудности (Тимофеев, 2007).

Растения, которые в настоящее время (на 2021 год) рассматриваются в странах Европы как хорошие источники ФЭС и заслуживают внимания для масштабного производства субстанций с экистероном в достаточных количествах и по разумной цене: 1) виды из родов *Achyranthes* (соломоцвет из сем. амарантовые); 2) *Cyanotis* (цианотис из сем. коммелиновые); 3) *Pfaffia* (сума из сем. амарантовые); 4) *Leuzea/Stemmacantha/Rhaponticum* (рапонтикум или левзея из сем. сложноцветные); 5) *Serratula* (серпуха из сем. сложноцветные) (Dinan et al., 2021a).

По мнению специалистов-экспертов мирового уровня по ФЭС (Lafont et al., 2020), среди указанных 5 избранных групп растение, которое в первую очередь подходит для получения экистерона фармацевтического качества, является *Stemmacantha/Rhaponticum/Leuzea carthamoides* (надземные и подземные части левзеи сафлоровидной), и во вторую очередь – это цианотис из Китая и других стран Азии (*Cyanotis arachnoidea* и *Cyanotis vaga*).

Однако у цианотиса много нежелательных примесей в составе ФЭС, которые представляют собой неактивные соединения (такие как рубростерон, дигидрорубростерон или постстерон). Это молекулы с пониженной полярностью в сравнении 20Е имеют биодоступность в 20 раз лучше и способны взаимодействовать с ядерными рецепторами андрогенов или эстрогенов. Поэтому важно устранить их из экстракта, чтобы избежать любого риска вмешательства в качестве агонистов или антагонистов ФЭС, или даже побочных эффектов готового продукта.

По базе данных Федерального министерства здравоохранения и социального обеспечения стран Европы представители рода *Cyanotis* отнесены к токсичным средствам (*Cyanotis arachnoidea* и его синонимы: *C. obtusa*, *C. labordei*, *C. bodinieri*, *C. lanata*, *C. pilosa*; *Tradescantia incana*, *Tradescantia lanata*, *Toninigia arachnodea*). Цианотис не употребляется как пищевой продукт, не применяется в официальной фармакологии и в спорте, не отнесен к официальным лекарственным растениям. Цианотис не разрешен к продаже и может содержать запрещенные вещества, в частности аристолохиевую кислоту, вызывающую поражение почек и развитие рака (канцероген 1 группы; запрещен с 1988 г. в Европе, с 2001 г. в США, с 2008 г. в России). По данным Института фармакологии Венгрии, растения первых трех групп с высоким содержанием экидистероидов, включая родственные виды *Cyanotis vaga*, вместе с *Achyranthes aspera*, *Cyathula capitata*, *Pfaffia paniculata* и *Polypodium virginianum*, также запрещены Национальным институтом науки о продуктах питания и питания (OÉTI) и не могут продаваться в качестве пищевых или кормовых добавок (Hunyadi et al., 2016).

Исследования с частично очищенными препаратами 20Е из *Pfaffia glomerata* показали генотоксичность и цитотоксичность. Это связано с присутствием других соединений (не ФЭС), содержащихся в спиртовых экстрактах растений и не полностью устранимых при приготовлении используемого препарата 20Е (Lafont et al., 2020).

Таким образом, наиболее приемлимым является использование двух последних растений – *R. carthamoides* и *S. coronata*. В России в ходе 60-летнего фундаментального изучения коллекции из более чем 3000 тысяч видов растений учеными из Коми НЦ УрО РАН предложены к интродукции и промышленному размножению именно эти два крупнотравных экидистероид синтезирующих вида, имеющие практическую значимость – левзея сафлоровидная (*R. carthamoides*) и серпуха венценосная (*S. coronata*) (Рубан и Зайнуллина, 2013). Первичные эксперименты, проведенные ранее с комплексными экстрактами из надземных частей этих растений, показали, что они обладают анаболическим и иммуноадаптогенным действием на животных, на фоне отсутствия каких-либо противопоказаний (Ивановский и др., 2018; Тимофеев, 1999).

Рапонтикум сафлоровидный или левзея сафлоровидная (*Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin, *Leuzea carthamoides* (Willd.) DC.) и серпуха венце-

носная (*Serratula coronata* L.) – важнейшие представители экдистероид синтезирующих растений, используемые для получения ФЭС в опытных и промышленных масштабах. Естественные ареалы их происходят из высокогорных областей Сибири и Средней Азии. Они интродуцированы в различных регионах Российской Федерации, в т. ч. на европейском Севере и отличаются способностью к синтезу сверхвысоких уровней экдистероидов.

В отличие от других выше рассмотренных видов, *R. carthamoides* и *S. coronata* – крупнотравные виды с высоким потенциалом продуктивного долголетия и урожайности биомассы, в которой накапливаются сверхвысокие количества экдистероидов: у *R. carthamoides* в подземных и надземных частях соответственно 0,03-0,15 % и 0,3-1,5 %, у *S. coronata* – соответственно 0,1-0,2 % и 0,7-2,3 % (Тимофеев, 2007). На европейском Севере при оптимальных условиях роста и развития период высокопродуктивного долголетия у растений *R. carthamoides* может составить от 10-16 до 30 лет и более (Тимофеев, 2020); у *S. coronata* – 11-14 лет и выше (Савиновская, 2003), причем с возрастом надземная фитомасса увеличивается: на 6-8-й годы средняя сухая масса у особей *R. carthamoides* достигала 354-525 г, у *S. coronata* – 215-270 г (Тимофеев, 2006б).

Исходя из обзора перспективных ФЭС, проведенных учеными из Европы и США в декабре 2018 года (Glazowska et al., 2018), фокус исследований следует сосредотачивать именно на использовании *R. carthamoides*, как главного компонента, придающего уникальную активность экдистероидсодержащим составам, в том числе благодаря анаболическому эффекту. *S. coronata* следует рассматривать в качестве дополняющего фитокомплекс иными компонентами, и направленными прежде всего на стресс-защитное нормализующее действие метаболических процессов.

Кроме того, можно предполагать усиление суммарной биологической активности экдистероидов (синергический эффект) в экстракте при введении в состав фитокомплекса другого массово-доступного источника из местной флоры, отличающегося сильной противомикробной, антиокислительной и противовоспалительной активностью – например, лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria*). В целом лабазник обладает весьма широким спектром действия на организм млекопитающих и издавна применяется в народной и официальной медицине.

2.8.3. Левзея сафлоровидная (*R. carthamoides*) – главный компонент фитокомпозиций

R. carthamoides (Willd.) Iljin, 1933 – вид из семейства *Compositae* (сложноцветные); естественный ареал – высокогорные области Сибири, Средней Азии и Китая (1200-2700 м над уровнем моря). Растение крупнотравное, многолетнее с вегетативными розеточными и генеративными стеблевыми надземными

побегами, образует куст диаметром 50-110 см и высотой 90-150 (иногда 50-250) см. В научной литературе вид относят к трем родам – *Rhaponticum*, *Leuzea* и *Stemmacantha* (рапонтикум – обычно в ботанических описаниях, левзея – в медицине, от названия *Stemmacantha* в современной систематике предложено отказаться). В сельскохозяйственной практике общепринятое название – маралий корень. Популяции *R. carthamoides* на субальпийских лугах Алтае-Саянской горной страны истощены из-за нерегламентированных заготовок. Вид в природе отнесен к числу редких, уязвимых и исчезающих, занесен в Красные книги России, Казахстана, Монголии и других стран; промысловые запасы охраняются государством. Исследования ведутся в России, Чехословакии, Польше, Болгарии, Венгрии, Швеции, Финляндии, Китае, Австрии, Германии, Беларуси, Литве, Молдавии, Казахстане, Узбекистане, Украине (Тимофеев, 2007).

Вид интродуцирован из высокогорной зоны субальпийского пояса (до 3000 м над уровнем моря); по жизненной форме является крупным травянистым, полурозеточным поликарпическим растением с ежегодно отмирающими побегами. Надземная часть растений состоит из побегов двух типов – вегетативных розеточных и генеративных стеблевых. Общее число побегов у особей варьирует от 8-12 до 60 шт., из которых 0-3 (редко 7-15) шт. являются генеративными.

R. carthamoides остается единственным экидистероидсинтезирующим видом, включенным в Госфармакопеи СССР и России IX-XIV изданий (1961-2018 гг.). Действующие вещества содержат комплекс фитоэкидстероидов, которые не вырабатываются в организме человека и млекопитающих и не могут быть синтезированы химическим или микробиологическим способом. Основным действующим веществом является экидстерон, метаболиты его в желудочно-кишечном тракте – постстерон и 14-деокси-производные (рис. 3). Нормируемое количество экидстерона – не менее 0,1 % в расчете на сухую массу сырья (Фармстатья, 2018; Левзеи сафлоровидной листья, 2007).

По результатам сравнительных испытаний между экстрактами из корней и листьев (вытяжка 1:10), проведенных в Институте мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН (г. Санкт-Петербург), листовые части левзеи имели многократное преимущество перед подземными органами по комплексной активности – 66 баллов против 16 (Барнаулов, 2015). Направления использования субстанций из листовых частей *R. carthamoides* – биотехнология, фармацевтика, медицина, агропромышленный комплекс, спорт.

Левзея в качестве источника уникальных фармпрепаратов начала изучаться научными учреждениями еще с 1927 года. Проблемы заключаются в том, что несмотря на вековую историю культивирования (первые посевы в СССР датируются от 1926 г.), на практике не удавалось обеспечить длительную хозяйственную эксплуатацию вида. Если в природе на субальпийских лугах онтогенез длится

до 50-75 и более лет, то в культуре он сокращается до 5-6 лет, и где длительность хозяйственной эксплуатации обычно не превышает 3-4 лет (Тимофеев, 2007).

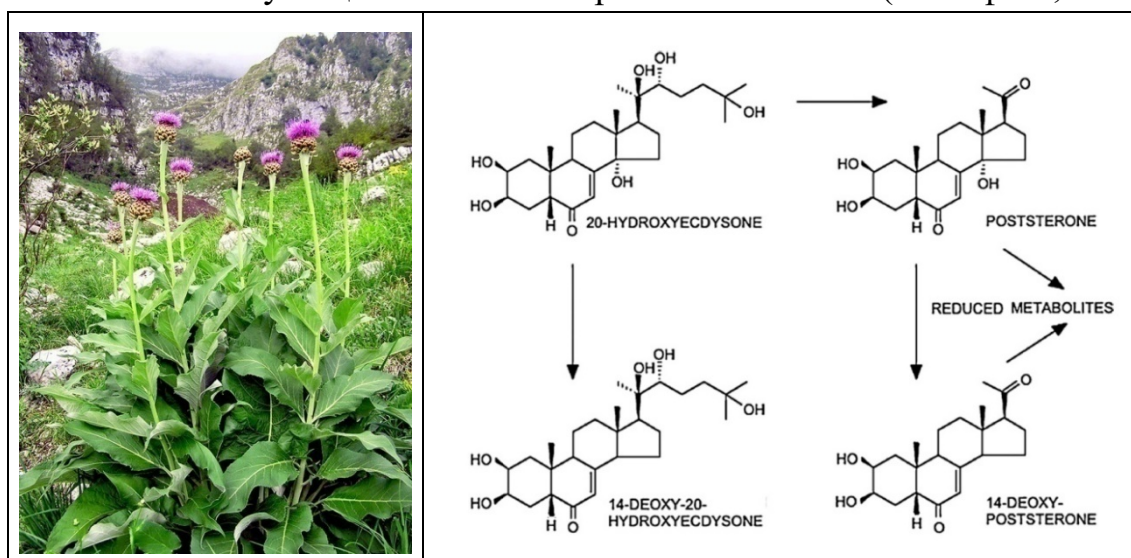


Рис. 3. Растения рода *Rhaponticum*, экидистерон (20-hydroxyecdysone) и его метаболиты

Розеточные листья у *R. carthamoides* крупные черешковые, у растений в генеративном периоде они более или менее глубоко перисто-рассеченные на 15-22 (0-27) доли, по окраске светло-, желто- или темно-зеленые, образуют розетку диаметром 55-90 (37-112) см. В молодом возрасте поверхность листьев паутинисто-опушенная, придающая им серебристый оттенок. Размеры взрослых листьев достигают 60-80 (100-120) см по длине и 10-25 (35-43) см по ширине листовой пластинки. Появление новых листьев, их взросление и отмирание не приурочено к определенным фазам развития, они функционируют в течение всего вегетационного периода, меняя друг друга во времени – с момента схода снежного покрова и до наступления устойчивых осенних заморозков. Цветоносные побеги высотой 110-140 (180) см. Стебель нарастает за счет вставочного роста междоузлий, на котором спиралеобразно расположены 28-55 листьев различной сложности строения. На верхушке полого неразветвленного стебля формируется одиночное соцветие – крупная шаровидная корзинка диаметром 4-6 (3-8) см с обоеполыми фиолетово-лиловыми цветками.

Растения во время роста не поражаются болезнями и вредителями. Для листовых органов существуют кратковременные периоды в жизненном цикле, когда они не обладают потенциалом устойчивости к листогрызущим фитофагам (фаза проростков). Вредителями семян во время фазы созревания являются птицы из сем. воробьиных (*Passeridae*); в фазу формирования семян – насекомые: жуки-бронзовки *Oxythyrea funesta*, *Potosia cuprea* ssp. *metallica* (*Cetoniinae*); восковик полосатый или перевязанный *Trichius fasciatus* (*Scarabaeidae*: *Trichiinae*) (Тимофеев, 2009).

Максимальная величина валовой продукции агропопуляций, исходя из возраста, плотности и надземной массы особей, для *R. carthamoides* составляет около 8500 кг/га и приходится на 6-7-й годы жизни. Репродуктивный потенциал агропопуляции близок к потенциалу плотных естественных зарослей субальпийских лугов как по срокам вступления в зрелый генеративный период, так и по показателям плодоношения особей, урожайности с единицы площади (8 и 30 кг/га семян соответственно на 4-5-й год; 78-108 кг/га на 6-7-й год) (Тимофеев, 2006б).

Процессы синтеза и накопления ФЭС зависимы от ростовых процессов в надземной сфере, обусловленных в свою очередь, развитием корневой системы и влиянием эндомикоризы (Тимофеева и Тимофеев, 2010; Тимофеев, 2019а), и, таким образом, уровень концентрации экдистероидов статистически достоверно зависит от уровня продуктивности *R. carthamoides* в онтогенезе. Массовыми элементами в надземной сфере у *R. carthamoides* являются вегетативные побеги – 84-91 %. Содержание ФЭС в них минимально в 1-й год – 0,06-0,11 %, возрастает с годами и стабилизируется в генеративном периоде – 0,33-0,44 % на 7-12-й год. В субсенильном возрасте, при минимальной продуктивности, наблюдалось снижение ФЭС до 0,19-0,25 %. В дальнейшем, после оптимизации технологии культивирования, были достигнуты самые высокие показатели биосинтеза экдистероидов и их накопление в листьях: ФЭС = 0,56-0,64 % (на 25-30-й годы жизни) (Тимофеев, 2020), при нормативе 0,1 % (Фармстатья, 2018). Коррелятивные параметры особей, сочетающиеся с наивысшим уровнем накопления ФЭС: длина розеточных листьев 100,3-119,1 см; высота генеративных побегов 140,3-142,8 см; продуктивность сухой фитомассы 295,8-351,7 г; доля розеточных листьев в структуре 84,6-93,9 % (Биндасова и Тимофеев, 2018).

Состав ФЭС и их активность у R. carthamoides. Исходя из литературных и наших собственных данных, в процессе промышленной переработки сухого сырья (в 5 государствах за 45 лет – СССР, Узбекистан, Чехия, Китай, Россия) выявлено присутствие множественных аналогов экдистерона. Наивысший уровень ФЭС в семенах (0,57-1,5 %), однако экдистерон там деактивирован жирными кислотами, т. е. плоды в природных условиях не проявляют биологической активности, что ведет их к поражению фитофагами (Тимофеев, 2020). Согласно публикациям в нашей стране, Чехии, Узбекистане, выход экдистерона из корней левзеи составляет от 0,013 до 0,101 % (Тимофеев, 2017а). Листья на фоне корней, как правило, в 4-10 раз богаче высокоактивными ФЭС (0,25-0,43 % против 0,03-0,12 %), являясь при этом ежегодно отрастаемым и возобновляемым сырьем.

Число разных ФЭС, выделенных из рода *Rhaponticum*, в обзорах варьирует от 50 (Чехия) до 55 (Узбекистан), и даже 80 компонентов (Китай). Нам удалось обнаружить сведения о 65 ФЭС *Rhaponticum* из первоисточников мировой литературы за последние 40 лет. Исходя единой базы данных экдистероидов

(<http://www.ecdybase.org>), известно про активность половины из них (32 ФЭС из левзеи). Остальные, в виду чрезвычайно низких концентраций, не выделены в достаточных количествах для тестирования. Активность основных ФЭС следующая (Тимофеев, 2017б):

7 – высокой активности – *rapisterone D* и *polypodine B* (активность в биотестах на экдистероидные рецепторы EcR $1,0 \times 10^{-9}$ М, что в 8 раз выше экдистерона); *dachryhainansterone* и *makisterone A 24(28)-dehydro* (активность обоих в 2 раза выше экдистерона); *20-hydroxyecdysone* или *ecdysterone* (активность $7,5 \times 10^{-9}$ М); *makisterone A* и *taxisterone* (активность примерно в 2 раза слабее экдистерона).

10 – средней активности ($0,6-2,3 \times 10^{-7}$ М, что в 12-25 раз слабее экдистерона) – *ajugasterone C*; *viticosterone E*; *inokosterone*; *makisterone C*; *ecdysterone 3-epi*; *ecdysterone 2,3-monoacetone*; *integristerone A*; *ecdysterone dimer*; *makisterone A 24-epi*; *rapisterone B*.

10 – слабой активности ($0,4-1,3 \times 10^{-6}$ М, что в 50-170 раз слабее экдистерона) – *rapisterone C*; *ecdysterone 2-acetate*; *ecdysterone 3-acetate*; *carthamosterone*; *amarasterone A*; *amarasterone B*, *24(241)[Z]-dehydro*; *ecdysterone 2-deoxy*; *punisterone*, *ecdysone*, *turkesterone*.

5 – следовой активности ($0,3 \times 10^{-5} \dots 10^{-4}$ М, что в 500-13000 раз слабее экдистерона) – *ecdysterone 5 α -epi*; *poststerone*; *ecdysterone 3 β -D-glucoside*; *rubrosterone*; *rubrosterone dihydro*.

В целом лекарственное растительное сырье левзеи сафлоровидной характеризуется накоплением высокоактивных 7 экдистероидов (до 99,74 % долевого участия из суммы ФЭС). Слабоактивные 15 ФЭС синтезируются и накапливаются от следовых (0,005 %) до незначительных количеств (3,1 %). Варьирование биосинтеза и накопления экдистероидов различной активности в растительном сырье левзеи зависит от возраста популяции в онтогенезе, фазы развития, а также экологических условий жизнедеятельности особей в агроценозе.

Экстрагируемость экдистерона из надземной части в водные и спиртовые растворы. Надземные части (листья левзеи) *R. carthamoides* официально разрешены и в сравнении с подземными являются ежегодно возобновляемым ресурсом. ФЭС в них содержится на порядок больше, а комплексная активность в 4 раза выше корней с корневищами (Барнаулов, 2015). Нами изучен процесс извлечения экдистерона в экстракт различными растворителями, который проводили официальным ФЭЖХ-методом XIV Госфармакопии (г. Сыктывкар, Коми Научный Центр УрО РАН). Варианты извлечения экдистерона: а) 70 и 10 % этиловым спиртом в течение 1 суток; б) дистиллированной водой после 2 часов и 1 суток экспозиции ($T = 20-25$ °С); в) после 2-часового воздействия базовой температуры -10, +40, +60, +100 °С в термостате и последующего остывания в течение 22 часов (Тимофеев, 2017в).

Результаты. Сумма экстрактивных веществ из образцов левзеи при водной экстракции в сравнении со спиртовой оказалась в 1,3 раза выше и варьировала в пределах 43-48 % (70 % этанолом – 34-37 %). В среднем из 8 образцов при водном способе в экстракт перешло 46,1 % сухих веществ. При дополнительной экстракции этиловым спиртом остатка после водной экстракции получено еще 4,1 %. Суммарный выход экстрактивных веществ в 4 раза выше нормативных – 50,2 % против 12 %.

Концентрация экидистерона при водной экстракции оказалась в 1,6 раза выше в сравнении 70 % спиртом – 0,45 и 0,28 % (табл. 3). При снижении концентрации спирта в растворителе с 70 до 10 % содержание экидистерона в спиртовом экстракте увеличилось с 0,28 до 0,40 %, но все равно была ниже водной. Дальнейшее испытание различных режимов водной экстракции в течение 1 суток показало, что температура в диапазоне от -10 до +100 °С практически не оказывает разрушающего действия на экидистерон; концентрация остается такой же высокой 0,42-0,43 %, как и в контроле – 0,45 % (табл. 4).

Таблица 3

**Эффективность водной и спиртовой экстракции экидистерона
из листевой части *R. carthamoides* (T = 20-25 °C)**

Вариант	Растворитель	Выдержка	Экидистерон, %	Эффективность процесса, %
Вода	H ₂ O	1 сутки	0,45	100,0
Вода	H ₂ O	2 часа	0,34	75,5
Спирт 70 %	C ₂ H ₅ OH	1 сутки	0,28	62,2
Спирт 10 %	C ₂ H ₅ OH	1 сутки	0,40	88,9

Таблица 4

**Влияние температуры на эффективность водной экстракции экидистерона
из листевой части *R. carthamoides***

Температура процесса, °C	Растворитель	Выдержка, час	Экидистерон, %	Эффективность процесса, %
-10	H ₂ O	2+22	0,43	95,6
+20	H ₂ O	24	0,45	100,0
+40	H ₂ O	2+17	0,44	97,8
+60	H ₂ O	2+19	0,43	95,6
+100	H ₂ O	2+22	0,42	93,3

Более высокую степень извлекаемости экидистерона из листевой части левзеи водой, а не спиртом, можно объяснить тем, что в клеточном соке экидистерон присутствует не в чистом виде, а в ковалентной связи с другими веществами

(конъюгаты), являющимися растворителями для экдистерона – ацетаты, ацетониды, бензоаты, глюкозиды, галактозиды, гликоляты, фосфаты, сульфаты, стеараты, циннаматы, кротонаты, кумараты и т. д.

Таким образом, экдистерон в листовых частях левзеи сафлоровидной *R. carthamoides*, заготовленной в оптимальные сроки, находится в подвижной транспортной форме, может не требовать экстракции спиртом и легкодоступен для организма животных и человека – при высокой сохранности действующих веществ (93-98%) в водных растворах, в диапазоне температур от -10 до +100 °С.

Для сравнения: растворимость химически чистого экдистерона составляет (г/100 мл растворителя): вода – 0,19; 95% этанол – 2,8; 70% этанол – 6,1; 70% метанол – 7,5 (Маматханов и др., 1980).

Состав витаминов. Сравнительная высокая биологическая активность препаратов из левзеи сафлоровидной на фоне других ФЭС-растений обусловлена не только содержанием экдистерона, но и комплексным взаимодействием их с витаминами, микроэлементами, пептидами и стрессовыми белками, выступающих в качестве кофакторов активности экдистероидов (Тимофеев, 2006а). Из 23 известных на сегодня витаминов и витаминоподобных соединений, опубликованные данные касаются лишь витаминов А, С и Р. В связи с чем нами проведено исследование состава и уровней содержания 15 витаминов в лекарственном сырье *R. carthamoides*, заготовленного из листевой части. Лекарственное сырье собирали в период максимального накопления в них экдистероидов (фаза начала бутонизации). Анализы выполнены ФГУП ГНИИ Витаминов (г. Москва), в соответствии с официальными методами Госфармакопии (Тимофеев, 2017 г).

Результаты. Витамин А (ретинол) – содержание его в листьях *R. carthamoides* 650 мг/кг (табл. 5), что соответствует максимальным показателям, полученным у других авторов (628-669 мг/кг). Содержание хлорофилла 0,9 %, витамина Р (флавоноиды) 4 %, что близко к максимальным уровням в литературе. Витамин Е (токоферол) – 62 мг/кг, витамин К (филлохинон) – 26,5 мг/кг, витамин С (аскорбиновая кислота) – 620 мг/кг. Витамин D не обнаружили, однако его функции в организме, как полагают (Slama, 2019), могут выполнять экдистерон и его аналоги.

Из других соединений интерес представляют высокоактивные незаменимые витамины группы В – тиамин и рибофлавин, а также пиридоксин, необходимые человеку по 2-7 мг в сутки (Спиричев, 2004). Уровни их в листьях *R. carthamoides* очень высокие: В₁ = 8,8 мг/кг; В₂ = 4,6 мг/кг; В₆ = 2,8 мг/кг; а ниацин или витамин В₃ = 115,2 мг/кг. Еще 3 витамина обнаружены с относительно невысоким содержанием: В₅ = 5,6 мг/кг (пантотеновая кислота), В₇ = 0,06 мг/кг (биотин) и В₉ = 0,34 мг/кг (фолацин).

Иные два исследованных вещества: инозит или витамин В₈ = 1453 мг/кг, а также кобаламин В₁₂, который в левзее не обнаружили. Эти два соединения

являются полувитаминами, широко распространены в природе и недостатка поступления их из других источников нет.

Таким образом, в сырье для производства ФЭС-субстанции обнаружено очень высокое содержание 4 водорастворимых витаминов: тиамин $B_1 = 8,8$ мг/кг; рибофлавин $B_2 = 4,6$ мг/кг; пиридоксин $B_6 = 2,8$ мг/кг; ниацин $B_3 = 115,2$ мг/кг. По жирорастворимым – высокие уровни витамина А = 650 мг/кг (ретинол), Е = 62 мг/кг (токоферол), К = 26,5 мг/кг (филлохинон). Методом ОФ-ВЭЖХ в листьях левзеи найдено 6200 мг/кг экидистероидов, что примерно в 10 тысяч раз превышает уровни в других фармакопейных растениях. В сравнении с корнями выход ФЭС из листьев примерно в 10-15 раз выше (0,62% против 0,03-0,08%) (Тимофеев, 2017д).

Таблица 5

Содержание витаминов в листевой части *R. carthamoides*

Перечень биологически активных веществ	Наименование	Ед. изм.	Содержание	*Норма потребности, мг
Экидистероиды	Экидистерон (20Е)	мг/кг	6200,0	0,3-0,5**
Витамины				
А	Ретинол	мг/кг	650,0	0,5-1
Е	Токоферол	мг/кг	62,0	8-15
К	Филлохинон	мг/кг	26,5	0,1
Д	Эргокальциферол	мг/кг	-	0,01
С	Аскорбиновая к-та	мг/кг	620,0	70-100
Р	Флавоноиды	%	4,0	30-50
B_1	Тиамин	мг/кг	8,8	1,2-2,0
B_2	Рибофлавин	мг/кг	4,6	1,8-2,5
B_6	Пиридоксин	мг/кг	2,8	1,8-2,0
B_3 (РР)	Ниацин	мг/кг	115,2	15-20
B_5	Пантотеновая к-та	мг/кг	5,6	4-7
B_7 (Н)	Биотин	мг/кг	0,06	0,03-0,10
B_9 (Вс)	Фолацин	мг/кг	0,34	0,2-0,4
B_8	Инозит	мг/кг	1453,0	500-1000
B_{12}	Цианокобаламин	мкг/кг	-	3,0

*Рекомендуемая суточная норма для трудоспособных людей в возрасте 18-60 лет; средний по тяжести труд (Спиричев, 2004). **Соответствует дозе 20Е 10^{-11} М = 0,005 мг/кг массы (Тимофеев, 2005а).

Биологическая активность водных экстрактов из листевой части левзеи. Нами исследована активность водных экстрактов листевой части левзеи *R. carthamoides* с 8-10-летних плантаций (взрослые генеративные растения),

культивируемых на Северо-Востоке Европейской части России (Архангельская обл.). Фазы развития растения во время вегетационного периода соответствовали: а) фазе максимального накопления ФЭС в листовых органах (активная вегетация до начала бутонизации); б) фазе оттока ФЭС из розеточных листьев (завершение бутонизации). Использовали последовательные их разведения в кратности от 2 до 9 порядков (от 1:100 до 1:1 000 000 000). Работа выполнена в НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск (Зеленков и др., 2001). Оценку биологической активности проводили в культуре клеток, с использованием скрининговой модели *in vitro*. При тестировании образцов использовали критерий изменения функциональных свойств Т- и В-клеток иммунной системы в виде проявления пролиферативного ответа на введение разбавленного водного экстракта (как спонтанного, так и под влиянием соответствующих митогенов). В контроле использовались идентичные по составу экстракты без митогенов. Для оценки пролиферативной активности клеток подсчитывали средние значения по трем повторностям и вычисляли индекс стимуляции по соотношению митоген-индуцированной пролиферации к спонтанной. Спонтанная пролиферация в разведениях оценивалась относительно значений пролиферации к контролю. Полученные в скрининговом эксперименте данные приведены в таблице 6. Выявлено, что особенностью механизма действия водных экстрактов *R. carthamoides* является тормозящее действие больших доз и стимулирующая активность малых дозировок на процессы пролиферации – деления и размножения лимфоцитов на клеточном (Т-лимфоциты) и гуморальном уровне (антитела, продуцируемые В-лимфоцитами). Для образцов, отобранных во время фазы бутонизации, не наблюдается зависимости стимуляции пролиферации Т- и В-клеток в испытуемом диапазоне разведений, а явное ингибирование пролиферации наблюдается только при разведении 10^{-2} .

Наибольшая стимулирующая активность экстрактов *R. carthamoides* совпала с фазой активной вегетации растений, при которой происходит биосинтез и накопление ФЭС в листовых органах (Тимофеев и др., 1998). На фоне неспецифически активирующих агентов ConA (Т-митоген) и LPS (В-митоген) пролиферация наиболее ярко стимулируется в диапазоне разведений $10^{-7} \dots 10^{-9}$, что составляет в пересчете на экдистерон $10^{-10} \dots 10^{-12}$ М.

Данная тенденция максимального стимулирования экстракта при концентрации $20E = 10^{-10} \dots 10^{-12}$ М удивительным образом совпадает с кривой стимулирующей концентрации синтеза протеина в мышцах, найденной позднее (через 15 лет) европейскими учеными в экспериментах по дозозависимому ингибированию экспрессии гена миостатина в культуре клеток миобласты мышцы C2C12 с помощью экдистерона, полученного также из *R. carthamoides* (Dilda et al., 2016).

Таблица 6

Влияние водных экстрактов *R. carthamoides* на пролиферативную активность лимфоцитов, индуцированных клеточным митогеном

Водный экстракт	Спонтанная пролиферация*	Индексы стимуляции	
		В-митоген	Т-митоген
А. Фаза активной вегетации			
Контроль	1,00	3,0	4,7
10 ⁻² (1:100)	Нет	Нет	Нет
10 ⁻³ (1:1 000)	0,72	2,6	3,0
10 ⁻⁴ (1:10 000)	0,71	3,6	5,5
10 ⁻⁵ (1:100 000)	0,76	3,2	4,9
10 ⁻⁶ (1:1 000 000)	0,87	3,0	4,2
10 ⁻⁷ (1:10 000 000)	0,66	6,2	6,6
10 ⁻⁸ (1:100 000 000)	0,75	4,2	5,5
10 ⁻⁹ (1:1 000 000 000)	0,62	4,2	6,4
Б. Фаза бутонизации			
Контроль	1,00	4,2	8,0
10 ⁻²	0,77	1,6	2,5
10 ⁻³	0,65	4,1	5,6
10 ⁻⁴	1,31	3,9	6,0
10 ⁻⁵	1,07	3,9	5,8
10 ⁻⁶	1,31	3,7	5,6
10 ⁻⁷	1,54	4,0	4,2
10 ⁻⁸	1,12	5,1	6,3
10 ⁻⁹	1,38	3,4	4,8

* – относительные значения пролиферации

Антиоксидантная активность. Антиоксидантное действие фитогенных субстанций *R. carthamoides* и *S. coronata* выражается в утилизации избыточных значений окислителей до безвредных для жизнедеятельности уровней в местах наибольшего стрессового напряжения организма. В противном случае, накопление пула свободных радикалов в повышенных количествах, из-за невозможности и несвоевременности гашения, может быть причиной их патологического действия на энергетический метаболизм и функциональную целостность мозга, сердца и других жизненно важных органов. Важнейшими компонентами антиоксидантной направленности (высокая реакционная способность к инаktivации свободных радикалов), у *R. carthamoides* являются флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, полифенолы, сесвитерпеновые лактоны, экдистероиды, а также полиацетиленовые соединения, характерные для подземных частей. Исходя из литературных данных, общее содержание их составляет: флавоноидов – в листьях 1-2 %, корневищах 0,1-0,2 %; фенолкарбоновых кислот – в листьях 0,8-1,5 %, корнях 0,5-0,8 %; флавонолов – 0,7-1,9 % (листья); танинов – в листьях 9 %, корневищах

9-14 %. Следует отметить также высокое содержание аскорбиновой кислоты и каротиноидов в листьях, также обладающих антирадикальной активностью.

Нами были проведены сравнительные испытания антиокислительной активности двух экдистероидсодержащих видов (*R. carthamoides* и *S. coronata*), методом бромной антиокислительной емкости (методом кулонометрического титрования из водно-спиртовых растворов электрогенерированными соединениями брома). Исходные образцы измельчали до частиц 1-3 мм. Экстракты получали методом настаивания на дистиллированной воде в соотношении 1:10 по сухой массе, с последующим кипячением на водяной бане в течение 15 мин и охлаждением в течение 45 мин. Результаты пересчитывали на суммарный показатель антиокислительной активности (АОА) по стандартному образцу рутина (г на 100 г сухого экстракта) (Тимофеев и др., 2006в). Изучение вели на фоне других лекарственных растений, полученных из аптечной сети и не содержащих экдистероиды. Элементами лекарственного сырья для получения водных экстрактов служили следующие органы растений – семена, листья, соцветия, трава со стеблями, кора и плоды. По величине антирадикальной емкости они подразделены на 3 группы и характеризуются различным набором веществ антирадикальной природы (табл. 7).

Таблица 7

Антиокислительная емкость водных экстрактов лекарственных растений

Вид растения	Элементы лекарственного сырья	20Е, %	АОЕ, Кл/100 г экстракта	АОА сравнение, %
1 группа				
Левзея сафлоровидная	Семена	1,05	43,6	100,0
Левзея сафлоровидная	Листья	0,45	38,3	87,8
Серпуха венценосная	Семена	0,70	26,1	59,8
2 группа				
Шалфей лекарственный	Листья	-	17,5	40,1
Топинамбур клубненосный	Листья	-	16,5	37,8
Зверобой продырявленный	Трава	-	13,8	31,6
Чайный куст китайский	Побеги	-	12,5	28,7
Дуб черешчатый	Кора	-	9,1	20,9
3 группа				
Береза повислая	Почки	-	6,2	14,2
Пустырник пятилопастной, чистотел большой	Трава	-	5,5-7,0	12,6-16,0
Подорожник обыкновенный	Листья	-	4,6	10,5
Хмель обыкновенный, ромашка аптечная, пижма обыкновенная, календула лекарственная, тысячелистник обыкновенный	Соцветия	-	3,3-7,5	7,6-17,2
Шиповник коричный	Плоды	-	3,5	8,0

Результаты. Наивысшей активностью обладали растения 1-й группы, являющиеся сверхконцентраторами экистерона (20Е) – семена (100 % сравнительной активности) и листья *R. carthamoides* (87,8 %), семена *S. coronata* (59,8 %). Следует подчеркнуть, что высокие показатели семян обусловлены главным образом содержанием экистероидов (соответственно 1,05 и 0,70 % экистерона. В отличие от листовых органов и корневищ, семена не содержат больших количеств фенольных и дубильных веществ, но богаты жирами (18-24 %) и крахмалом (27 %). Усиление антирадикальной активности листьев *R. carthamoides* при значительно меньшей концентрации экистероидов (0,45 %), вероятнее всего, определяется вкладом фенольных кислот и водорастворимых фракций флавоноидов. Активность стеблей генеративных побегов *R. carthamoides*, выполняющих функцию поддерживающих и транспортных структур для соцветия с семенами, и где содержание ФЭС следовое количество, была в 8-10 раз меньше. Активность элементов лекарственного сырья у растений 2-й группы, также богатых фенольными соединениями (листья шалфея и топинамбура, трава зверобоя), но несинтезирующих экистероиды, значительно (в 2-3 раза) уступали растениям 1-й группы. Кора дуба и чай китайский, содержащие значительные количества высокоактивных полифенолов (в т. ч. 18-25 % таннинов), уступали показателям *R. carthamoides* в 3-5 раз. В 3-й группе растений антирадикальная активность лекарственного сырья в 5-12 раз меньше значений *R. carthamoides* (8-17 % сравнительной активности). По всей видимости, такие низкие показатели в одном случае обусловлены наличием малорастворимых в воде смолистых веществ (почки березы), в другом – малоактивным витамином С (шиповник), обедненностью монофенольными соединениями и отсутствием ФЭС. Таким образом, средиисследованных 17 видов лекарственных видов промышленного значения, реализуемых в аптечной сети, экстракт из субстанции *R. carthamoides* обладал наибольшей антирадикальной активностью, превышая значения других видов от 2-3 до 5-12 раз. Что весьма важно для защиты тканей и органов животных и человека от активированных форм кислорода и азота, зарождающихся как ответная реакция организма на вирусно-бактериальную инфекцию, стресс, или же как последствия химико-терапевтических методов лечения синтетическими препаратами.

Санитарно-токсикологическая оценка. Биологическая ценность лекарственных растений оценивается не только способностью к повышенному синтезу целевых веществ, но и низкой предрасположенностью к концентрированию различных токсических соединений естественного или антропогенного происхождения. Первоначальные сообщения о накоплении алкалоидов в левзее *R. carthamoides* при тщательном исследовании не подтверждены. В современной литературе нет также сведений о накоплении тритерпеновых сапонинов, других сильнодействующих наркотических или ядовитых веществ (буфадиенолидов,

сердечных гликозидов, аристолохиевой кислоты, фотосенсибилизирующих, кумулятивных или расщепляющих витамины веществ).

Справочно: Сильноядовитыми среди ФЭС-синтезирующих растений являются виды морозника (*Helleborus purpurascens*, *H. caucasicus*, *H. niger*), вороньего глаза (*Paris quadrifolia*, *P. polyphylla*, *P. incompleta*), представители рода витекса (*Vitex canescens*, *V. scabra*, *V. cymosa*), тисса (*Taxus baccata*, *T. cuspidata*); а также коккулюс сизый (*Diploclisia glaucescens*), луносемянник даурский (*Menispermum dauricum*), выюнок пурпурный (*Ipomoea petaloidea*, *I. hederacea*). Менее токсичны представители папоротникообразных (*Pteridium aquilinum*, *Polypodium vulgare*, *P. lepidopters*), видов смолевки (*Silene*), бразильского женьшеня (*Pfaffia paniculata*, *P. glomerata*, *P. iresinoides*), цианотиса (*Cyanotis arachnoidea*, *C. vaga*). Относительная токсичность у видов соломоцвета (*Achyranthes bidentata*, *A. aspera*), представителей лесных грибов – свинушки толстой и калифорнийской (*Paxillus atrotomentosus*, *Tapinella panuoides*) и китайского трутовика (*Polyporus umbellatus*) (Тимофеев, 2005в).

В условиях промышленного возделывания при санитарно-токсикологической оценке безопасности продукции приоритетным является соответствие уровня содержания тяжелых металлов нормативным требованиям. Актуальность контроля тяжелых металлов у высокогорных растений связана с генетической предрасположенностью их к концентрированию ртути, кадмия, никеля, свинца и меди в лекарственном сырье. Надземные части *R. carthamoides*, выращиваемые нами на дерново-подзолистых почвах Европейского Севера, не накапливали элементы первого и второго класса опасности (Hg, Cd, As, Zn; Ni, Cu, Cr) выше фонового уровня и соответствовали при этом ПДК для зеленой массы многолетних трав. Запрещенные по санитарно-гигиеническим стандартам хлор- и фосфорорганические соединения в фитомассе отсутствуют. Содержание радионуклидов ^{90}Sr и ^{137}Cs было ниже ПДК (68,8 и 6,2 против 100 и 600 Бк/кг). Уровень нитритов находится в пределах норм (0,3-3,0 мг/кг).

2.8.4. Серпуха венценосная (*Serratula coronata*) – дополнительный компонент ФЭС-субстанций

Серпуха венценосная – *Serratula coronata* L., 1753 – вид из сем. Asteraceae (Compositae), принадлежащий к роду *Serratula* Linnaeus. Синонимы: *Mastrucium pinnatifidum* Cassini; *Klasea*, wei ni hu cai, серпуха коронованная. По жизненной форме серпуха венценосная является высокорослым многолетним травянистым растением. Корневище деревянистое, горизонтальное, с многочисленными шнуровидными придаточными корнями желтовато-серой окраски, длиной 10-25 см. В природе вид встречается рассеянно. Распространение от Средней Европы до Средней Азии и Северной Африки. Встречается в странах Западной Европы,

Украине, на Кавказе, в предгорьях Сибири и Дальнем Востоке, Казахстане, Монголии, Китае, Корее и Японии на высоте 130-1600 м над уровнем моря (Мишуров и др., 2008). В течение последних 30 лет в России, Венгрии, Корее, Казахстане и на Украине проводятся интродукционные исследования по введению его в культуру в качестве лекарственного растения (Тимофеев, 2007).

Обитает одиночно или небольшими группами в лесной и степной зонах, по влажным лугам, осоковым болотам, кустарниковым зарослям, на опушках островных лесов, вдоль горных склонов, по склонам оврагов и балок. Места обитания на равнинной местности преимущественно сосредоточены по заливным лугам и долинам крупных рек, заиленным берегам водоемов, на почвах, богатых гумусом, на известковых обнажениях и в местах с близким залеганием известняков. Чистых зарослей не образует.

В условиях культуры оптимальными для роста и развития являются почвы с повышенной влажностью (от 17 до 36 %), базирующиеся на мелком гранулометрическом составе отложений (торфяно-болотные, суглинистые). На участках с застоем воды более 10 дней особи погибают. Диапазон жизнедеятельности ограничен температурой ниже 5-8° С. Отрастает позднее *R. carthamoides*, вегетацию заканчивает после первых заморозков. Зимостойкость высокая, при наличии достаточного снежного покрова выпадов практически не бывает (Тимофеев, 2005б).

По жизненной форме *S. coronata* является многолетним поликарпическим травянистым растением, развитие происходит через систему дициклических (двулетних) побегов, полициклические побеги отсутствуют. Корневая система расположена в верхнем слое почвы 15-20 см. В верхней части корневища находятся мелкие апикальные почки возобновления, из которых в первый год разворачиваются вегетативные побеги, а на второй год – генеративные.

Продолжительность жизни вида в культуре без пересева может достигать 15-20 и более лет. С прохождением онтогенеза продуктивность начинает снижаться, после перехода из взрослого в старогенеративное возрастное состояние (с 6 по 13-й год жизни) величина сухой фитомассы постепенно уменьшается: на супеси с 270 до 142 г, на торфяниках с 252 до 116 г (Тимофеев, 2006б).

Взрослые особи образуют куст диаметром 100-150 см и высотой 140-190 см, состоящий из прямостоячих или полуразвалившихся стеблей репродуктивных побегов (рис. 4). Число их колеблется обычно в пределах 12-34 шт. на особь во взрослом и 5-14 шт. в старом генеративном возрасте. В структуре фитомассы участие вегетативных побегов незначительное (1-8 шт., или 3-12 % по массовой доле), развитие их длится до фазы бутонизации, затем они отмирают. Стеблевые листья непарные, перисто-рассеченные или перисто-раздельные, постепенно уменьшаются в размерах от основания к верхушке – от 40-20 до 7-3 см по длине, от 18-10 до 3-2 см по ширине. Прикорневые черешковые листья в меньшинстве

(2-7 шт.) – длиной 32-74 см. Число соцветий на особи обычно в пределах 15-70 штук (Мишуров и др., 2008).



Рис. 4. Растения *S. coronata* в возрасте 22 лет жизни

Осевое строение генеративных побегов *S. coronata* представляет собой повторяющиеся метамеры (части стебля с листом), число которых постепенно увеличивается от фазы стеблевания до бутонизации и далее до цветения, как 12-15...17-20...21-24 метамера. По вертикальному профилю их можно подразделить на несколько (4-5) зон: базальную, нижнюю, среднюю, верхнюю и апикальную; при этом местоположение верхних и апикальных метамеров нарастает.

На неразветвленной части стебля базальные и нижние метамеры № 1-3 в среднем длиной от 5-7 до 12-28 см (зависят от сложившихся климатических условий) отличаются черешковыми листьями; они одревеснелые, массовая доля составляет 50-60 % от фитомассы стебля, равной 7-9 г. Содержание ФЭС следующее – 0,03-0,10 % (табл. 8). Средние метамеры стеблей № 4-5 наиболее развиты – по 7-23 см, массовая доля 20-30 %, метамеры выше № 6-9 по 4-12 см, массовая доля их 10-15 %. Они также одревеснелые, содержание ФЭС – 0,2-0,7 %.

Верхние метамеры на стебле № 12-18 мелкие, длиной по 2-3 см каждый; из пазух стеблевых листьев развиваются боковые побеги 2-го порядка длиной до 70 см, которые цветут вслед за главным побегом; они же в свою очередь, формируют побеги 3-го порядка с бутонами, не достигающими фазы цветения.

Массовая доля 3-7 %, ФЭС – 1,0-1,8 %. Апикальные метамеры № 19-24 длиной по 1-2 см, массовая доля 0,3-2,0 %, ФЭС – 2,3-2,8 % и выше. Доля стеблевых листьев на нижних метамерах 28-40 %, к началу цветения они отмирают, а затем отмирают и листья средних метамеров; остаются мелкие листья апикальных частей длиной 1-3...5 см.

Таблица 8

**Характеристика метамеров генеративных побегов *S. coronata*
по содержанию ФЭС**

Показатель	Расположение на стебле (150-190 см)					
	базаль- ные	нижние	средние	средние	верхние	апикаль- ные
№ метамеров	1	2-3	4-5	6-9	12-18	19-24
Стебли: длина, см	5-7	12-28	7-23	4-12	2-3	1-2
- массовая доля, %	12-20	35-42	20-30	10-15	3-7	0.3-2
- содержание ФЭС, %	0,03	0,05-0,1	0,2-0,4	0,5-0,7	1,0-1,8	2,3-2,8
Листья стеблевые: длина, см	-	40-60	20-30	15-20	5-12	1-3
- содержание ФЭС, %	-	0,2	0,4	0,7	1,1	1,8

Таким образом, установлено концентрирование экдистероидов (2,3-2,8 %) в апикальных частях *S. coronata* с массовой долей сухого вещества около 2,0 % от всей фитомассы генеративного побега. Листовые органы вегетативных побегов, в отличие от *R. carthamoides*, не имеют практической значимости, они занимают в структуре фитомассы 3-12 % по массовой доле, быстро стареют и отмирают.

Минеральные удобрения в низкой дозе (NP)₄₅ и на фоне контроля (аммиачная селитра, мочевины, суперфосфат, аммофос) не оказывали прямого влияния на накопление ФЭС в апикальных частях стеблей. По отношению к листовым органам негативное последствие на процессы биосинтеза и накопления ФЭС проявляли азот мочевины и аммиачной селитры. При этом пул ФЭС полностью выводился из листьев и перераспределялся в апикальные части, а новый биосинтез ФЭС в листьях был подавлен. Одновременно мочевины задерживала развитие стеблевых листьев (12,2 см от 15,0 см в контроле). При использовании аммофоса N₁₀P₄₅ (азота меньше в 4,5 раза) концентрация ФЭС в апикальных частях была ниже контроля в 1,16 раза, однако это компенсировалось стимулированием увеличения размеров листьев и повышением продуктивности фитомассы в 1,4 раза на фоне других видов удобрений (Тимофеев, 2019б).

S. coronata является перспективным источником экдистероидов (сверхконцентратор), которые обнаружены в его надземной и подземной частях. Кроме экдистероидов, в надземной части растения содержатся фенольные соединения – флавоноиды (рутин, кверцетин, лютеолин), дубильные вещества, антоцианы, кумарины, а также эфирные масла, сесквитерпеновые лактоны, каротиноиды,

витамин С и др. (Мишуров и др., 2008). Профиль ЭС у *S. coronata* в сравнении с растениями *R. carthamoides* различается. Известно примерно о содержании в фитомассе 15-20 истинных экидистероидов. Основным (мажорным) экидистероидом является экидистерон *20-hydroxyecdysone*, другие соединения: *α-ecdysone*, *polypodine B*, *inokosterone*, *integristerone*, *makisterone*, *ajugasterone*, *taxisterone*, *dachryhainansterone*, *pterosterone*, *viticosterone* и т. д. (Фитоэкидистероиды, 2003).

В составе ФЭС около 75-80 % по массовой доле приходится на экидистерон, а остальные 20-25 % – на слабоактивные и неактивные ФЭС. Высокоактивных ФЭС, как у *R. carthamoides* – нет.

Структурный состав индивидуальных экидистероидов сильно зависит от фазы развития растений, с прохождением фенофаз происходит преимущественное накопление слабо- малоактивных экидистероидов: *α-ecdysone* и *inokosterone*. В сумме обычно накапливается 0,8-1,2 % ФЭС, которые главным образом концентрируются в молодых растущих органах и перераспределяются к верхушке, а затем от центральных метамеров по боковым побегам – что сопровождается ухудшением качественного состава (Тимофеев, 2009), поэтому время сбора сырья ограничено. Надземная часть серпухи венценосной включена в Государственную фармакологию Республики Казахстан (*Serratula coronata* L. herba), где нормативные сведения по содержанию ФЭС отсутствуют (Серпуха, 2009).

Серпуха венценосная включена в перечень важнейших перспективных ФЭС-растений, связанных с технологией возобновляемого растительного сырья на промышленных плантациях Европейского Севера и Сибири и требующих коммерциализации на государственном уровне – необходимого для нужд восстановительной и клинической медицины, а также для повышения функциональных резервов организма здорового человека в неблагоприятных условиях (Концепция развития биотехнологий в Коми НЦ РАН, Томском НЦ РАМН, Новосибирском СО РАСХН) (Концепция, 2015).

Сырье. Источником для целей заготовки у *S. coronata* являются ежегодно отрастающие верхние и апикальные метамеры стеблевых побегов (апикальные части) длиной 25-40 см. Оптимальным сроком заготовки лекарственного сырья венценосной является фаза от стеблевания до начала бутонизации. Полной фармакологической активности в природных условиях вид достигает на 9-12-й год жизни, в условиях культуры – на 4-6-й год произрастания. Содержание действующих веществ (ФЭС) в них максимально во время фазы бутонизации.

При смене фаз развития – бутонизация (цветение) – концентрация ФЭС в стеблевых частях по фазам развития растений сильно варьирует и меняется следующим образом: нижние метамеры – 0,1 (0,03) %; средние – 0,4 (0,1) %; верхние – 2,3 (0,7) %; апикальные части – 2,8 (0,9) %; листья стеблевые: верхние молодые 1,8 (1,1) %, средние взрослые – 1,3 (0,4) %; нижние старые – 0,2 (0,05) %.

Корни с корневищами накапливают на порядок меньше ФЭС – 0,1-0,2 % и практически не представляют интереса с точки зрения ежегодно возобновляемого лекарственного растительного сырья, как и прикорневые листья вегетативных побегов (Тимофеев, 2006б).

Показателями доброкачественности сырья для изготовления ФЭС-субстанции являются: повышенный выход экстрактивных веществ (48-55 %); высокий уровень суммарного содержания ФЭС (более 1,0 %); соотношение между высокоактивными и малоактивными компонентами (не менее 20-30:1), поскольку соединения низкой активности при высокой концентрации могут конкурентно заблокировать экдистероиды высокой активности в качестве агонистов их рецепторов.

Назначение. Отличительные виды фармакологической активности надземных частей – седативное (при неврозах, эпилепсии, психических заболеваниях), гемореологическое, стресс-протекторное, антиоксидантное (защита мембран красных кровяных клеток), стимулирование эритропоэза, иммунномодуляторное. Действующие вещества – экдистероиды, фенольные соединения (около 7 % флавоноидов: кверцетин, апигенин, рутин, лютеонин, сексвитерпеновые лактоны). Дубильные вещества находятся в следовых количествах.

По физиологической активности на млекопитающих *S. coronata* не может составить конкуренцию *R. carthamoides*, но обладает специфическим, присущим только ему терапевтическим эффектом. Основные проявления биологической активности растений рода *Serratula* – стресс-защитная, иммуномодулирующая, адаптогенная и антиоксидантная. Не обладает явно выраженным анаболическим действием (Пчеленко и др., 2002; Зайнуллин и др., 2003).

Способы применения и дозировки. В серии опытов Института биологии Коми НЦ (г. Сыктывкар) очищенный от балластных веществ сухой спиртовой экстракт серпухи под наименованием Метаверон (с концентрацией ФЭС около 6 %) испытана на лабораторных крысах в диапазоне 1-100 мг/кг. Наиболее эффективной выявлена дозировка около 10 мг на 1 кг массы тела животных, что эквивалентно 30-50 мг/кг, или 3 г травы серпухи в расчете на массу тела взрослого человека (Мишуров и др., 2008). Повышенные на порядок дозировки не приводили к существенному усилению биологической активности, что указывает на отсутствие прямолинейной зависимости доза-эффект.

Токсичность и безопасность. Серпуха венценосная не относится к ядовитым и токсичным растениям. В сыром виде на пастбищах скотом не поедается, в горах побеги стравливаются дикими копытными животными – маралами и пятнистыми оленями. При поедании больших количеств животными проявляет слабую антипитательную активность, обусловленную вторичными метаболитами, в частности, может содержать следы алкалоидов (Губанов и др., 1990).

При использовании субстанции из высушенной травы серпухи на подопытных крысах и белых мышах в различных формах (серпуха-порошок, спиртовой

экстракт) установлено отсутствие токсичности и других негативных эффектов. Сухой спиртовой экстракт из апикальных частей серпухи-порошка испытан в НИИСХ Северо-Востока имени Н. В. Рудницкого (г. Киров) – по влиянию на жизнеспособность и выживаемость белых крыс массой 150 г, в дозировках до 1 г/кг массы тела, методом внутрибрюшинного введения после растворения в дистиллированной воде (Милков, 2015). Получено заключение – экстракт серпухи венценосной из высушенных верхушечных частей, даже при высоких концентрациях, не оказывает негативного влияния на организм подопытных животных. Биохимические показатели крови были без изменений в сравнении с контрольной группой. При гистологических исследованиях не найдено существенных изменений в структуре внутренних органов.

В экспериментах НИИ питания (г. Москва) по оценке биологической эффективности и токсичности перорального приема сухого экстракта серпухи на грызунах, полученного методом водной вытяжки (в соотношении 1:20 по массе горячей водой в течение 40 минут). Дозировки в опытах длительностью 15-30 суток составляли: 2-15 мг сухого водного экстракта (концентрация ФЭС около 2-3 %). По результатам опыта не выявлено неблагоприятных изменений ростовых показателей, а также изменений содержания в крови и/или моче кортикостерона, бета-эндорфина и простагландина E2, степени фрагментации ДНК и индекса апоптоза в тимусе (Сидорова, 2014).

2.8.5. Лабазник вязолистный (*Filipendula ulmaria*) – усилитель активности ФЭС-субстанций

Ботаническое описание. Таволга или лабазник вязолистный – *F. ulmaria* (L.) Maxim., 1754 – травянистый многолетник из сем. розоцветные (*Rosaceae*), с широким ареалом произрастания и значительными природными ресурсами. Многолетнее травянистое растение высотой от 1,0 до 1,5-2,0 м; с прямостоячим гладким ребристым густо облиственным, простым или ветвистым стеблем и мочковатой корневой системой. Корневище ползучее. Листья прерывисто-перистораздельные, разделённые на 3-5 долей, при растирании издают резкий запах эфирных масел. Цветки многочисленные мелкие жёлто-белые кремовые душистые, собраны в густые рыхлые метёлки длиной 20-30 см (рис. 5).

Фоновый многолетник увлажненных лугов флоры Европы и Западной Азии имеет значительный ресурсный потенциал и большую вегетативную массу. Цветёт в июне – начале июля. Имеется возможность культивирования; в 1950-1960-е годы проводились интродукционные исследования лабазника в качестве источника дубильных веществ в Северо-Западных регионах, которые, однако, не были завершены. Продуктивность в природе составляет 20-80 г/м² сухих

соцветий. Зимостоек, отрастает рано (в апреле), цветение наступает в середине июня и длится около 12-20 дней, вегетация длится до середины октября. Болезнями и вредителями практически не поражается (Гудкова, 2012).

Химический состав. Спектр биологически активных веществ иной, чем у *R. carthamoides* и *S. coronata* (ФЭС не синтезирует). Надземная часть *F. ulmaria* содержит эфирное масло, состоящее из смеси более чем 100 соединений, где в фазе розеточных листьев основным компонентом являются борнилацетат (28,1 %) и α -бисаболол (10,8 %), в фазе стеблевания – салициловый альдегид (57,2 %), в фазе бутонизации – борнилацетат (19,5 %); в фазе цветения – метилсалицилат (18,7-28 %) и салициловый альдегид (28,3 %) (Зыкова и Ефремов, 2012).



Рис. 5. Растения *F. ulmaria* (<https://www.pinterest.ru/pin/31314159894773896/>)

Химический состав действующих веществ можно отнести к трем основным группам (Венгеровский и др., 2011; Башилов, 2012; Гудкова, 2012; Зыкова и Ефремов, 2012; Краснов и Авдеева, 2012; Шалдаева и др., 2018):

а) противовоспалительные вещества – салицилаты до 1,3 % (салициловый альдегид, метилсалицилат, борнилацетат, спиреин, гелицин, изсалицин), простые фенолы, фенолокислоты;

б) антиоксиданты – флавоноиды 4-10 % (кверцетин и его гликозиды – спиреозид, рутин, изокверцитрин, кемпферол, гиперозид);

в) дубильные вещества противомикробного действия – конденсированные полифенолы 7-12 % (танины), в т. ч. в листьях содержание их доходит до 14-35 %.

Главные действующие вещества – салицилаты (салициловый альдегид и т. д.), флавоноиды (кверцетин и его гликозиды), конденсированные полифенолы (танины, обладающие связывающим действием экдистерона от разрушения микрофлорой кишечника).

Применение. В целом лабазник обладает весьма широким спектром действия на организм млекопитающих и применяется в народной и официальной медицине при ревматоидном артрите, сахарном диабете, артралгиях, гельминтозах, подагре, онкологических болезнях, гипертонии, анемиях, гепатитах и многих других патологиях. Антиоксидантная активность экстрактов цветков выше, чем в листьях. Салициловые гликозиды, в максимальном количестве содержащиеся в период бутонизации-начала цветения (в основном в соцветиях), способны тормозить биосинтез лейкотриенов, простагландинов и других эйкозаноидов, участвующих в активации процессов воспаления и биоокисления. Поэтому фармакологи из Республики Беларусь считают, что высокая антиоксидантная активность позволяет рекомендовать *F. ulmaria* в составе фитокомпозиций для профилактики и терапии патологий, основным патогенетическим фактором которых является неконтролируемые окислительные процессы (Башилов, 2012).

В народной медицине применяют все части растений (цветки, листья, корни) в виде отваров, настоев, настоек и мазей. Настой цветков используют для лечения ревматизма, астмы, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Настойка листьев применяется при трофических язвах нижних конечностей, ранах и ожогах, отвар корней – при нервных расстройствах, гипертонической болезни, как антигельминтное средство и для снятия спазма внутренних органов.

Лабазник нетоксичен и оказывает вяжущее, противовоспалительное, антиокислительное, антимикробное, седативное (противотревожное при стрессе), обезболивающее действие. Фармакологические исследования выявили наличие антиканцерогенной и бактериостатической активности. Цветки лабазника вязолистного разрешены к применению в качестве противовоспалительного и ранозаживляющего средства.

Таволга (лабазник) входит в официальную фармакопею многих стран Западной Европы. Внесен в Государственную фармакопею РФ (ВФС РФ 42-1777-87) и Республики Беларусь (*Filipendulae ulmariae* flores; Meadowsweet flower; ГФ РБ, 2007, т. 2, стр. 360). Лекарственным сырьем являются высушенная цветущая верхушечная часть соцветий (не менее 50 %) с мелкими стеблевыми листьями, которые должны содержать не менее 2 % суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин (Лабазника цветки, 2007).

Литература к главе 2

Абубакиров Н.К., Султанов М.В., Сыров В.Н., Курмуков А.Г., Балтаев У.А., Новосельская И.Л., Маматханов А.В., Горович М.В., Шакиров Т.Т., Шамсутдинов М.-Р.И., Якубова М.Р. и Генкина Г.Л. Тонизирующий препарат, содержащий фитоэкдистероиды (экдистен). Патент СССР SU 1312774 A1; Бюллетень № 17, 1980. Июнь 04.

Багно О.А., Прохоров О.Н., Шевченко С.А., Шевченко А.Н., Дядичкина Т.В. Фитобиотики в кормлении сельскохозяйственных животных (обзор) // Сельскохозяйственная биология. 2018. Т. 53. № 4. С. 687-697.

Балтаев У.А. Фитоэкдистероиды – структура, источники и пути биосинтеза в растениях // Биоорганическая химия. 2000. Т. 26. № 12. С. 892-925.

Барнаулов О.Д. Элементы стратегии фитотерапии детей, часто болеющих респираторными вирусными инфекциями. Классические фитоадаптогены // Традиционная медицина. 2015. Т. 3. № 42. С. 52-56.

Башилов А. В. Применение *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. в рамках учения об адаптогенах // Вестник Витебского государственного медицинского университета, 2012. Т. 11. № 4. С. 86-90.

Биндасова Т.Н., Тимофеев Н.П. Морфологические параметры, продуктивность и динамика экдистероидов у *Rhaponticum carthamoides* в возрасте 1-28 лет // Перспективы развития и проблемы современной ботаники. Новосибирск: Изд-во «Академиздат», 2018. С. 43-46.

Васильев А.С., Плотников М.Б., Алиев О.И., Плотникова А.М., Калинкина Г.И., Ангаскиева А.С. Гемореологическая активность экстракта из надземной части *Serratula coronata* (Asteraceae) // Растительные ресурсы. 2008. Т. 44. № 1. С. 104-109.

Васильев А.С., Плотников М.Б., Алиев О.И., Анищенко А.М., Краснов Е.А. Влияние экстракта левзеи сафлоровидной *Rhaponticum carthamoides* в сочетании с дозированной физической нагрузкой на гемореологические показатели крыс с инфарктом миокарда // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011. № 9. С. 7-10.

Васильев А.С., Абдрашитова (Полومهва) Н.Ю., Удут В.В. Экдистероиды и их биологическая активность // Растительные ресурсы. 2015. Т. 51. № 2. С. 229-259.

Венгеровский А.И., Суслов Н.И., Кайгородцев А.В., Удут В.В., Гурто Р.В., Слепичев В.А., Полومهва Н.Ю. Противотревожные и энергорегуляторные свойства водного экстракта *Filipendula vulgaris* (Rosaceae) // Растительные ресурсы. 2011. № 3. С. 136-145.

Ветошева В.И., Володина С.О., Володин В.В. Пути активации защитных механизмов организма человека при длительно действующем стрессе // Известия Коми научного центра УрО РАН. 2014. Выпуск 3 (19). С. 65-69.

Володин В.В., И. Чадин И.Ф. Обзор: Экдистероиды в мировой флоре // Вестник Института биологии Коми НЦ УрО РАН. 2003. Вып. 67. С. 2-11.

Володина С.О., Володин В.В., Чадин И.Ф. Ресурсы, биотехнология и использование экдистероидсодержащих растений // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2010. Т. 12. № 1. С. 668-674.

Губанов И.А., Киселева К.В., Новиков В.С., Тихомиров В.Н. Луговые травянистые растения: Биология и охрана. М.: Агропромиздат, 1990. 183 с.

Гудкова Н.Ю. О перспективах интродукции представителей рода Лабазник (*Filipendula* Mill.) в качестве источников лекарственного сырья // Сельскохозяйственная биология. 2012. № 1. С. 73-79.

Зайнуллин В.Г., Мишуров В.П., Пунегов В.В., Старобор Н.А., Башлыкова Л.А., Бабкина Н.Ю. Биологическая эффективность двух кормовых добавок, содержащих экдистероиды *Serratula coronata* L. // Растительные ресурсы, 2003. Т. 39. №. 2. С. 95-103.

Зеленков В.Н., Тимофеев Н.П., Колесникова О.П., Кудаева О.Т. Выявление биологической активности для водных экстрактов листовой части левзеи сафлоровидной на модели *in vitro* // Актуальные проблемы инноваций с нетрадиционными растительными ресурсами и создания функциональных продуктов. М.: РАЕН, 2001. С. 59-62.

Зибарева Л.Н., Филоненко Е.С., Кастерова Е.А., Анцупова Т.П., Ендонова Г.Б., Нестерова С.В. Экдистероиды и фенольные соединения некоторых видов *Caryophyllaceae* // Растительные ресурсы. 2020. Т. 56. № 2. С. 165-172.

Зыкова И.Д., Ефремов А.А. Состав эфирного масла надземной части *Filipendula ulmaria* (Rosaceae) в разных фазах развития растений // Растительные ресурсы. 2012. № 3. С. 370-376.

Ивановский А.А., Латушкина Н.А., Тимкина Е.Ю. Влияние экстракта из комплекса трав на клинико-гематологический статус белых мышей // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2018. № 2 (63). С. 81-84.

Ивановский А.А., Латушкина Н.А., Тимофеев Н.П. Влияние добавки растительного происхождения на поросят // Эффективное животноводство. 2020. № 9. С. 25-27.

Концепция развития биотехнологий в Республике Коми на период до 2020 года // Распоряжение правительства РК от № 371-р. Сыктывкар, 25 сентябрь 2015 г. 20 с.

Краснов Е.А., Авдеева Е.Ю. Химический состав растений рода *Filipendula* (Обзор) // Химия растительного сырья. 2012. № 4. С. 5-12.

Куракина И.О., Булаев В.М. Экдистен – тонизирующее средство в таблетках по 0,005 г // Новые лекарственные препараты. 1990. № 6. С. 16-18.

Лабазника вязолистного цветки *Filipendulae ulmariae* flores (Meadowsweet flower) / Государственная фармакопея Республики Беларусь. Минск: Минздрав РБ, 2007. Т. 2. С. 360.

Лафон Р. Фитоэкдистероиды и мировая флора: Разнообразие, распространение, биосинтез и эволюция // Физиология растений. 1998. № 3. С. 326-346.

Левзеи сафлоровидной листья – *Leuzea leaf* (*Rhaponticum carthamoides* folia) // Государственная Фармакопея РБ, Том. II. Минск, Минздрав, 2007. С. 368-369.

Маматханов А.У., Шамсутдинов М.-Р., Шакиров Т.Т. Выделение экдистерона из корней *Rhaponticum carthamoides* // Химия природных соединений, 1980. № 5. С. 528-529.

Милков А.А. Влияние спиртового экстракта из серпухи венценосной на жизнеспособность белых крыс // Аграрная наука Евро Северо-Востока. 2015. № 5. С. 68-72.

Мирзаев Ю.Р., Сыров В.Н. Влияние фитоэкдистероидов на половую активность крыс-самцов // Доклады АН УзССР. 1992. № 3. С. 47-49.

Мишуров В.П., Зайнуллин В.Г., Рубан Г.А., Савиновская Н.С., Пунегов В.В., Башлыкова Л.А. Интродукция *Serratula coronata* L. на Европейском Северо-Востоке. Сыктывкар: Коми научный центр УрО РАН, 2008. 192 с.

Плотников М.Б., Алиев О.И., Васильев А.С., Маслов М.Ю., Краснов Е.А., Дмитрук С.Е. Влияние экстрактов левзеи сафлоровидной *Rhaponticum carthamoides* на реологические показатели крови // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1999. Приложение № 1. С. 58-60.

Плотников М.Б., Алиев О.И., Васильев А.С., Маслов М.Ю., Дмитрук С.Е., Краснов Е.А. Влияние экстракта левзеи сафлоровидной на реологические свойства крови у крыс с артериальной гипертензией // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2001. Т. 64. № 6. С. 45-47.

Плотникова А.М. Гемореологическая активность экстрактов левзеи сафлоровидной *Rhaponticum carthamoides* и серпухи венценосной *Serratula coronata* при синдроме повышенной вязкости крови различной этиологии: Дис. ... канд. мед. наук. Томск: НИИ фармакологии СО РАМН, 2012. 137 с.

Пунегова Н.В. Фармакологические свойства экистероидсодержащей субстанции «Экистерон-80», полученной из серпухи венценосной (*Serratula coronata* L.) (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Пятигорск: ГОУ ВПО "Пятигорская государственная фармацевтическая академия", 2009. 24 с.

Пчеленко Л.Д., Метелкина Л.Г., Володина С.О. Адаптогенный эффект экистероидсодержащей фракции *Serratula coronata* L. // Химия растительного сырья. 2002. №1. С. 69-80.

Рубан Г.А., Зайнуллина К.С. Особенности семенной репродукции левзеи сафлоровидной и серпухи венценосной при выращивании в условиях среднетаежной подзоны Республики Коми // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2013. № 4 (35). С. 22-25.

Савиновская Н.С. Биологические особенности развития и продуктивность серпухи венценосной и серпухи неколючей при интродукции // Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты: Сб. науч. трудов. М.: РАЕН, 2003. Вып. 7. С. 154-161.

Сейфулла Р.Д. Спортивная фармакология. М.: Спорт-Фарма Пресс, 1999. 120 с.

Серпуха венценосная, трава (*Serratula coronata* L. herba) / Государственная Фармакология Республики Казахстан. Т. 2. С. 727-728 // Издательский дом «Жибек жолы», Алматы, 2009. 804 с.

Сидорова Ю.С. Физиолого-биохимическая оценка *in vivo* адаптогенных свойств фитоэкистероид содержащего экстракта серпухи венценосной: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.: ФГБНУ НИИ питания, 2014. 26 с.

Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества: Справочник. М.: МЦФЭР, 2004. 240 с

Сыров В.Н., Курмуков А.Г. Об анаболической активности фитоэкистерона, выделенного из *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin // Фармакология и токсикология. 1976. № 6. С. 690-693.

Тимофеев Н.П. Результаты практического внедрения в свиноводство рапонтикума сафлоровидного в качестве экистероидного сырья / Селекция, технология возделывания и переработки нетрадиционных растений. Симферополь: РАСХН-УААН, 1994. С. 166-167.

Тимофеев Н.П., Ивановский А.А. Анаболический эффект малых доз препаратов рапонтника // Международное совещание по фитоэкистероидам. Сыктывкар: Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, 1996. С. 132-133.

Тимофеев Н.П., Володин В.В., Фролов Ю.М. Распределение 20-гидроксиэкистерона в структуре биомассы надземной части *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin // Растительные ресурсы. 1998. Т. 34. № 3. С. 63-69.

Тимофеев Н.П. Новая технология и производственная эффективность высококачественного растительного сырья рапонтника сафлоровидного // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их практического использования. Пушино: РАСХН, 1999. Том 3. С. 465-467.

Тимофеев Н.П. Промышленные источники получения экистероидов: Часть I. Ponasterone и muristerone // Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты: Сборник научных трудов. М.: РАЕН, 2003. Вып. 9. С. 64-86.

Тимофеев Н.П. Фитоэкистероиды: Фармакологическое использование и активность (Обзор) // Медицинские науки. 2005а. № 4. С. 26-66.

Тимофеев Н.П. Структура популяций ресурсных видов: Возраст и динамика плотности *Rhaponticum carthamoides* и *Serratula coronata* (Asteraceae) на Европейском Севере // Растительные ресурсы. 2005б. Т. 41. № 3. С. 1-13.

Тимофеев Н.П. Санитарно-токсикологическая оценка *Rhaponticum carthamoides* // Актуальные проблемы инноваций с нетрадиционными природными ресурсами и создания функциональных продуктов. М.: РАЕН, 2005в. С. 123-124.

Тимофеев Н.П. Достижения и проблемы в области изучения, использования и прогнозирования биологической активности экидистероидов (Обзор) // Бутлеровские сообщения, 2006а. Том 8. № 2. С. 6-34.

Тимофеев Н.П. Продуктивность и динамика содержания фитоэкидистероидов в агропопуляциях *Rhaponticum carthamoides* и *Serratula coronata* (Asteraceae) на Европейском Севере // Растительные ресурсы. 2006б. Том 42. Вып. 2. С. 17-36.

Тимофеев Н.П., Лапин А.А., Зеленков В.Н. Оценка качества лекарственного сырья левзеи сафлоровидной методом бромной антиокислительной емкости // Бутлеровские сообщения. 2006в. Том 8. № 2. С. 35-40.

Тимофеев Н.П. Достижения и проблемы в изучении биологии лекарственных растений *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin и *Serratula coronata* L. (Обзор) // Сельскохозяйственная биология. 2007. № 3. С. 3-17.

Тимофеев Н.П. Изменчивость состава фитоэкидистероидов в агроценозе и их роль в поражаемости растений вредителями // Сибирский экологический журнал. 2009. Т. 16. № 6. С. 829-842.

Тимофеева Т.Н., Тимофеев Н.П. Идентификация и строение эндомикоризы у трех видов экидистероид синтезирующих лекарственных растений // Перспективы развития и проблемы современной ботаники. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2010. С. 230-232.

Тимофеев Н.П. Состав 65 аналогов экидистерона из левзеи: Их активность и выход из корней, семян и листьев // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования. 2017а. № Р3. С. 75-77.

Тимофеев Н.П. Химический состав и активность экидистероидов левзеи сафлоровидной из подземных и надземных частей: Мини-обзор // Химия и технология растительных веществ. Казань: ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, 2017б. С. 288-289.

Тимофеев Н.П. Доступность экидистерона из листевой части левзеи при водной и спиртовой экстракции // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования. 2017в. № S12. С. 301-304.

Тимофеев Н.П. Исследование витаминов в лекарственном сырье из листьев левзеи сафлоровидной фармакопейными методами // Химия и технология растительных веществ. Казань: ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, 2017г. С. 286-287.

Тимофеев Н.П. Содержание витаминов в листьях левзеи сафлоровидной (на фоне экидистероидов) // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования, 2017д. № Р3. С. 72-74.

Тимофеев Н.П. Управление биосинтезом и накоплением экидистероидов *Rhaponticum carthamoides* при культивировании / Химия и технология растительных веществ. Сыктывкар, Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, 2019а. С. 221.

Тимофеев Н.П. Эффективность азотно-фосфорных удобрений на плантациях серпухи венценосной по накоплению экидистероидов в фитомассе // Известия ФНЦО, 2019б. № 1. С. 118-121.

Тимофеев Н.П. Итоги 30 лет культивирования левзеи сафлоровидной *Rhaponticum carthamoides* в агроценозе Европейского Севера // Методы и технологии в селекции растений и растениеводстве. Киров: ФАНЦ Северо-Востока, 2020. С. 210-215.

Тодоров И.Н., Митрохин Ю.И., Ефремова О.И., Сидоренко Л.И. Влияние экидистерона на биосинтез белков и нуклеиновых кислот в органах мышей // Химико-фармацевтический журнал. 2000. Т. 34. № 9. С. 3-5.

Томашко К.Х., Гуклер Р. Экологическое значение экидистероидов у морских артропод // Международное совещание по фитоэкидистероидам. Сыктывкар: Коми НЦ УрО РАН, 1996. С. 43-44.

Удинцев А.В., Ихалайнен А.А., Максимов В.А. Сравнительная экспериментальная оценка параметров токсичности и фармакокинетики лекарственных субстанций на основе фитостероида экдистерона // Фармакология. 2014. Т. 15. С. 250-262.

Фармстатья 2.5.0091.18. Госфармакопоя РФ, 14 изд. М.: ФЭМБ, 2018. Т. 4. С. 6360-6368.

Фитоэкдистероиды. СПб.: Наука, 2003. 293 с.

Шаин С.С., Терехин А.А. Растения против стрессов. М.: Оверлей. 2002. 160 с.

Шалдаева Т. М., Высочина Г. И., Костикова В. А. Фенольные соединения и антиоксидантная активность некоторых видов *Filipendula* Mill. (*Rosaceae*) // Вестник Воронежского ГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2018, № 1. С. 204-2012.

Яковлев Г.М., Новиков В.С., Хавинсон В.Х. Резистентность, стресс, регуляция. Л.: Наука, 1990. 238 с.

Albanese C., Reutens A. T., Bouzahzah B., Fu M., D'Amico M., Link T., Nicholson R., Depinho R.A., Pestel R.G. Sustained mammary gland-directed, ponasterone A-inducible expression in transgenic mice // FASEB J. 2000. No.14. P. 877-884.

Ambrosio G, Yuliandra T, Wuest B, Mazzarino M, de la Torre X, Botrè F, Diel P, Isenmann E, Parr MK. Urinary Elimination of Ecdysterone and Its Metabolites Following a Single-Dose Administration in Humans // Metabolites, 2021. V. 11. N 6. Article N: 366.

Brummitt R.K., Powell C.E. Authors of plant names: a list of authors of scientific names of plants, with recommended standard forms of their names, including abbreviations. Royal Botanic Gardens, Kew, 1992. 732 pp.

Butenandt A., Karlson P. Über die isolierung eines metamorphose-hormones der insekten in kristallisierten form // Zeitschrift für Naturforschung, 1954. No.9b. P.389-391.

Das et al., 2021 Das N., Mishra S.K., Bishayee A., Ali E.S., Bishayee A. The phytochemical, biological, and medicinal attributes of phytoecdysteroids: An updated review // Acta Pharmaceutica Sinica B, 2021. V. 11, N 7. P. 1740-1766.

Dilda P.; Foucault A.S.; Serova M.; On S.; Raynal S.; Veillet S.; Dioh W.; Lafont R. BIO101, a drug candidate targeting Mas receptor for the treatment of age-related muscle degeneration. From molecular target identification to clinical development // J. Cachexia Sarcopenia Muscle, 2016. N 7. P. 655.

Dinan L., Savchenko T., Whiting P. On the distribution of phytoecdysteroids in plants // Cellular and Molecular Life Sci., 2001. V. 58. N 8. P. 1121-1132.

Dinan L, Dioh W, Veillet S, Lafont R. 20-Hydroxyecdysone, from Plant Extracts to Clinical Use: Therapeutic Potential for the Treatment of Neuromuscular, Cardio-Metabolic and Respiratory Diseases // Biomedicines. 2021a. V. 9. N 5. Article N: 492.

Dinan L, Balducci C, Guibout L, Foucault AS, Bakrim A, Kumpun S, Girault JP, Torette C, Dioh W, Dilda PJ, Veillet S, Lafont R. Ecdysteroid metabolism in mammals: The fate of ingested 20-hydroxyecdysone in mice and rats. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2021b, Apr 2. Article N: 105896.

Glazowska J., Kaminski M.M., Kaminski M. Chromatographic separation, determination and identification of ecdysteroids: Focus on maral root (*Rhaponticum carthamoides*, *Leuzea carthamoides*) // Journal of Separation Science. 2018. V. 41. N 23. P. 4304-4314.

Govaerts S. How many species of seed plants are there? // Taxon. 2001, Vol. 50. P. 1085-1090.

Hocks P., Wiechert R. 20-Hydroxyecdysone, isoliert aus insekten. Tetrahedron Letters, 1966. V. 7. N 26. P. 2989-2993.

Hunyadi A., Herke I., Lengyel K.; Báthori M., Kele Z., Simon A., Tóth G., Szendrei K. Ecdysteroid-containing food supplements from *Cyanotis arachnoidea* on the European market: evidence for spinach product counterfeiting // Scientific Reports. 2016. V. 6. Article N: 37322. Dec 8.

Kibrik N.D., Reshetnyak J.A. Therapeutical approaches to sexual disadaptation // European Neuropsychopharmacology, 1996. V. 6. S.4 (N 1004). P. 167.

Koudela K., Tenora J., Bajer J., Mathova A., Slama K. Simulation of growth and development in Japanese quails after oral administration of ecdysteroid-containing diet // European Journal of Entomology, 1995. V. 92. P. 349-354.

Kratky F., Opletal L., Hejhalek J., Kucharova S. Effect of 20-hydroxyecdysone on the protein synthesis of pigs // Zivocisna Vyroba, 1997. N 42. P. 445-451.

Kumpun S., Girault J.-P., Dinan L., Blais C., Mariaa A., Dauphin-Villeman C., Yingyongnarongkul B., Suksamrarn A., Lafont R. The metabolism of 20-hydroxyecdysone in mice: Relevance to pharmacological effects and gene switch applications of ecdysteroids // Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2011. N 126. P. 1-9.

Lafont R., Dinan L. Practical uses for ecdysteroids in mammals including humans: An update. Journal of Insect Science. 2003. V. 3. N.7. 30 pp.

Lafont R., Dilda P., Dioh W., Dupont P., Signore S.D., Veillet S. 20-hydroxyecdysone extract of pharmaceutical quality, use and preparation thereof. Patent France FR 3065644 A1 (Biophytis). 2020. Februar 21.

Meybeck A., Bonte F., Redziniak G. Use of an ecdysteroid for the preparation of cosmetic or dermatological compositions intended, in particular, for strengthening the water barrier function of the skin or for the preparation of a skin cell culture medium, as well as to the compositions. US Patent 5,609,873. 1997. March 11.

Nishimoto N., Shiobara Y., Inoue S.S., Fujino M., Takemoto T., Yeoh C.L., Oliveira F.D., Akisue G., Akisue M.K., Hashimoto G. Three ecdysteroid glycosides from *Pfaffia iresinoides* // Phytochemistry, 1988. N. 27. P. 1665-1668.

Purser D.B., Baker S.K. Ecdysones used to improve productivity of ruminants. US Patent 5,922,702. 1999. July 13.

Selepcova L., Sommer A., Vargova M. Effect of feeding on a diet containing varying amounts of *Rhaponticum carthamoides* hay meal on selected morphological parameters // European Journal of Entomology, 1995. V. 92. P. 391-397.

Shibuya T., Ario T., Fukuda S. Composition. US Patent 6,224,872. 2001. May 1.

Shikov A.N., Narkevich I.A., Flisyuk E.V., Luzhanin V.G., Pozharitskaya O.N. Medicinal plants from the 14th edition of the Russian Pharmacopoeia, recent updates // Journal of Ethnopharmacology, 2021. V. 268. 2021. Article N: 113685.

Slama K., Koudela K., Tenora J., Mathova A. Insect hormones in vertebrates: anabolic effects of 20-hydroxyecdysone in Japanese quail // Experientia, 1996. Vol.52. No.7. P.702-706.

Slama K. Vitamin D1 versus ecdysteroids: Growth effects on cell regeneration and malignant growth in insects are similar to those in humans // Eur. J. Entomol., 2019. V. 116. P. 16-32.

Tóth N., Hunyadi A., Báthori M., Zádor E. Phytoecdysteroids and vitamin D analogues--similarities in structure and mode of action // Current medicinal chemistry, 2010. V. 17. N 18. P. 1974-1994.

Tsitsimpikou C., Tsamis G.D., Siskos P.A., Spyridaki M.H., Georgakopoulos C.G. Study of excretion of ecdysterone in human urine // Rapid Commun Mass Spectrom. 2001. Vol.15. No.19. P.1796-1801.

Volodin V., Chadin I., Whiting P., Dinan L. Screening plants of European North-East Russia for ecdysteroids // Biochemical Systematics and Ecology, 2002. V. 30. N 6. P. 525-578.

Zibareva L. Distribution and levels of phytoecdysteroids in plants of the genus *Silene* during development // Arch Insect Biochem Physiol. 2000. V. 43. N 1. P. 1-8.

ГЛАВА 3

РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ ФИТОГЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРИИ

3.1. Фармпрепараты и фитобиотики с экдистероидами

Растения издавна являются одним из основных постоянно возобновляемых источников биологически активных соединений. В связи с этим разработка и применение фармакологических средств на основе вторичных метаболитов растений в ветеринарной медицине является одним из актуальных направлений. Биологически активные соединения лекарственных растений разнообразны как по составу экстрактивных веществ, так и по фармакодинамике в организме млекопитающих. Особое место в лекарственной флоре занимают растения богатые флавоноидами (лабазник вязолистный, шлемник байкальский, володушка козелецелистная, зверобой большой, тысячелистник благородный, ромашка пахучая и аптечная и т.д.) и экдистероидами (левзея сафлоровидная, серпуха венценосная, родиола розовая, лихнис халцедонский, волдырник ягодный). Флавоноиды – группа биологически активных веществ полифенольной природы, в основе которых лежит фенилпропановый скелет, состоящий из С6–С3–С6 – углеродных единиц. Свое название они получили от латинского слова “*flavus*” – желтый, т. к. первые выделенные флавоноиды имели желтый цвет. Флавоноиды способны укреплять стенки кровеносных сосудов (обладают сосудоукрепляющим действием). Благоприятное влияние флавоноидов на состояние капиллярной системы обычно проявляется в снижении патологически повышенной проницаемости капилляров и в устранении их ломкости и хрупкости. Флавоноиды способствуют задержке аскорбиновой кислоты в организме, приводя её к аккумуляции, прежде всего, в надпочечниках. Флавоноиды нормализуют лимфоток, с чем связано их противоотечное действие. Наряду с действием на сосуды, флавоноиды обладают кардиотоническим влиянием. Наиболее изучены флавоноиды – кверцетин и рутин.

Среди разнообразных низкомолекулярных физиологически активных веществ, синтезируемых растениями, особое место занимают экдистероиды. Экдистероиды – полигидроксированные стероиды, структурно подобные гормонам линьки и метаморфоза членистоногих. Они обладают уникальными фармакотерапевтическими свойствами, обусловленными их взаимодействием с системой мононуклеарных фагоцитов организма млекопитающих (Ивановский с соавт., 2012). К настоящему времени выделено более 500 экдистероидов из объектов растительного и животного мира. Экдистероиды являются основой для создания препаратов широкого спектра действия на организм животных. Данные соединения проявляют значительный анаболический эффект на организм

млекопитающих и обладают иммуностропным и тонизирующим влиянием. Экдистероиды – новое направление в различных областях медицины, указывающее на возможности создания новых экологических препаратов.

3.2. Биоинфузин – препарат из левзеи сафлоровидной

Биоинфузин был экстрагирован из предварительно высушенной надземной части растения левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides*). Полученное из Крестьянского хозяйства «БИО» растительное сырье левзеи сафлоровидной проходило предварительные испытания на контаминацию некоторыми токсикантами и радионуклидами. В результате было установлено, что надземная часть биомассы левзеи сафлоровидной не имела превышения ПДК ни по одному анализируемому показателю (ртуть, мышьяк, медь, свинец, кадмий, цинк, ГХЦГ – изомеры, ДДТ, метафос, карбофос)

Перед наработкой препарата в исходном материале методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли содержание действующего начала 20-гидроксиэкдизона (Володин В.В., Институт биологии Коми НЦ РАН). С этой целью из предварительно высушенного растительного сырья левзеи сафлоровидной удалялись стерины и другие неполярные соединения с помощью гексана и хлороформа. Окончательная очистка экдистероидов от гидрофильных и гидрофобных примесей осуществлялась твердофазной экстракцией из водного раствора 60 % метанолом на колонке Диасорб – C₁₆T/130, 40-100 мкм. Предварительная тонкослойная хроматография (ТСХ) метанольных экстрактов отражала наличие нескольких зон с флюоресценцией, типичной для экдистероидов.

Идентификация экдистероидов в очищенных экстрактах проводилась путем сравнения времени удерживания обнаруженных веществ и стандартных образцов экдистероидов с использованием аналитической нормально-фазовой и обращенно-фазовой ВЭЖХ. Обращенно-фазовая ВЭЖХ (колонка 150x4 мм, Диасорб – C₁₆T/130, 6 мкм, элюент – вода : ацетонитрил : тетрагидрофуран 100 : 16 : 4, скорость элюирования 0,7 мл/мин оказалась предпочтительнее нормально-фазовой системы (колонка 250x4 мм, Диасорб – 130, гексан : изопропиловый спирт : вода 100 : 40 : 3, скорость элюирования 0,5 мл/мин), поскольку в последней не происходило разделения 20-гидроксиэкдизона и других экдистероидов.

Количественное определение фитоэкдистероида – 20-гидроксиэкдизона (20Е) осуществлялось методом абсолютной градуировки в системе обращенно-фазовой ВЭЖХ, а также методом, основанном на сочетании нормально-фазовой ВЭЖХ (элюент дихлорметан : изопропанол : вода 125 : 30 : 2, скорость элюирования 1 мл/мин). В результате определено, что наибольшее количество 20Е содержится в молодых листьях в начале развития, а затем в бутонах и цветочных корзинках во время бутонизации и цветения (0,4-0,5 %) (Тимофеев и др., 1998).

Исследования исходного лекарственного сырья из надземной части левзеи сафлоровидной на содержание некоторых химических веществ показали, что в 1 кг сырья находится: кальция – 1,0 г, фосфора – 0,45 г, протеина – 27,6 %, клетчатки – 14,8 %, золы – 9,4 . В качестве сырья для наработки биоинфузина использовали предварительно высушенные листья растения левзеи сафлоровидной с содержанием 20Е – 0,257 %. Сушка осуществлялась в течение 3-х суток при $T = 30-40^{\circ}$, в темном, хорошо вентилируемом сушильном шкафу.

Экстракция проводилась в стеклянных бутылках из темного стекла, или в термосах в течение 10 суток при T окружающей среды $20-25^{\circ}\text{C}$ водно-этанольным растворителем. Супернатант отделяли от исходного материала двухэтапной фильтрацией, сначала через бумажный фильтр, а затем через стерильный фильтр "Владипор" в стерильную стеклянную посуду.

Исследования аминокислотного состава опытных образцов препарата, полученного в различных режимах экстракции, показали, что препарат содержит богатый набор аминокислот. Данные приведены в таблице 9.

Таблица 9

Аминокислотный состав препарата биоинфузин

Аминокислота	мг/г СВ	в % от сырого протеина	в % от общего азота
Аспарагиновая	0,0031	10,5	6,9
Треонин	0,0015	5,2	3,9
Серин	0,0013	4,4	3,7
Глутаминовая	0,004	13,8	8,2
Пролин	0,002	6,6	5,0
Глицин	0,0017	5,8	6,8
Аланин	0,0019	6,3	6,1
Цистин	0,0002	0,7	0,5
Валин	0,0019	6,3	4,7
Изолейцин	0,0013	4,2	2,8
Лейцин	0,0032	10,9	7,3
Тирозин	0,0012	4,1	2,0
Фенилаланин	0,0015	5,0	2,7
Гистидин	0,004	1,2	2,1
Лизин	0,0019	6,4	7,7
Аргинин	0,0016	5,5	11,0
Сумма	0,0289	96,9	81,4

Окончательный состав готового препарата включал в себя 20Е, аминокислоты, глюкозу, натрия хлорид, этанол. Идентификацию биоинфузина осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинах "Силуфол"

254 UV в системе растворителей этанол – вода дист. 4:1. Для этого из наработанной и расфасованной в стеклянные флаконы одной серии препарата микрошприцем брали пробу и наносили на пластины с периодичностью 1 раз в месяц в течение 13 мес., просматривали характер флюоресценции в УФ-лучах, сравнивая со стандартным раствором 20-гидроксиэкдизона. На протяжении всего периода наблюдений характер флюоресценции (зеленовато-голубое свечение в УФ-лучах) и величина $R_f = 0,8$ не изменялась. Сухой остаток в препарате находился в пределах 50-65 мг/мл. После стерилизации и проверки на безвредность биоинфузин использовали для проведения экспериментов на животных. На основании экспериментальных данных установлен оптимальный состав препарата биоинфузин, в качестве основного действующего вещества которого определен 20-гидроксиэкдизон. Технология получения биоинфузина легла в основу технических условий, утвержденных Департаментом Ветеринарии МСХ РФ в 2000 г.

3.3. Фармакотоксикологическая оценка биоинфузина

При исследовании острой токсичности биоинфузина установлено $LD_0 = 4500$, $LD_{50} = 9500$ и $LD_{100} = 14500$ мг/кг массы тела.

Для оценки субхронической токсичности и кумулятивных свойств биоинфузин вводили внутримышечно, ежедневно в течение первых 4 дней в дозе $1/10 LD_{50}$, что соответствовало 950 мг/кг массы тела, а в последующем через каждые 4 дня дозу увеличивали в 1,5 раза.

Доза 950 мг/кг приводила на 4-й день опыта к умеренному лейкоцитозу, эритропении и гемоглобинемии. Начиная с 16-го дня эксперимента, состояние мышей ухудшалось. Масса внутренних органов увеличивалась в среднем на 5 %. Ежедневное введение биоинфузина, начиная с дозы $1/2 LD_{50}$ (4800 мг/кг), на 19-ый день опыта приводило к гибели 10% животных, а к 25 дню эксперимента после введения очередной дозы соответствующей 10800 мг/кг массы тела пало еще 40% мышей. На вскрытии у павших животных обнаруживали увеличение массы паренхиматозных органов на 5-10% в сравнении с контролем. Коэффициент кумуляции биоинфузина составил 9.

Исследование хронической токсичности проводили на белых мышах в течение 30 дней. Мышам, распределенным на 3 группы (опыт) по 10 голов в каждой, биоинфузин вводили внутрибрюшинно в дозах 1000; 100 и 50 мг/кг, контрольным мышам вводили физиологический раствор в объеме 0,5 мл.

Доза 1000 мг/кг вызывала достоверное уменьшение лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина. Масса паренхиматозных органов уменьшалась на 8-10 %. Слизистая желудочно-кишечного тракта незначительно гиперимирована. В течение всего периода наблюдений в этой группе общее состояние животных было

умеренно угнетенным, потребление корма снижалось на 15-20 % и увеличивалось потребление воды на 10-15 % в последнюю декаду опыта, падеж составил 10%.

В группе, где доза в течение всего периода наблюдений составляла 100 мг/кг массы тела общее состояние животных не отличалось от контроля, но к окончанию срока опыта незначительно увеличивалась масса печени и селезенки ($P>0,05$).

Доза 50 мг/кг массы тела не вызывала достоверных изменений со стороны исследуемых показателей, клинико-физиологическое состояние животных не отличалось от контроля.

Для исследования эмбриотропного влияния биоинфузина на беременных самок белых мышей их распределяли на четыре группы (по 10 голов в каждой). Первая группа – мыши, которым внутримышечно вводили биоинфузин в дозе 950 мг/кг, вторая группа – биоинфузин вводили в дозе 475 мг/кг, третья группа – биоинфузин вводили в дозе 95 мг/кг, четвёртая группа – контрольная (препарат не вводили). На 19-й день беременности половину животных умерщвляли и исследовали эмбриональный материал.

В результате установлено, что вес и кранио-каудальный размер эмбрионов во всех группах достоверно не отличался ($P>0,05$) и составил $1,57\pm 0,01$ г и $22,5\pm 0,1$ мм соответственно. При внешнем осмотре глаз, ушей, черепа, передней брюшной стенки, позвоночника, конечностей и хвоста патологий не выявлено. При исследовании состояния внутренних органов, как и при исследовании скелета, не выявлено отклонений от нормы.

Количество жёлтых тел и мест имплантации у животных опытных и контрольной групп не отличались. То же самое относится и к величинам, характеризующим постимплантационную гибель. Масса мышат при рождении в подопытных и контрольной группах отличалась недостоверно ($P>0,05$) и составила $1,62\pm 0,01$ г.

Показатели постнатального развития мышат не отличались от физиологической нормы. Роды у самок в опытных и контрольной группах наступали на 19-й день. Численность помёта в группах практически не отличалась – $9,5\pm 1,5$. Мышата рождались живые, без внешних аномалий. Масса и длина подопытных мышат мало отличались от таковых в контрольной группе на протяжении всего периода изучения ($P>0,05$).

Как в опытных, так и в контрольной группах шерстный покров у мышат появлялся на 4-6-й день, ушные раковины отлипали на 4-й день, открывание глаз происходило на 13-й день. Постнатальная гибель мышат наблюдалась в единичных случаях и была сравнима с контролем.

Таким образом, после введения биоинфузина мышам случаев эмбриотоксического и тератогенного действия не установлено.

При изучении местно-раздражающего действия биоинфузина путем однократных и многократных (3 введения) внутримышечных инъекций белым

мышам и телятам 30-дневного возраста установлено, что терапевтическая доза — 0,03 мл/кг (2 мг/кг) не вызывает каких-либо реакций со стороны окружающих мягких тканей, подкожной клетчатки и кожи

Внутривенные инъекции биоинфузина телятам также не оказывали негативного влияния на стенку кровеносных сосудов, форменные элементы и свертываемость крови по Мареку (в течение 8 минут при $T^0 = 20^0\text{C}$). Исследованиями на кроликах по вышеописанной методике установлено, что препарат не обладает пирогенностью и кожно-раздражающим действием. Кожная проба на кролике отрицательная. Оценка мутагенных свойств биоинфузина на индикаторных штаммах сальмонелл не выявила у него наличия фактора мутагенности.

Исходя из полученных результатов токсикологических исследований препарат биоинфузин оценен как малотоксичный: $LD_0 = 4500$ мг/кг; $LD_{50} = 9500$ и $LD_{100} = 14500$ мг/кг массы тела. При длительном применении белым мышам в хроническом опыте биоинфузин не оказывал отрицательного влияния на клинико-физиологическое состояние животных, не проявил раздражающего действия, пирогенности, эмбриотоксичности, мутагенных и кумулятивных свойств.

3.4. Применение препарата Биоинфузин в животноводстве

В современных экономических условиях промышленное животноводство сталкивается с множеством проблем, которые способны вызывать стрессовые состояния в организме животных, приводящие к нарушению иммунной системы. В связи с этим цель исследований заключалась в изучении влияния препарата биоинфузин на повышение неспецифической резистентности и воспроизводительной способности животных. Исследовательская работа проводилась в лаборатории ветеринарной медицины ГНУ УГНИИСХ УР (С.В. Закирова, Е.В. Паньков) на базе двух хозяйств Республики Удмуртия: ОНТП «Первомайское» Завьяловского района и в СПК «Сергинский» Базинского района, где было исследовано в общей сложности 53 коровы дойного стада. Клинические исследования проводились по общепринятому плану диспансеризации животных. При осмотре коров в ОНТП «Первомайское» выявлены следующие изменения: рассасывание последних хвостовых позвонков, ребер, утолщение кожи. Изменения шерстного покрова проявлялись взъерошенностью, тусклым цветом и аллопециями. Со стороны сердечно-сосудистой системы регистрировали тахикардии, дистонии и положительный венный пульс. Исследования мочеполовой системы выявили болезненность в области почек, пустулезные вульвовагиниты — у 100% животных. При ректальном исследовании выявлены кистозные изменения в яичниках и хронические эндометриты.

В СПК «Сергинское» аналогичное обследование дало следующие результаты: нарушения опорно-двигательного аппарата в форме искривления и

утолщения суставов конечностей, чрезмерное обрастание животных шерстью. По результатам гинекологического обследования выявлены коровы, не оплодотворенные в течение 70 дней и более. У большей части из них, после отела, были осложнения в виде задержания последа или послеродового эндометрита. Излишне продолжительный сервис-период был вызван переходом острых послеродовых заболеваний в хроническую форму. Выявлены и другие гинекологические заболевания, связанные с нарушением гормональной регуляции полового цикла – это гипофункции и кисты яичников. В одном случае имело место новообразование в полости матки. Пустулезные вульвовагиниты различной степени тяжести отмечены у 100% исследованных коров. Выявлены нарушения сердечно-сосудистой деятельности – тахикардии.

Данные хозяйства были стационарно неблагополучными по инфекционному ринотрахеиту и хламидиозу. По результатам биохимических исследований крови выявлен дефицит основных показателей: каротина, общего белка, кальция, резервной щелочности, витаминов А и Е, повышенное содержание гамма-глобулинов (γ). Результаты лабораторных исследований сыворотки крови на содержание белка и его фракций, проведенные перед началом опыта, показаны в таблице 10.

Таблица 10

Содержание белка и его фракций в сыворотке крови коров (n = 53)

Название хозяйства	Общий белок, г /л	Альбумины, %	Глобулины, %		
			α	β	γ
ОНТП «Первомайское»	81,7 $\pm$ 1,8	32,8 $\pm$ 2,2	11,6 $\pm$ 1,1	13,7 $\pm$ 1,2	41,9 $\pm$ 2,1
СПК «Сергинский»	85,0 $\pm$ 2,5	31,1 $\pm$ 1,9	11,9 $\pm$ 1,3	12,3 $\pm$ 0,5	31,8 $\pm$ 1,4
Норма	72,0-87,1	33,0-52,06	12,0-17,6	6,6-9,3	27,0-30,0

В схеме лечения (табл. 11) гинекологических патологий у коров учтены следующие условия:

- использование биоинфузина в виде в/м инъекций;
- гормональные обработки на период применения биоинфузина исключена;
- антибиотики только в случаях бактериальной инфекции;
- блокады, массаж яичников и матки по показаниям.

На основании полученных результатов исследований в каждом хозяйстве были сформированы 2 опытные и 2 контрольные группы по 5 коров в каждой с различными генитальными патологиями:

1. Коровы с острыми послеродовыми эндометритами.

2. Животные с субклиническими эндометритами, проявляющимися гнойными выделениями во время течки, многократно и безрезультатно осеменяющиеся.

Таблица 11

**Схема лечебно-профилактических мероприятий,
проводимых на коровах с использованием биоинфузина**

Группа животных	Применяемая схема лечения
Первая – контрольная	Раствор гипохлорита натрия 1000 мг/л -300 мл в полость матки 5 дней подряд. Йодопен 2 суппозитории в/маточно двукратно с интервалом 24 часа.
Первая – опытная	Раствор гипохлорита натрия 1000 мг/л -300 мл в полость матки 5 дней подряд. Йодопен 2 суппозитории в/маточно двукратно с интервалом 24 часа + биоинфузин 15 мл внутримышечно 5 инъекций с интервалом 24 часа.
Вторая – контрольная	Новокаиновая блокада по Исаеву. Ректальный массаж матки. Линимент синтомицина 50 мл в матку в течение 5 дней.
Вторая – опытная	Новокаиновая блокада по Исаеву. Ректальный массаж матки. Линимент синтомицина 50 мл в матку в течение 5 дней + биоинфузин 15 мл внутримышечно 5 инъекций с интервалом 24 часа.

Учитывая выявленные патологии, были применены традиционные схемы лечения (контроль) и схемы, дополнительно включающие инъекции биоинфузина (опыт). По окончании лечения животным обеих опытных групп 2 дня в период половой охоты (перед осеменением) и 3 дня после осеменения вводили биоинфузин в дозе 15 мл внутримышечно один раз в сутки. После проведенного курса лечения были исследованы морфологические и биохимические показатели крови. Результаты приведены в таблицах 12 и 13.

Таблица 12

**Биохимия крови эндометритных коров после включения биоинфузина
в схему лечения (n = 5 в группе)**

№ группы	Общий белок, г/л	Альбумины, %	Глобулины, %		
			α	β	γ
Первая – контрольная	81,7±2,1	31,7±1,4	11,6±1,1	13,7±0,1	41,9±3,1
Первая – опытная	84,0±1,3	36,5±2,1*	12,8±0,5*	13,9±2,1	51,0±3,6*
Вторая – контрольная	85,0±3,1	31,1±2,1	11,9±1,0	12,3±1,9	31,8±2,8
Вторая – опытная	86,0±2,5	34,2±2,1*	13,1±1,8*	13,0±2,0	47,9±3,0*

* $P < 0,05$ в сравнении с контролем

По результатам биохимических исследований, характеризующихся более высокими показателями общего белка и его фракций в сыворотке крови коров контрольных и опытных групп, можно сделать вывод об интенсификации

иммунного ответа коров, которым вводили биоинфузин. Наиболее убедительно об этом свидетельствует увеличение гамма-глобулина в обеих опытных группах в сравнении с контролем на 21,7 и 51% и альбумина на 15 и 9,7% соответственно.

Таблица 13

Морфология крови эндометритных коров после включения биоинфузина в схему лечения (n = 5 в группе)

Номер группы	HGB, г/л	ESR, мм/ч	RBC, $\times 10^{12}/л$	WBC, $\times 10^9/л$
Первая – контрольная	107,0 $\pm$ 3,1	0,4 $\pm$ 0,1	4,9 $\pm$ 1,5	10,2 $\pm$ 2,0
Первая – опытная	110,0 $\pm$ 2,8	0,4 $\pm$ 0,1	6,0 $\pm$ 1,1*	8,3 $\pm$ 1,1
Вторая – контрольная	112,0 $\pm$ 3,1	0,4 $\pm$ 0,2	5,8 $\pm$ 1,2	8,3 $\pm$ 1,5
Вторая – опытная	121,0 $\pm$ 2,6*	0,5 $\pm$ 0,1	6,4 $\pm$ 1,6*	8,0 $\pm$ 1,4
Референсные значения	99,0-129,0	0,5-1,5	5,0-7,5	6,0-8,0

* P<0,05 в сравнении с контролем

Как видно из данных таблицы 13, в опытных группах нормализовались показатели СОЭ, гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов. Во второй опытной группе достоверно повысился гемоглобин на 8% и число эритроцитов на 10,3%, а в первой опытной количество эритроцитов на 22,4% в сравнении с контролем.

Таким образом, испытания различных схем применения биоинфузина показали, что у коров в опытных группах морфо-биохимический статус крови нормализуется.

Применение биоинфузина телятам

С целью исследования терапевтической эффективности биоинфузина в отношении желудочно-кишечных болезней телят в возрасте 1 месяца, последних распределили на 4 группы. В первой группе биоинфузин вводили внутримышечно в дозе 1,5 мг/кг живой массы, ежедневно, однократно в течение 5 дней; во второй группе вводили внутривенно 0,75 мг/кг, кратность аналогична первой группе; в третьей группе – внутримышечно вводили биоинфузин по 1,5 мл на голову, ежедневно, однократно в течение 5 дней + традиционная терапия; в четвертой группе вводили внутривенно биоинфузин 0,75 мг/кг + традиционная терапия; 5 группа (контроль) – традиционные методы лечения.

В результате установлено, что биоинфузин, применяемый внутривенно, улучшает течение заболевания, но его терапевтическая эффективность не высока (на уровне 40-50%), а внутримышечные инъекции оказались недостаточно эффективными (не более 30-40%). Совместное применение биоинфузина с традиционными методами терапии (40% глюкоза 10 мл внутривенно и гентамицин сульфат 1 мг/кг внутримышечно однократно, в течение 5 дней) позволило

достигнуть 93 % терапевтической эффективности при внутривенном введении биоинфузина и 80% при внутримышечной инъекции, что превышало данный показатель в контроле – 53%.

Применение бионфузина свиноматкам

Опыты проводили на супоросных свиноматках породы крупная белая в ЗАО «Заречье» (г. Киров). Животных распределили на контрольную и опытные группы (по 50 голов в группе).

Первая группа (контроль) – обычный рацион, применяемый в хозяйстве.

Вторая группа (опыт) – пробиотик Ветом 1.1 вводили перорально один раз в день групповым методом, из расчета 50 мг/кг массы тела в течение 30 дней.

Третья группа (опыт) – пробиотик Ветом 1.1 вводили один раз в день в дозе 50 мг/кг массы тела и внутримышечно вводили биоинфузин в дозе 0,02 мл/кг 1 раз в неделю в течение месяца.

В начале (за день до опыта) и по окончании (через 30 дней от начала эксперимента) опыта кровь исследовали на морфологические, биохимические и иммунологические показатели. Морфологические показатели крови (эритроциты, лейкоциты, гемоглобин) определяли согласно общепринятым методикам: эритроциты и лейкоциты в камере Горяева, гемоглобин с помощью гемометра Сали, общий белок нефелометрическим методом (Антонов Б.И., 1991).

Содержание церулоплазмينا в сыворотке крови определяли по методике Равина (Камышников, 2000), малоновый диальдегид (МДА) по тесту с тиобарбитуровой кислотой (Гаврилов с соавт., 1987), сульфгидрильные (тиоловые) SH-группы белков фотоколориметрическим ультрамикрометодом (Фоломеева, 1981).

Определение бактерицидной активности сыворотки крови проводили по методу Т.А. Кузьминой и О.В. Смирновой (1976), лизоцимной активности по методу В.Г. Дорофейчук (1968), содержание щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) – тубдиметрическим методом с помощью анализатора «Hitachi 902» и тест-системы Diagnostica GmbH, Roche. В течение всего срока наблюдений (30 дней до и 14 дней после опороса) учитывали клиническое состояние свиноматок, а затем и жизнеспособность родившихся от них поросят в течение 14 дней после рождения. Математическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы «ASD EXE». Достоверность полученных результатов учитывали в соответствии с критерием Стьюдента при уровне вероятности $P < 0,05$.

Результаты исследований. Перед началом опыта исследуемые морфологические показатели находились на уровне нижней границы нормы во всех группах. К окончанию опыта установлено влияние Ветом 1.1 и биоинфузина на морфо-биохимические показатели крови свиней. Увеличилось количество лейкоцитов

на 18%, эритроцитов на 14% и гемоглобина на 8,8% соответственно ($P < 0,05$). Все показатели находились в пределах физиологической нормы. У свиноматок третьей опытной группы, в которой применяли совместное использование пробиотика и препарата биоинфузин положительные сдвиги отмечены по всем исследуемым биохимическим показателям крови (табл. 14). Наиболее выраженные изменения отмечены у церулоплазмينا, который увеличился на 30%, АЛТ и АСТ снизились на 20-30%, ЛАС и БАС увеличились на 20-30% соответственно. В опытных группах отмечено достоверное ($P < 0,05$) снижение МДА на 8-28% и повышение SH-групп от 11 до 25%, что является положительным фактором, характеризующим антиоксидантную активность организма. Щелочная фосфатаза у свиноматок всех групп достоверно не изменялась ($P > 0,05$).

Таблица 14

**Влияние препарата биоинфузин и пробиотиков
на иммунно-биохимический статус свиней (n = 15 в группе)**

Показатель	Первая группа – контроль	Вторая группа – Ветом 1.1	Третья группа – Ветом 1.1 + биоинфузин
В начале опыта			
Общий белок, г/л	65,2±1,0	62,2±1,2	60,5±2,0
Церулоплазмин, мг%	29,5±1,2	28,5±1,0	27,5±1,5
SH группы, мкмоль/л	1,5±0,2	1,4±0,1	2,0±0,1
МДА, мкмоль/л	4,9±0,4	4,5±0,1	4,7±0,1
АЛТ, Ед/л	49±2,2	48±1,2	39±2,1
АСТ, Ед/л	62±2,1	63±1,2	65±2,0
ЛАС, %	6,0±0,1	5,0±0,1	7±0,1
БАС, %	39,1±2,5	36±2,0	35±2,1
ЩФ, Ед/л	133±3,2	135±2,2	132±2,5
По окончании опыта			
Общий белок, г/л	64,8±1,3	65,2±1,2*	68,5±2,5*
Церулоплазмин, мг%	30,5±1,2	29,5±1,0	37,5±1,5*
SH группы, ммоль/л	1,5±0,1	1,4±0,2	2,5±0,5*
МДА, мкмоль/л	5,0±0,4	4,6±0,4	3,2±0,5*
АЛТ, Ед/л	50±2,0	40±2,0*	24±1,1*
АСТ, Ед/л	62±2,1	52±2,1*	45±2,6*
ЛАС, %	5,8±0,1	5,0±0,2	9±0,1*
БАС, %	40,0±1,6	37,0±1,5	45,0±2,5*
ЩФ, Ед/л	132±2,2	133±1,5	133±2,2

* при $P \leq 0,05$ в сравнении с началом опыта

Таким образом, полученные результаты свидетельствовали о том, что у животных опытных групп оптимизировались показатели, характеризующие антиоксидантную (церулоплазмин, МДУ), иммунную (БАС, ЛАС) и гепатопротекторную (АЛТ, АСТ) функции организма.

На протяжении всего периода наблюдений беременность у свиноматок в опытных группах протекала без отклонений от нормы, а полученный приплод оказался достаточно жизнеспособным, отклонения в здоровье отмечены не более чем у 19,2 % животных, из которых пало в пределах 5,8 % поросят. В контрольной группе в 20 % случаев отмечено рождение слабых поросят, а падеж составил 10 % вследствие развития у них диарейного синдрома (табл. 15).

Таблица 15

Показатели жизнеспособности поросят

Группа	Кол-во новорожденных	Заболеваемость		Летальность		Сохранность	
		гол.	%	гол.	%	гол.	%
Первая группа – контроль	500	100	20,0	50	10,0	450	90,0
Вторая группа – Ветом 1.1	480	80	16,6	20	4,2	460	95,8
Третья группа – Ветом 1.1 + биоинфузин	490	50	10,2	20	4,0	470	96,0

Из данных таблицы 15 видно, что наилучшие результаты были достигнуты во второй и третьей группах, в которых заболело наименьшее количество поросят (10,2 и 16,6 %). В этих группах выжило максимальное количество животных (96 и 95,8 %), тогда как в контроле заболели 20 % поросят, а выжили 90 %. Во второй и третьей опытных группах заболели 16,6 и 10,2 %, а выжили 95,8 и 96,0 % соответственно. После достижения двухнедельного возраста падеж в опытных группах прекратился.

В результате проведенных экспериментов установлено, что пробиотик Ветом 1.1 в комплексе с биоинфузином улучшают иммунно-биохимический статус супоросных свиноматок, что подтверждается их клиническим состоянием и результатами анализов крови. У животных возрастает церулоплазмин, нормализуются общий белок, тиоловые группы, МДА, АЛТ, АСТ, лизоцимная и бактерицидная активность сыворотки крови, а также оптимизируются морфологические показатели крови (эритроциты, лейкоциты и гемоглобин). Полученный приплод оказался более жизнеспособным в группе, где использовали схему совместного применения пробиотика и биоинфузина.

3.5. Фармакотоксикологическая оценка экстракта из серпухи венценосной

Работа выполнялась в 2013-2017 годах на базе кафедры диагностики, терапии, морфологии и фармакологии ФГБОУ ВО ВГСХА, лаборатории ветбиотехнологии ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока (г. Киров). Исходная субстанция (серпуха-порошок из апикальных частей *S. coronata*) была получена из КХ БИО (г. Коряжма, Архангельской области). Эксперименты проводили на нелинейных белых крысах аспирантом А. А. Милковым в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Хабриев Р.У., 2005). Определяли токсичность комплекса веществ *S. coronata*, полученных в результате экстракции 70 % этанолом. Крыс подбирали по принципу аналогов в возрасте 5 месяцев, массой $150 \pm 2,5$ грамма, клинически здоровых. Было сформировано 5 групп по 6 животных в каждой группе. Интраперитонеально вводили приготовленный экстракт. Оценивали влияние на состояние внутренних органов и морфологические показатели крови. Объем вводимой жидкости каждой крысе во всех группах составлял 1 мл на животное. Концентрации экстрактивных веществ, в т. ч. экдистероидов в данном объеме, в каждой группе подбирались различные.

Экстракт вводили, отступив несколько сантиметров от белой линии живота, фиксируя животное вниз головой, чтобы не задеть внутренние органы. В опытных группах экстракт из серпухи вводили крысам в следующих дозах: в первой – 400 мг/кг, во второй – 600 мг/кг, в третьей – 800 мг/кг и в четвертой – 1000 мг/кг. В 1 мл взвеси изучаемого экстракта было сконцентрировано 60 мг суммы экстрактивных веществ, из которых основная часть (40 мг) приходилась на 20-гидроксиэкдизон. После введения различных количеств экстракта белым крысам установлены следующие клинико-физиологические процессы.

В первой группе (доза экстракта 400 мг/кг) через 5 минут наблюдали учащенное дыхание (ЧД), затем мочеиспускание и дефекацию через 10 минут, после чего зафиксировано беспокойство и учащение ЧСС (частота сердечных сокращений). График ЧСС и ЧД после введения крысам экстракта *S. coronata* в дозе 400 мг/кг представлен на рисунке 6.

Во второй группе (доза экстракта 600 мг/кг) у животных после введения экстракта через 3 минуты наблюдали учащение дыхания, затем через 5 минут учащение ЧСС, через 10 минут отмечали беспокойное поведение, мочеиспускание и дефекацию. Все крысы в группе выжили (рис. 7).

В третьей группе (доза экстракта 800 мг/кг) у животных также наблюдали учащение дыхания, повышение ЧСС, мочеиспускание, дефекацию через вышеописанные интервалы времени. Все крысы в группе выжили (рис. 8).

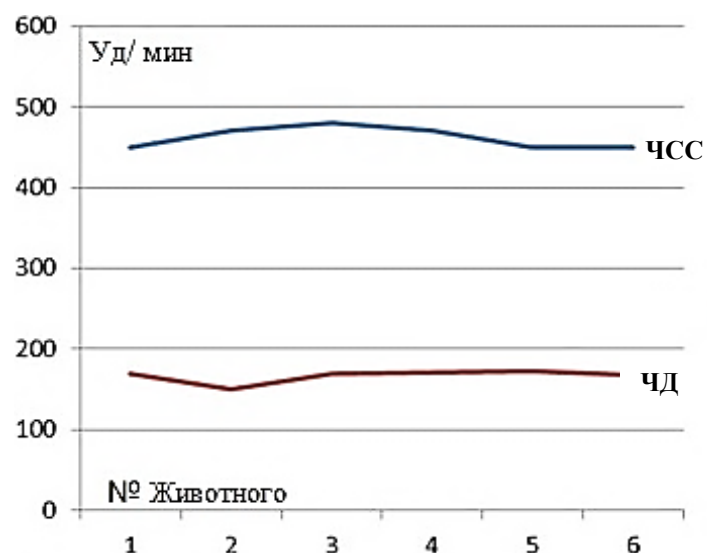


Рис. 6. График ЧСС и ЧД у крыс после введения экстракта *S. coronata* в дозе 400 мг/кг

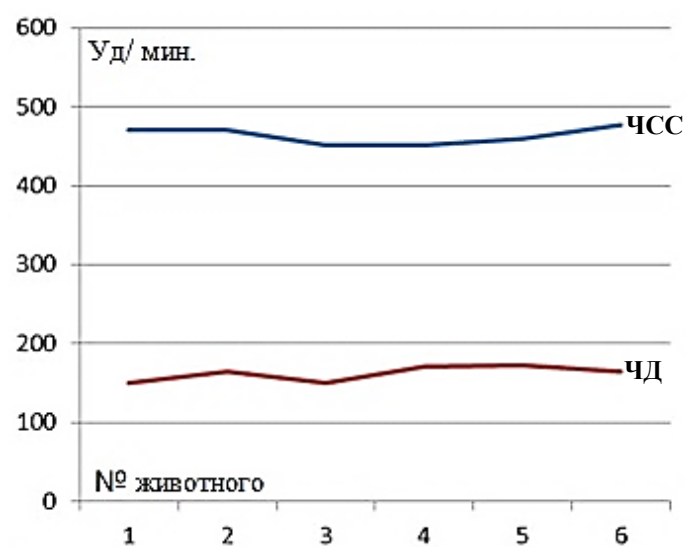


Рис. 7. График ЧСС и ЧД у крыс после введения экстракта *S. coronata* в дозе 600 мг/кг

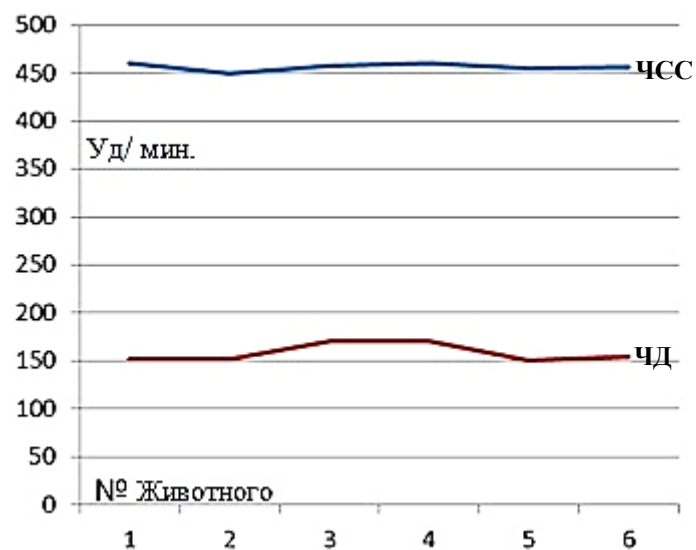


Рис. 8. График ЧСС и ЧД у крыс после введения экстракта *S. coronata* в дозе 800 мг/кг

У животных четвертой группы (доза 1000 мг/кг) наблюдали следующую реакцию на введение экстракта: через 3 минуты учащенное дыхание и возрастание ЧСС, через 5-10 минут беспокойство, выразившееся в повышении двигательной активности, затем мочеиспускание и дефекация, после чего наблюдали рефлекс умывания через 15 минут. Все крысы в группе выжили (рис. 9).

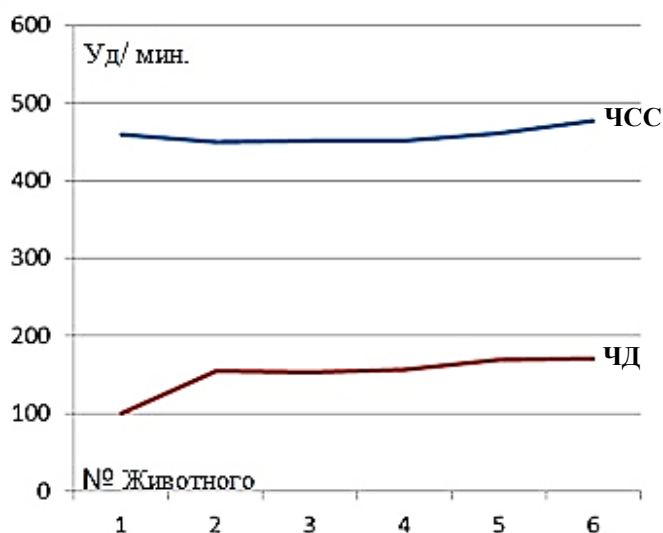


Рис. 9. График ЧСС и ЧД у крыс после введения экстракта *S. Coronata* в дозе 1000 мг/кг

В завершении эксперимента была взята кровь и проведены исследования на ряд показателей, характеризующих ее морфологическую составляющую: лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, абсолютное количество лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, нейтрофилов, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, гематокрит, концентрация гемоглобина в эритроците, не зависимо от объема клетки, процентное распределение эритроцитов по величине, тромбоциты, тромбоцит, объем тромбоцита, распределение тромбоцитов по величине. Результаты анализа крови белых крыс после введения различных доз экстракта *S. coronata* представлены в таблицах 16 и 17.

Как видно из данных, представленных в таблице 16, дозы экстракта *S. coronata* 600 мг/кг, 800 и 1000 мг/кг вызвали достоверные ($P \leq 0,05$) изменения некоторых морфологических показателей крови крыс. Количество лейкоцитов у животных во второй, третьей и четвертой группах увеличилось на 27-34 % (абсолютное значение от $7,42 \pm 0,2$ до $7,80 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$) в сравнении с контролем. Число лимфоцитов достоверно ($P \leq 0,05$) снизилось на 35 % во 2-ой опытной группе ($0,59 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с контролем.

Количество эритроцитов достоверно ($P \leq 0,05$) возросло на 19 % в третьей группе ($9,18 \pm 1,2 \times 10^{12}/\text{л}$) в сравнении с контролем. Концентрация гемоглобина, в сравнении с контролем, увеличилась у крыс в третьей и четвертой группах (абсолютное значение $148 \pm 2,4$ - $151 \pm 2,2 \text{ G/L}$) на 13-16 % соответственно ($P \leq 0,05$).

**Морфологические показатели крови крыс после введения экстракта
S. coronata (M±m; n = 6 в группе)**

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа (контроль)
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	6,01±0,4	7,42±0,2*	7,72±0,5*	7,80±0,1*	5,80±0,1
LYM, $\times 10^9/\text{л}$	0,74±0,01	0,59±0,01*	1,14±0,02	0,86±0,04	0,90±0,01
MID, $\times 10^9/\text{л}$	0,37±0,01*	0,42±0,01*	0,53±0,04*	0,45±0,01*	0,20±0,02
GRA, $\times 10^9/\text{л}$	0,90±0,02*	0,97±0,01*	1,16±0,01*	0,41±0,01	0,50±0,01
RBC, $\times 10^{12}/\text{л}$	6,53±2,1	7,59±1,5	8,79±0,5	9,18±1,2*	7,69±1,1
HGB, G/L	128±1,1	134±1,5	148±2,4*	151±2,2*	130±2,1
HCT, %	36,2±1,1*	40,33±1,2	43,30±2,4	46,72±1,5	41,2±2,1
MCV, FL	56,0±2,1*	53±2,4	49±2,1	51±2,2	50±2,1
MCH, PG	18,8±0,5*	17,6±0,4	15,7±1,4	16,5±1,1	16,1±2,1
MCHC, G/L	338±4,4	332±5,4	319±4,5	323±4,5	320±4,2
RDW, %	13,1±0,1	13,9±0,2	14,2±0,3	13,9±0,5	13,4±0,4
PLT, $\times 10^9/\text{л}$	214±4,5*	145±5,4*	262±4,2*	200±4,4	190±5,0
PCT, %	0,11±0,01*	0,12±0,01*	0,13±0,01*	0,11±0,01	0,10±0,01
MPV, FL	5,3±1,4	5,2±1,0	5,7±1,1	5,7±1,4	5,5±1,1
PDW, %	33,0±1,4	34,0±2,5	36,2±2,4	37,2±2,1	34,2±2,1

* $P \leq 0,05$ в сравнении с контролем

Показатель гранулоцитов в первой, второй и третьей группах превысил результат контрольной в 1,8-2,3 раза ($P \leq 0,05$), достигая значения $1,16 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$.

У крыс в первой группе гематокрит, в сравнении с контролем, снизился на 12,1 % ($P \leq 0,05$), соответствуя значению $36,2 \pm 1,1$ %, средний объем эритроцитов возрос на 12 % (абсолютное значение $56,0 \pm 2,1$ FL), а содержание гемоглобина в эритроците увеличилось на 13 % ($18,8 \pm 0,5$ PG) в сравнении с контролем ($P \leq 0,05$). В других опытных группах у крыс достоверных отличий ($P > 0,05$) по данным показателям не отмечено.

Количество тромбоцитов у крыс в третьей опытной группе превышало результат контроля на 37 % (абсолютное значение $262 \pm 4,2 \times 10^9/\text{л}$), показатель тромбокрита на 30 % ($P \leq 0,05$). Остальные исследуемые показатели крови крыс, приведенные в таблице 16, не имели достоверных отличий от контрольных значений ($P > 0,05$). Результат влияния экстракта *S. coronata* на лейкоформулу крыс показано в таблице 17.

Лейкограмма крови в опытных и контрольной группах находилась в границах нормы, но тем не менее по некоторым показателям у крыс в отдельных группах наблюдались достоверные ($P \leq 0,05$) отличия от контрольных

данных. Так, у крыс в третьей и четвертой опытных группах соотношение лимфоцитов составило $41 \pm 2,5$ и $53 \pm 3,1$ %, что превышало результат в контрольной группе на 17 и 51 % соответственно. Моноциты у животных в опытных группах не имели достоверных отличий от контрольных показателей, а нейтрофилы во второй опытной группе были выше, чем в контроле на 11 %.

Таблица 17

**Лейкограмма крови после введения крысам экстракта *S. coronata*
($M \pm m$; n = 6 в группе)**

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа (контроль)
LYM, %	$34,0 \pm 1,5$	$30,0 \pm 1,4$	$41,0 \pm 2,5^*$	$53,0 \pm 3,1^*$	$35,0 \pm 3,1$
MID, %	$8,0 \pm 0,01$	$9,0 \pm 0,10$	$8,0 \pm 0,20$	$5,0 \pm 0,10$	$10,0 \pm 0,0$
ESR, мм/час	$4,0 \pm 0,01$	$3,0 \pm 0,01$	$3,0 \pm 0,04$	$2,0 \pm 0,04$	$3,0 \pm 0,02$
GRA, %	$56,0 \pm 2,4$	$61,0 \pm 5,1^*$	$51,0 \pm 5,0$	$42,0 \pm 4,0^*$	$55,0 \pm 5,1$

* $P \leq 0,05$ в сравнении с контролем

Одним из аспектов изучения фармакодинамики экстракта *S. coronata* являлось проведение исследований, направленных на анаболическую составляющую действия фитоэкстракта. Одним из таких показателей является динамика изменения массы тела. Показатели массы тела крыс в период эксперимента представлены в таблице 18.

Таблица 18

**Масса тела белых крыс до и после введения экстракта
S. coronate, г ($M \pm m$; n = 6 в группе)**

Группа (доза, мг/кг)	Начало опыта	Конец опыта	Прирост (%)
1 группа (400)	$200,0 \pm 2,5$	$212,0 \pm 1,5^*$	6,0
2 группа (600)	$202,0 \pm 1,6$	$215,0 \pm 2,2^*$	7,5
3 группа (800)	$201,0 \pm 1,8$	$214,0 \pm 2,5^*$	7,0
4 группа (1000)	$203,0 \pm 2,1$	$216,0 \pm 2,5^*$	8,0
5 группа (контроль)	$201,0 \pm 2,5$	$210,0 \pm 2,5^*$	5,0

* $P < 0,05$ в сравнении с началом опыта

По окончании опыта масса тела крыс в первой опытной группе возрасла на 6,0 %, во второй группе – на 7,5 %, в третьей – на 7,0 % и четвертой группе на 8,0 %. Аналогичный показатель в контроле увеличился на 5,0 %, что меньше, чем в опытных группах в 1,2-1,6 раза.

Одним из индикаторов фармако-токсического действия изучаемых веществ на организм может служить состояние внутренних органов. После завершения эксперимента и эвтаназии крыс проводилось вскрытие грудной и брюшной полостей с последующим извлечением печени, легких, сердца, почек и селезенки. Внутренние органы оценивались визуально, взвешивались и подвергались гистологическим исследованиям (табл. 19).

Таблица 19

**Масса внутренних органов белых крыс после применения экстракта
S. coronata, г ($M \pm m$; $n = 6$)**

Группа (доза, мг/кг)	Печень	Легкие	Сердце	Почки	Селезенка
1 группа (400)	3,48±0,02	0,82±0,01	0,33±0,01	0,38±0,01	0,76±0,01
2 группа (600)	3,46±0,01	0,83±0,01	0,34±0,01	0,40±0,01	0,73±0,02
3 группа (800)	3,45±0,03	0,82±0,01	0,33±0,01	0,39±0,01	0,74±0,01
4 группа (1000)	3,49±0,01	0,84±0,01	0,35±0,01	0,41±0,01	0,72±0,01
5 группа (контроль)	3,42±0,01	0,74±0,01	0,32±0,01	0,37±0,02	0,71±0,02

Примечание: $P > 0,05$ в сравнении с контролем.

Как видно из результатов, представленных в таблице 19, достоверных отличий между массой внутренних органов животных контрольной и опытных групп не установлено. Во внутренних органах визуально не выявлено каких-либо патологических изменений. Показатели коэффициентов массы внутренних органов опытных и контрольных животных достоверно не отличались между собой ($P > 0,05$). При гистологическом исследовании внутренних органов (печень, почки, селезенка) патологических изменений в их структуре не найдено.

В результате установлено, что внутрибрюшинное введение экстракта *S. coronata* крысам в дозах 400 мг/кг, 600 мг/кг, 800 и 1000 мг/кг негативных последствий у них не вызывает.

Из результатов анализа крови видно, что все показатели морфологии крови между опытными и контрольными животными не имели существенной разницы и находились в нормативных границах ($P \geq 0,05$), за исключением количества лейкоцитов, содержание которых изначально оказалось низким, что можно объяснить осенне-зимним периодом времени года. Негативного эффекта на морфологию крови подопытных крыс экстракт серпухи не оказывал. При гистологическом исследовании внутренних органов достоверных изменений в их структуре не обнаружено.

Комплекс экспериментальных данных, полученных в результате проведенных экспериментов на крысах, позволяет сделать вывод о том, что экстракт

S. coronata при парентеральном введении, даже в высоких концентрациях (от 400 до 1000 мг/кг), не оказывает негативного влияния на организм животных. Исследуемые морфологические показатели крови крыс как в опытных, так и контрольной группах не выходят за пределы нормы. Динамика увеличения массы тела у крыс опытных групп, по окончании наблюдений, превышала таковую в контроле в 1,2-1,6 раза.

Исследования внутренних органов не выявили в них патологических изменений у животных во всех группах как на уровне гистоанализа, так и при визуальном осмотре и взвешивании. ЛД₅₀ определить не удалось, несмотря на введение крысам максимальных доз фитоекстракта. Таким образом, изучаемый экстракт из серпухи венценосной относится к IV классу токсичности (малотоксичные вещества).

3.6. Применение фитобиотической добавки с серпухой венценосной телятам

Объектом исследований являлись клинически здоровые телята черно-пестрой породы обоего пола в возрасте одного месяца с живой массой $50 \pm 0,5$ кг. Группы животных подбирали по принципу аналогов. Все животные находились на общехозяйственном рационе и имели одинаковые условия содержания. Для проведения экспериментов использовали Фитокомплекс *S. coronata*, в состав которого входили мелко размолотая на лабораторной мельнице предварительно высушенная надземная часть серпухи венценосной (получена из КХ БИО) и наполнитель на основе сухого молока и измельченной зерносмеси. По внешнему виду Фитокомплекс *S. coronata* представлял собой порошкообразный микс серо-зеленого цвета с ярко выраженным запахом свежескошенной травы. В целевом продукте (Фитокомплекс *S. coronata*), концентрация экидистероидов составляла 500 мг/кг, из которых 250 мг/кг приходилось на долю экидистерона. Фитокомплекс расфасовывали в полиэтиленовые пакеты по 100 грамм и хранили в сухом месте при температуре от 0°С до +10°С. В 1 кг кормосмеси содержалось 100 грамм *S. coronata*.

В первой опытной группе применяли Фитокомплекс в дозе 0,5 грамма на голову в сутки или 10 мг/кг массы тела перорально. Во второй опытной группе животные получали по 1 грамму на голову в сутки или 20 мг/кг массы тела перорально, в третьей опытной группе по 1,5 грамма на голову в сутки или 30 мг/кг массы тела перорально. В контрольной группе какие-либо добавки не применялись. Продолжительность эксперимента составляла 30 дней.

С целью контроля у животных физиологического состояния и состояния общей резистентности организма проводились клинико-гематологические исследования за день до начала опыта и в конце опыта. Взятие крови для исследований осуществляли пункцией ярёмной вены в средней трети шеи. Пробы крови

стабилизировали трилоном «Б», манипуляции с животными осуществляли в утренние часы до кормления. Все морфологические исследования (эритроциты, лейкоциты, гемоглобин, лейкоцитарная формула) проводили на автоматическом гематологическом анализаторе, используемом в ветеринарии Micro CC-20 Plus (США). Общие иммуноглобулины определяли в реакции с сульфатом натрия. Общий белок, альбумины, АЛТ и АСТ исследовали на полуавтоматическом анализаторе Biochem SA (США), определение БАС проводили по методу Смирновой О.В., Кузьминой Т.Н. (1976). При исследовании БАС данным методом использовали в качестве тест-культуры *E. coli*, что позволило увеличить длительность инкубации проб с 3 до 5 часов, повышая точность получаемых результатов.

Морфологические показатели крови телят после применения Фитокомплекса *S. coronata* приведены в таблице 20.

Таблица 20

**Морфологические показатели крови телят после применения
Фитокомплекса *S. coronata* ($M \pm m$, $n = 7$ в группе)**

Показатель	Контрольная группа		Опытная группа/доза					
			10 мг/кг		20 мг/кг		30 мг/кг	
	до	после	до	после	до	после	до	после
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	9,3 $\pm$ 0,5	9,7 $\pm$ 0,2	9,5 $\pm$ 0,3	9,7 $\pm$ 0,2	7,3 $\pm$ 0,1	9,3 $\pm$ 0,3*	8,4 $\pm$ 0,4	9,5 $\pm$ 0,3
RBC, $\times 10^{12}/\text{л}$	6,3 $\pm$ 0,1	7,2 $\pm$ 0,1	6,9 $\pm$ 0,2	9,0 $\pm$ 0,3*	6,7 $\pm$ 0,1	8,7 $\pm$ 0,1*	7,0 $\pm$ 0,05	9,0 $\pm$ 0,2*
HGB, G/L	97,0 $\pm$ 2,5	100,0 $\pm$ 2,1	90,0 $\pm$ 3,1	100,0 $\pm$ 2,0	90,0 $\pm$ 1,5	110,0 $\pm$ 2,4*	90,0 $\pm$ 1,4	99,0 $\pm$ 2,1
LYM, %	88,0 $\pm$ 0,6	78,0 $\pm$ 1,4*	87,0 $\pm$ 1,6	81,0 $\pm$ 0,8*	86,0 $\pm$ 0,6	80,0 $\pm$ 0,8*	85,0 $\pm$ 1,7	84,0 $\pm$ 1,3
NEUT, %	8,0 $\pm$ 0,6	17,6 $\pm$ 0,9*	9,0 $\pm$ 0,6	14,0 $\pm$ 0,8*	10,0 $\pm$ 0,5	15,4 $\pm$ 0,6*	10,0 $\pm$ 0,2	9,6 $\pm$ 0,88
EO, %	1,8 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 0,5	1,8 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,1
BA, %	1,2 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,4	1,0 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,48	1,2 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,32	1,2 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,3
MON, %	1,2 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,2	1 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,1

Примечание: * - $P \leq 0,05$ в сравнении с началом опыта

Как видно из данных таблицы 20, у животных контрольной и опытных групп содержание количества лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина не выходило за границы нормы. Тем не менее, количество лейкоцитов у телят во второй группе достоверно ($P \leq 0,05$) возросло на 27 % (с 7,3 $\pm$ 0,1 до 9,3 $\pm$ 0,3 $\times 10^9/\text{л}$), эритроцитов во всех 3-х опытных группах на 28-30 % (с 6,9 $\pm$ 0,2 до 9,0 $\pm$ 0,2 $\times 10^{12}/\text{л}$) ($P \leq 0,05$) и гемоглобин во второй опытной группе на 22 % (с 90 $\pm$ 1,5 до 110,0 $\pm$ 2,4 G/L) ($P \leq 0,05$).

Лейкоцитарная формула имеет большое прогностическое и диагностическое значение в части оценки состояния организма животных в целом, позволяет проконтролировать эффективность испытуемых препаратов, основываясь на изменениях отдельных ее показателей.

Проведенный анализ показал, что у животных в первой и второй опытных группах, где Фитокомплекс *S. coronata* применяли в дозах 10 и 20 мг/кг, количество лимфоцитов уменьшилось в сравнении с началом опыта с $87 \pm 1,6$ до $81 \pm 0,8$ % и с $86 \pm 0,6$ до $80 \pm 0,8$ % соответственно. Однако полученный результат в опытных группах оказался выше, чем у телят в контрольной группе на 2-7 %. Достоверное ($P \leq 0,05$) увеличение сегментоядерных нейтрофилов отмечено у телят в первой и второй опытных группах, где их соотношение в лейкограмме к окончанию опыта составило $10 \pm 0,8$ % и $12,4 \pm 0,6$ % соответственно, что превышало первоначальный результат в 1,6-2 раза. Остальные показатели лейкограммы во всех группах животных изменялись недостоверно.

Таким образом, под воздействием биологически активных веществ, Фитокомплекса *S. coronata* в дозе 20 мг/кг наблюдалась оптимизация количества лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина, а в лейкограмме возрастало количество сегментоядерных нейтрофилов. Одним из важных биохимических показателей крови являются трансаминазы. АЛТ распространена в тканях организма, в особенности в печени, что имеет важное диагностическое значение при определении ее функционального состояния. Увеличение АЛТ выше нормальных границ сигнализирует о патологическом процессе. АСТ чаще всего находится в печени, скелетной мускулатуре и миокарде. Значительное увеличение данного показателя говорит о функциональной патологии со стороны печени, либо сердца.

Показатель АЛТ к завершению эксперимента возрастал только в контрольной группе на 1,1 %, тогда как в опытных группах (дозы Фитокомплекса *S. coronata* 10, 20 и 30 мг/кг) отмечалось его достоверное ($P < 0,05$) снижение на 21,0 %, 29,0, и 17,1 % соответственно. Показатель АСТ по окончании опыта достоверно ($P < 0,05$) возрастал в контрольной группе достигая $76,8 \pm 6,6$ Ед/л, что на 48 % превышало первоначальный результат. Только в первой опытной группе (доза 10 мг/кг) отмечено достоверное ($P < 0,05$) изменение АСТ, где данный показатель снизился до $36,6 \pm 4,3$ Ед/л, что меньше, чем в начале опыта на 30 %.

Таким образом, анализ показателей АЛТ и АСТ свидетельствовал о том, что Фитокомплекс *S. coronata* не оказывает негативного влияния на функциональное состояние печени.

Исследования общего белка и его фракций в сыворотке крови телят позволили получить результат, который отражал уровень белкового метаболизма в организме животных после введения в рацион Фитокомплекса *S. coronata*.

Во всех трех опытных группах у телят отмечено возрастание общего белка, который превышал начальный результат. В первой группе общий белок увеличился на 10 % (с $52,9 \pm 1,5$ до $58,5 \pm 1,4$ г/л), во второй – на 24 % ($52,9 \pm 1,2$ до $65,7 \pm 1,5$ г/л) и в третьей – на 21 % (с $52,9 \pm 1,8$ до $64,5 \pm 1,2$ г/л). Уровень общего белка в крови телят, после применения Фитокомплекса *S. coronata*, свидетельствовал о

достаточном его количестве, что указывало на готовность организма к иммунному ответу. Увеличение содержания общего белка сыворотки крови телят происходило, преимущественно, за счет альбуминовой фракции. Как известно, альбумины играют существенную роль в формировании иммунного статуса, в том числе участвуют и в формировании антиоксидантных реакций в организме, обеспечивают растворение и транспортировку анионов, переносят растворимые промежуточные продукты обмена от одной ткани к другой. В контроле альбумины достигали уровня $30,3 \pm 2,3$ г/л, а в опытных группах от $32,5 \pm 1,6$ до $33,2 \pm 1,2$ г/л, увеличение в сравнении с началом опыта составило в контроле 6,3 %, в опытных группах от 21 до 23 % ($P \leq 0,05$). При этом альбумины находились в пределах нормы.

Результаты исследования содержания общих иммуноглобулинов в сыворотке крови телят показали, что их уровень в контрольной группе к концу опыта составил $35,3 \pm 5,3$ %, что на 7,9 % выше ($P > 0,05$), чем в начале опыта, у телят в опытных группах, по окончании эксперимента, оказалось значительно выше, чем в начале опыта. Так, в первой опытной группе (доза 10 мг/кг) иммуноглобулины составляли $40,8 \pm 2,5$ %, увеличение по сравнению с первоначальным результатом достигало 27 %, во второй опытной группе – $45,3 \pm 2,2$ % (доза 20 мг/кг) увеличение составило 41 % и в третьей опытной группе – $52,8 \pm 3,5$ % (доза 30 мг/кг) увеличение составило 36 % по сравнению с первоначальным результатом.

Показатель БАС к концу опыта в контрольной группе изменился недостоверно ($P > 0,05$) с $66 \pm 7,5$ до $66,5 \pm 7,5$ %. Во всех опытных группах, напротив, отмечено достоверное ($P \leq 0,05$) увеличение БАС в сравнении с началом опыта.

В первой группе, где доза Фитокомплекса составляла 10 мг/кг, показатель БАС превысил начальный результат на 11 %, достигнув уровня $71,3 \pm 2,5$ %. Во второй опытной группе (доза 20 мг/кг) увеличение БАС составило 6,8 %, при абсолютном значении $68,7 \pm 1,3$ %. В третьей опытной группе (30 мг/кг) БАС увеличилась на 7,4 % при абсолютном результате $71,1 \pm 1,4$ %.

Фитокомплекс *S. coronata* способствовал увеличению бактерицидной активности сыворотки крови, что свидетельствовало о стимулирующем влиянии на гуморальное звено иммунитета телят и способствовало повышению естественной резистентности организма в целом.

В течение всего эксперимента у телят регистрировали общее клиническое состояние, в том числе, температуру, частоту дыхания и артериальный пульс. Исследуемые показатели оставались в пределах нормы на протяжении всего опыта. Пульс колебался в пределах 82-120 ударов в минуту, температура тела $38,8^\circ$ - $39,5^\circ$, а дыхательные движения 25-30 раз в минуту.

Перед началом и по окончании опыта проводилось взвешивание телят опытных и контрольной групп. Показатели массы телят в период проведения эксперимента представлены в таблице 21.

**Живая масса телят после применения Фитокомплекса *S. coronata*
(n = 7 в группе; M±m)**

Показатель	Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа
		доза фитокомплекса, мг/кг массы тела		
		10	20	30
Масса тела, кг				
- в начале опыта	49,0±5,7	45,1±5,1	48,0±5,6	45,1±5,1
- в конце опыта	71,8±5,5*	75,3±5,9*	78,1±6,7*	89,4±7,5*
Среднесуточный прирост массы тела, г	615,0±7,0	618,0±8,0	652,0±10,0**	655,0±12,0**

* При $P \leq 0,05$ в сравнении с началом опыта; ** $P \leq 0,05$ в сравнении с контролем

Живая масса телят к концу экспериментов достоверно ($P < 0,05$) увеличилась как в контроле, так и в опытных группах. Среднесуточный прирост массы тела в первой и второй группах, где Фитокомплекс *S. coronata* вводили в рацион телят в дозах 10 и 20 мг/кг, превышал в контроле на 0,5 и 6,1 % соответственно. В третьей группе, где животные получали Фитокомплекс *S. coronata* 30 мг/кг, среднесуточный прирост получили на 6,5 % выше, чем в контроле. В результате установлено, что наиболее выраженное действие на среднесуточный прирост живой массы телят оказали дозы Фитокомплекса *S. coronata* 20 и 30 мг/кг.

Полученные результаты гематологических исследований у телят опытных групп, их клинико-физиологическое состояние, а также динамика изменения массы тела после применения Фитокомплекса *S. coronata* свидетельствуют об активизации обменных процессов и повышении уровня неспецифической защиты организма.

Таким образом, в результате комплекса исследований установлено, что в сравнительном аспекте изучения эффективности разных доз Фитокомплекса *S. coronata* наиболее оптимальный результат получен после введения его в рацион телят в дозах 20 и 30 мг/кг массы тела.

3.7. Применение фитобиотической добавки с серпухой венценосной лактирующим коровам

Объектом исследований являлись коровы черно-пестрой породы в период лактации. Эксперименты проводили на базе ООО агрофирма «Адышево» Оричевского района Кировской области в течение 60 дней при непосредственном участии ветеринарного врача ООО «Велес» (г. Киров) М. В. Макаренкова. Животных подбирали по принципу аналогов и распределили на одну контрольную и три опытные группы по 5 коров в каждой. Все животные содержались

в одинаковых условиях, имели сходный рацион и находились на 3-ем месяце лактации. В рацион входил комбикорм для высокопродуктивных коров, сено и картофель. Фитокомплекс *S. coronata* вводился в рацион животных опытных групп, совместно с концентратами, в следующих дозах (г/гол. в сутки): в первой группе в дозе 15 г; во второй – 21 г и третьей – 25 г, что соответствовало в пересчете на массу тела 33 мг/кг; 46 и 55 мг/кг. Учет показателей молочной продуктивности оценивали по результатам контрольных доек за день до начала опыта и через 60 дней после окончания. Химический анализ молока проводили в лаборатории хозяйства. При отборе проб молока использовали стеклянный цилиндр, отмеривая с его помощью по 20 мл молока, предварительно перемешанного в бидоне. Исследование жира в молоке определяли в соответствии с ГОСТ 5867-51, белок – по методике П. Т. Лебедева, А. Т. Усович (1969). Кровь исследовали на морфологические (эритроциты, лейкоциты, гемоглобин), иммунологические (общие иммуноглобулины, бактерицидную активность) и биохимические (общий белок, его фракции, АСТ и АЛТ) показатели перед началом и по окончании опыта по вышеназванным методикам.

В результате среднесуточный удой молока в начале опыта в контроле составлял $24 \pm 0,6$ кг в сутки, в трех опытных группах $23 \pm 0,5$ кг в сутки. Сравнительные изменения молочной продуктивности после применения Фитокомплекса *S. coronata* приведены в таблице 22.

Таблица 22

Показатели продуктивности и качества молока коров после применения Фитокомплекса *S. coronata* ($M \pm m$, $n = 5$ в группе)

Показатель	Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа
		доза фитокомплекса (мг/кг массы тела)		
		33	46	55
В начале опыта				
Удой, кг	24±0,6	22±0,2	23±0,4	23±0,2
Жир, %	3,9±0,1	3,8±0,1	3,6±0,2	3,5±0,1
Белок, %	3,1±0,1	3,0±0,1	3,2±0,1	3,2±0,2
В конце опыта				
Удой, кг	24,2±0,5	24±0,4*	26±0,3*	25±0,5*
Жир, %	4,0±0,1	4,2±0,1*	4,3±0,2*	4,1±0,1*
Белок, %	3,1±0,1	3,2±0,1	3,3±0,2	3,3±0,1

* $P \leq 0,05$ по сравнению с началом опыта

За весь учетный период произошло незначительное изменение показателей молочной продуктивности в контроле: средний удой возрос на 0,8 %, жирность молока увеличилась на 2,5 %, содержание белка не изменилось.

В первой опытной группе суточный удой увеличился на 9 %, жирность молока на 10 %, а содержание белка на 6 %, во второй опытной группе – на 13 %, на 19,4 % и на 6,6 % соответственно. В третьей опытной группе удой увеличился на 8,6 %, жирность молока на 17,1 %, а содержание белка на 6,6 %.

Таким образом, оптимальный результат был получен во второй опытной группе, где использовалась доза Фитокомплекса *S. coronata* 46 мг/кг массы. Результаты исследования морфологических показателей крови коров приведены в таблице 23.

Таблица 23

**Морфологические показатели крови коров после применения
Фитокомплекса *S. coronata* ($M \pm m$, $n = 5$ в группе)**

Показатель	Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа
		доза фитокомплекса (мг/кг массы)		
		33	46	55
В начале опыта				
RBC, $\times 10^{12}/л$	5,5 $\pm$ 0,3	5,5 $\pm$ 0,3	5,5 $\pm$ 0,2	5,6 $\pm$ 0,2
HGB, г/л	78 $\pm$ 0,2	81 $\pm$ 0,3	80 $\pm$ 0,5	71 $\pm$ 0,5
WBC, $\times 10^9/л$	6,0 $\pm$ 0,6	5,9 $\pm$ 0,4	6,2 $\pm$ 0,2	6,0 $\pm$ 0,2
В конце опыта				
RBC, $\times 10^{12}/л$	5,5 $\pm$ 0,3	6,7 $\pm$ 0,3*	7,6 $\pm$ 0,2*	7,0 $\pm$ 0,2*
HGB, г/л	75 $\pm$ 0,5	91 $\pm$ 0,5*	95 $\pm$ 0,4*	92 $\pm$ 0,4*
WBC, $\times 10^9/л$	7,0 $\pm$ 0,5	6,1 $\pm$ 0,6	6,3 $\pm$ 0,3	6,3 $\pm$ 0,3

* $P \leq 0,05$ по сравнению с началом опыта

Как видно из результатов анализа крови, достоверные ($P \leq 0,05$) изменения отмечены во всех опытных группах в отношении показателей эритроцитов и гемоглобина. Количество эритроцитов увеличилось в первой группе на 21 % (с 5,5 $\pm$ 0,3 до 6,7 $\pm$ 0,3 $\times 10^{12}/л$), второй – на 38 % (с 5,5 $\pm$ 0,2 до 7,6 $\pm$ 0,2 $\times 10^{12}/л$) и в третьей – на 25 % (с 5,6 $\pm$ 0,2 до 7,0 $\pm$ 0,2 $\times 10^{12}/л$). Гемоглобин увеличился в первой группе на 12 % (с 81 $\pm$ 0,3 до 91 $\pm$ 0,5 г/л), во второй на 18,2 % (с 80 $\pm$ 0,5 до 95 $\pm$ 0,4 г/л) и третьей на 29,5 % (с 71 $\pm$ 0,5 до 92 $\pm$ 0,4 г/л).

Лейкоциты в первой группе возросли на 3 % (с 5,9 $\pm$ 0,4 до 6,1 $\pm$ 0,6 $\times 10^9/л$), во второй – на 1,6 % (с 6,2 $\pm$ 0,2 до 6,3 $\pm$ 0,3 $\times 10^9/л$) и в третьей – на 5 % (с 6,0 $\pm$ 0,2 до 6,3 $\pm$ 0,3 $\times 10^9/л$). Изменения морфологических показателей в крови коров опытных групп находились в пределах физиологической нормы. Наиболее выраженные отличия зафиксированы по показателям эритроцитов и гемоглобина. В контрольной группе у животных не отмечено достоверных изменений со стороны исследуемых гематологических показателей.

Влияние Фитокомплекса *S. coronata* на показатели общего белка и его фракций в сыворотке крови коров отражены в таблице 24.

Таблица 24

Общий белок и его фракции в сыворотке крови коров после применения Фитокомплекса *S. coronata* ($M \pm m$, $n = 5$ в группе)

Показатель	Контрольная	1 группа	2 группа	3 группа
		доза фитокомплекса (мг/кг массы тела)		
		33	46	55
В начале опыта				
Общий белок, г/л	77,6±2,8	75,4±2,4	73,6±2,5	72,2±2,0
α-глобулины, %	14,3±1,5	12,5±2,3	12,7±1,8	14,5±1,8
β-глобулины, %	24,1±3,2	26,9±3,6	22,7±1,8	20,5±1,8
γ-глобулины, %	32,1±1,8	27,4±1,9	31,4±2,1	30,2±2,1
Альбумины, %	28,8±4,0	33,7±2,7	33,7±3,7	34,1±3,7
В конце опыта				
Общий белок, г/л	79,6±2,8	81,2±3,0*	80,2±2,8*	79,2±1,5*
α-глобулины, %	14,5±1,2	12,6±1,8	9,7±1,3	10,7±1,3
β-глобулины, %	24,8±1,9	18,9±2,0*	17,6±1,9*	18,6±1,9
γ-глобулины, %	30,2±3,8	31,0±2,1	35,8±3,1*	34,8±1,1*
Альбумины, %	30,7±3,2	37,8±2,5*	37,1±3,0*	36,1±3,0

* - $P \leq 0,05$ по сравнению с началом опыта

Изменения отмечены в содержании общего белка сыворотки крови коров во всех опытных группах: в первой группе увеличение составило 7,7 % (от 75,4 $\pm$ 2,4 до 81,2 $\pm$ 3,0 г/л), во второй – 9,0 % и в третьей – 9,6 % (от 72,2 $\pm$ 2,0 до 80,2 $\pm$ 2,8 г/л), в контроле рост составил 2,5 % (от 77,6 $\pm$ 2,8 до 79,6 $\pm$ 2,8 г/л).

Достоверные изменения ($P \leq 0,05$) выявлены во фракционном составе белка у животных некоторых опытных групп. Отмечено снижение в первой и второй группах β -глобулинов на 30 и 23 % соответственно, а в третьей группе на 5,5 %; увеличение γ -глобулинов в первой группе на 13 %, второй на 14 % и третьей на 15 %; увеличение альбуминов в контроле на 6,5 %, в первой и второй опытных группах на 12,6 и 10,1 % соответственно. Следовательно, Фитокомплекс *S. coronata* в наибольшей степени оказывал влияние на содержание альбуминов и γ -глобулинов,

В контрольной группе достоверных изменений в соотношении исследуемых показателей не выявлено. Показатели трансаминаз и общих иммуноглобулинов у лактирующих коров после применения Фитокомплекса *S. coronate* показаны в таблице 25.

Таблица 25

**Иммуноглобулины, АЛТ, АСТ в сыворотке крови коров
после применения Фитокомплекса *S. coronata* ($M \pm m$, $n = 5$ в группе)**

Показатель	Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа
		Доза фитокомплекса, мг/кг массы тела		
		33	46	55
В начале опыта				
Иммуноглобулины, мг%	35,1±1,3	32,0±1,0	34,0±1,1	35,0±1,2
АСТ, Ед/л	46,0±1,2	47,0±3,0	48,0±2,9	45,0±2,3
АЛТ, Ед/л	32,0±1,5	29,0±2,0	25,0±2,0	28,0±1,6
В конце опыта				
Иммуноглобулины, мг%	36,2±2,1	37,0±1,2*	43,0±2,5*	42,0±1,5*
АСТ, Ед/л	45,0±2,2	48,0±1,9	49,0±1,1	47,0±2,2
АЛТ, Ед/л	36,0±2,2	26,0±1,5	26,0±1,8	25,0±1,7

* $P \leq 0,05$ по сравнению с началом опыта

Из представленных в таблице 25 результатов анализа следует отметить, что достоверных изменений в исследуемых показателях у животных контрольной группы не зафиксировано ($P > 0,05$). Однако в опытных группах достоверно ($P \leq 0,05$) увеличивалось содержание общих иммуноглобулинов. В первой группе на 15 % (от 32,0 $\pm$ 1,0 до 37 $\pm$ 1,2 мг%), во второй на 26 % (от 34,0 $\pm$ 1,1 до 43 $\pm$ 2,5 мг%) и третьей на 20 % (от 35,0 $\pm$ 1,2 до 42 $\pm$ 1,5 мг%).

Концентрация в сыворотке крови маркеров функционального состояния печени АСТ и АЛТ не претерпела достоверных изменений, данные показатели по окончании эксперимента находились в пределах нормы у коров во всех опытных группах (АСТ от 47,0 $\pm$ 2,2 до 49,0 $\pm$ 1,1 Ед/л; АЛТ от 25,0 $\pm$ 1,7 до 26,0 $\pm$ 1,5 Ед/л).

Таким образом, полученные результаты позволяют считать, что применение Фитокомплекса *S. coronata* оказывает положительный эффект на молочную продуктивность и качество молока коров. Установлено, что наиболее оптимальный результат достигнут в группе коров, которым Фитокомплекс *S. coronate* вводили в рацион в дозе 46 мг/кг массы тела. Удой увеличился на 8,3 % жирность молока на 20 %, а содержание белка в молоке на 6,6 %. В крови отмечены следующие изменения. Количество эритроцитов и гемоглобина возросло ($P < 0,05$) на 38,0 и 18,2 % соответственно, иммуноглобулинов на 26 %, общего белка в сыворотке крови на 9 %, содержание альбуминов на 10,1 % γ -глобулинов на 14 %, АЛТ и АСТ достоверно не изменялись. Все исследуемые показатели крови находились в пределах физиологической нормы.

3.8. Экспериментальная оценка фитобиотического комплекса с экидистероидами

Ранее проведенными исследованиями на поросятах-отъёмышках установлено, что применение препаратов, содержащих экидистероиды левзеи (биоинфузин, ФАНТПЛЮС), в сочетании с пробиотиками повышает у них профилактическую эффективность в отношении респираторных и желудочно-кишечных болезней на 10-12 % (Ивановский А.А., в соавт., 2012, 2014).

Валовая живая масса телят и поросят в опытных группах в конце экспериментов превышала таковую в контроле на 17-30 %. Таким образом, сочетание пробиотической добавки с экидистероидсодержащими композициями является эффективным средством профилактики острых респираторных болезней и гастроэнтеритов у поросят, одновременно оказывая благоприятное влияние на метаболические процессы в их организме (Ивановский А.А., в соавт., 2015, 2016).

Однако сочетание экидистероидсодержащих трав с другими видами растений, не содержащими экидистероиды, но обладающими иммунотропным действием на организм млекопитающих, не изучалось.

Исследованиями ряда учёных изучался химический состав и иммунотропные свойства левзеи сафлоровидной, лабазника вязолистного и серпухи венценосной (Башилов А.В., 2012; Зыкова И.Д., Ефремов А.А., 2014; Тимофеев Н.П., 2007). В результате установлено, что данные растения богаты биологически активными веществами.

3.8.1. Фармакотоксикологическая оценка фитокомплекса (*R. carthamoides*, *S. coronata*, *F. ulmaria*)

Цель исследований заключалась в отборе и изучении физико-химических и токсических свойств фитокомплекса растений, обладающих наиболее выраженными адаптогенными свойствами.

Материал и методы. Работа проводилась в лаборатории ветеринарной биотехнологии и аналитической химии ФГБНУ НИИСХ Северо-Востока (г. Киров), на базе Кировской областной ветеринарной лаборатории, а также при содействии кандидата биологических наук Н.П. Тимофеева – Главы КХ «БИО» (г. Коряжма Архангельской области). В качестве лабораторных животных использовались нелинейные белые мыши живой массой $19 \pm 1,0$ г в возрасте 2-х месяцев.

Объект исследования: фитокомплекс растений левзея сафлоровидная (*Rhaponticum carthamoides*), серпуха венценосная (*Serratula coronata*), лабазник вязолистный (*Filipendula ulmaria*).

Первоначально у отобранных растений определяли химический состав. Аминокислотный состав анализировали с помощью аминокислотного анализатора фирмы Hitachi. Фитоэкидистероиды и витамин Е определялись методом

высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), витамин С – методом титрования, витамины группы В, витамины К, РР, Р, каротиноиды и флавоноиды – спектрофотометрическим методом. Оптическую плотность исследуемого раствора определяли на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 415 нм. Содержание флавоноидов в сырье рассчитывали с использованием государственного стандартного образца рутина.

Полученный из растений водноспиртовой (разведенный дистиллированной водой до 70° этанол) экстракт испытывали на белых мышах в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Р.У. Хабриев, 2005). Экстракт приготавливался следующим образом: предварительно высушенный и измельченный на лабораторной мельнице фитоматериал смешивали в равных количествах, а затем подвергали 30-дневной экстракции 70° этанолом в следующем соотношении: этанол к фитоматериалу 10:1.

Исследование токсических свойств экстракта изучаемого фитокомплекса проводилось на мышах, распределённых на 2 опытные и 2 контрольные группы ($n = 5$ в группе). В опытных группах животным интраперитонеально и интрагастрально вводили экстракт фитокомплекса однократно в объёме 0,5 мл/мышь, в контроле в таком же объёме однократно вводили физиологический раствор, после чего в течение 10 дней отслеживалось их клиническое состояние. Перед началом и по окончании эксперимента исследовалась кровь на количество эритроцитов, лейкоцитов и концентрацию гемоглобина. Максимальная доза экстрактивных веществ фитокомплекса, вводимая мышам, составляла 2,5 г/кг массы тела в пересчете на сухое вещество.

Математическая обработка данных проведена с использованием компьютерной программы Microsoft office 2000 (ASD). Достоверность полученных результатов – в соответствии с t-критерием Стьюдента при $P \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Исследование химического состава трав, входящих в исследуемый фитокомплекс, показало, что все они содержат протеин, сахара, витамины, аминокислоты, дубильные вещества и флавоноиды (это гетероциклические соединения с атомом кислорода в кольце). В то же время серпуха венценосная и левзея сафлоровидная содержат фитоэкдистероиды, чем не обладает лабазник вязолистный. Содержание суммы фитоэкдистероидов в левзее и серпухе составило 4180 и 2170 мг/кг соответственно. Результаты химического анализа надземной части отдельных растений фитокомплекса представлены в таблицах 26, 27.

Из данных, представленных в таблице 26, мажорными аминокислотами в обоих видах трав являются: *аспарагиновая, глутаминовая, лейцин, тирозин, лизин*. В сумме аминокислоты левзеи превышают таковые серпухи венценосной в 1,2 раза.

**Аминокислотный состав левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides*)
и серпухи венценосной (*Serratula coronata*)**

Аминокислоты	Левзея сафлоровидная		Серпуха венценосная	
	г/100 г СВ	в % от СВ	г/100 г СВ	в % от СВ
Аспарагиновая	3,5	12,4	3,9	12,0
Треонин	1,1	3,9	1,0	3,3
Серин	1,0	3,4	1,0	2,9
Глутаминовая	2,5	9,2	3,0	9,1
Пролин	2,9	10,5	1,0	3,2
Глицин	1,1	4,0	1,1	3,4
Аланин	1,3	4,8	1,5	4,6
Валин	1,4	5,0	1,3	3,9
Изолейцин	1,0	3,4	0,9	2,7
Лейцин	1,9	6,9	2,0	6,1
Тирозин	1,2	4,5	1,4	4,4
Фенилаланин	1,2	4,1	1,0	3,0
Гистидин	0,5	1,6	0,5	1,4
Лизин	1,6	5,9	1,6	5,0
Аргинин	1,1	3,9	1,4	4,3
Сумма	23,3	83,8	22,6	69,2

Примечание: СВ - сухое вещество

В таблице 27 показано, что у левзеи сафлоровидной преобладают витамины С, Е, РР, каротиноиды; флавоноиды находятся на среднем уровне ($3,0 \pm 0,1$ %). Серпуха венценосная богата флавоноидами, содержание которых достигало $7,2 \pm 0,3$ %, а из витаминов преобладают каротиноиды, концентрация которых равнялась $113,0 \pm 2,2$ мг%. В лабазнике вязолистном присутствует большое количество витамина С (аскорбиновой кислоты), флавоноидов.

В таблице 28 показано, что максимальное содержание белка содержится в серпухе венценосной, клетчатки – в левзее сафлоровидной, сахара – в лабазнике вязолистном.

Изучение токсических свойств фитокомплекса не выявило каких-либо негативных последствий после введения экстракта лабораторным мышам как интрагастрально, так и интраперитонеально (табл. 29).

Все мыши в опытных и контрольных группах оставались клинически здоровыми. На протяжении всего периода наблюдений животные потребляли корм и воду, активно вели себя, не проявляя каких-либо патологических симптомов, летальных случаев не отмечалось.

Таблица 27

**Содержание витаминов, фитостероидов и флавоноидов
в левзее сафлоровидной серпухе венценосной и лабазнике вязолистном**

Показатель	Ед. изм.	Левзея сафлоровидная	Серпуха венценосная	Лабазник вязолистный
Витамины				
Е	мг%	6,2±2,3	-	-
С	мг%	62,0±1,2	21,0±1,1	77,0±2,1
В ₁	мг%	0,88±0,1	-	-
В ₂	мг/кг	0,46±0,2	-	-
В ₃	мг%	0,56±1,2	-	-
РР	мг%	11,52±2,5	-	-
В ₆	мг%	0,28±0,1	-	-
К	мг%	0,32±0,1	0,40±0,1	-
Каротиноиды	мг%	65,0±2,1	113,0±2,2	-
Экдистероиды	мг/кг	4180,0±2,5	21700,0±2,3	-
Флавоноиды	% от СВ	3,0±0,1	7,2±0,3	6,5±0,3

Примечание: СВ – сухое вещество; – отсутствие

Таблица 28

Содержание белка и углеводов в фитокомплексе, %

Показатель	Серпуха венценосная	Левзея сафлоровидная	Лабазник вязолистный
Азот	3,57	2,35	2,13
Белок	22,36	14,69	13,31
Клетчатка	11,71	16,92	10,70
Сахара	9,43	6,70	15,09

Таблица 29

**Влияние фитокомплекса на морфологические показатели крови белых мышей
(n = 5 в группе)**

Показатель	Опыт (фитокомплекс)		Контроль (физиологический раствор)	
	метод введения			
	перорально	парентерально	перорально	парентерально
Доза, мл/мышь	0,5	0,5	0,5	0,5
В начале опыта				
WBC, ×10 ⁹ /л	5,0±0,4	4,9±0,2	5,4±0,4	5,0±0,4
RBC, ×10 ¹² /л	12,1±1,2	13,0±1,1	12,0±1,5	12,1±1,5
HGB, г/л	125,0±2,5	127,2±2,0	127,2±2,0	129,5±4,2
В конце опыта				
WBC, ×10 ⁹ /л	5,1±0,3	5,0±0,1	5,5±0,2	5,1±0,1
RBC, ×10 ¹² /л	12,0±1,1	13,2±1,2	11,9±1,2	12,0±1,1
HGB, г/л	127,1±3,5	128,2±2,5	126,1±2,5	128,0±3,0

Примечание: P>0,05 во всех группах в сравнение с началом опыта

Исследования морфологических показателей крови показали, что изменения в содержании эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина по окончании опыта не достоверны ($P > 0,05$).

Заключение. Результаты исследований фитокомплекса, содержащего водно-спиртовые экстракты трав *Rhaponticum carthamoides*, *Serratula coronata*, *Filipendula ulmaria*, показали, что из биологически активных веществ в нём преобладают аминокислоты: аспарагиновая, глутаминовая, лейцин, тирозин, лизин, витамины С, Е, каротиноиды, РР, фитоэкдистероиды и флавоноиды. При интрагастральном и интраперитонеальном введении фитокомплекса белым мышам зафиксировано отсутствие токсических свойств.

3.8.2. Действие на поросят-отъемышей

В последнее десятилетие многие ученые проявляют повышенный интерес к исследованиям БАВ растений и их использованию в ветеринарной медицине. Так, например, Е.П. Сисягина с соавторами (2015) отмечают, что использование этанольного экстракта из трав, куда входит и корень солодки (препарат Фитагим из смеси равных количеств трав и соцветий эхинацеи пурпурной, чабреца, листьев мать-и-мачехи и корней солодки голой) повышает эффективность профилактики желудочно-кишечных болезней телят. Действующие вещества – сапонины, тритерпеноиды (глицирризиновая кислота), кумарины, слизи, камеди, флавоноиды, дубильные вещества. В этой связи заслуживают внимания комплекс биологически активных веществ (БАВ) растений, обладающих анаболическим и антистрессовым эффектом с антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами. Мы решили сосредоточить исследования на комплексе растений (левзее, серпухе, лабазнике). Использование *R. carthamoides* (левзея), как главного компонента, придающего уникальную активность своим экдистероидсодержащим составам. В то же время *S. coronata* (серпуха) следует рассматривать в качестве дополняющего фитокомплекса иными компонентами (отличными от *R. carthamoides*). Кроме того, можно предполагать усиление суммарной биологической активности экдистероидов при введении в состав фитокомплекса массово доступного источника, отличающегося сильной антиокислительной и противовоспалительной активностью – лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria*). Таким образом, создание лечебно-профилактических средств на основе биологически активных веществ растений является актуальной проблемой современной сельскохозяйственной науки, направленной на получение и увеличение экологически чистой продукции животноводства с минимизацией затрат кормов, уровня заболеваемости и падежа.

Цель исследований – изучить влияние кормовой добавки, с условным названием Фитоплюс, на адаптивно-компенсаторные реакции в организме поросят-отъемышей.

Задачи: 1. Исследовать содержание экстрактивных биологически активных веществ в надземной части растений *Rhaponticum carthamoides*, *Serratula coronata*, *Filipendula ulmaria*, составляющих основу Фитоплюс.

2. Изучить влияние Фитоплюс на морфо-биохимические показатели крови, живую массу, сохранность и заболеваемость поросят-отъемышей.

Научная новизна. Фитокомплекс, содержащий экстракты БАВ из трех растений (леuzeя, серпуха и лабазник), впервые изучается в качестве адаптогенного средства при выращивании поросят в различные периоды их физиологического развития.

Материалы и методы. Эксперимент с Фитоплюс на поросятах. Работу проводили в лаборатории ветбиотехнологии ФГБНУ «Федеральный аграрный научный центр Северо-Востока имени Н.В. Рудницкого», Областной ветеринарной лаборатории и ЗАО «Заречье» (г. Киров), являющегося племпродуктором с общей численностью 20 тыс. голов свиней в 2018 году. Фитоплюс представляет собой сухую кормовую добавку светло-серого цвета с бурым оттенком, содержащую БАВ фитокомплекса: леuzeя сафлоровидная (*R. carthamoides*), серпуха венценосная (*S. coronata*), лабазник вязолистный (*F. ulmaria*). Растительное лекарственное сырье выращено, заготовлено в фазе начало бутонизации и переработано методом биологического концентрирования экдистероидов с промышленных плантаций КХ «БИО» (Россия, Архангельская область; адрес: <https://levzea.com>).

Исследование БАВ в образцах растений на содержание экдистероидов (действующих веществ *R. carthamoides* и *S. coronata*) проводили методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) с компьютерной обработкой данных по методу внутреннего стандарта. Использовали жидкостный микроколоночный хроматограф «Милихром-5» (колонок 80×2 мм, сорбент Nucleosil C18 с размером частиц 5 мкм) (ООО «Медикант», Россия); элюент: раствор ацетонитрила, этанола в воде, подкисленный уксусной кислотой в режиме градиентного элюирования компонентов при скорости 100 мкл/мин; УФ-детектор ($\lambda = 242$ нм). Учитывали средние значения трех аналитических повторностей от воздушно-сухого вещества. Определение флавоноидов (нормируемых действующих веществ) в *F. ulmaria* проводили спектрофотометрическим методом с использованием комплексообразующей реакции с 1% спиртовым раствором алюминия хлорида. Оптическую плотность исследуемого раствора определяли на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 415 нм.

В процессе приготовления целевого продукта, травы, после измельчения на лабораторной мельнице, подвергали экстракции 70% этанолом. Экстракты из отдельных трав соединяли в равных объемах, после чего проводилась усушка на цеолите при температуре не выше 40 °С в сушильном шкафу СЭШ-3М. Усредненная концентрация экдистероидов фитокомплекса равна 2,1 %. В конечном

целевом продукте суммарная концентрация экстрактивных веществ составляла 6,89 г/кг. Таким образом, в 0,3 граммах продукта находилось 2,67 мг (0,18 мг/кг живой массы), в 0,5 граммах – 3,45 мг (0,3 мг/кг живой массы) и в 1 грамме – 6,9 мг (0,6 мг/кг живой массы) экстрактивных веществ.

Эксперимент проводили в зимне-весенний период (февраль-апрель) в течение 50 суток. В опыте были задействованы поросята-отъемыши свиней крупной белой породы, которым препарат вводили в возрасте от 40 до 90 дней, распределенные на контрольную и 3 опытные группы по 50 голов в каждой. Готовый продукт с условным названием Фитоплюс вводили ежедневно групповым методом в рацион поросят в следующих дозировках: первая группа – 0,3 г; вторая – 0,5 г; третья – 1 г на голову в сутки.

Животные в основном рационе получали стандартный свиной комбикорм СПК-4, сбалансированный по нормам ФНЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста; в состав входят компоненты, полностью обеспечивающие потребность животных в питательных, минеральных и биологически активных веществах. В контрольной группе животные содержались на том же свином комбикорме, без каких-либо иных добавок. Скармливали комбикорм в виде влажной мешанки. В состав входят: пшеница $\geq 30\%$, ячмень $\geq 45\%$, отруби пшеничные $\leq 5\%$, шрот подсолнечный $\geq 10\%$, мука рыбная $\geq 5\%$, рыбий жир, мел, фермент натузим, монокальцийфосфат, соль, ароматизатор молочно-ванильный, витамины. Показатели качества: обменная энергия 12,7 Мдж/кг; кормовых единиц 1,11; сырой протеин 17,7%; сырая клетчатка 5,1%; лизин 0,81%; метионин+цистин 0,58; Ca 1,1%; P 0,86%; NaCl 0,4%.

Перед началом и по окончании опыта исследовали массу тела, кровь на морфологические (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты) и биохимические (аспартатаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ), мочевины, холестерин, общий белок, резервную щелочность (РЩ), кальций, фосфор) показатели. Гемоглобин определяли с помощью гемометра Сали, эритроциты и лейкоциты в камере Горяева. Содержание общего белка в сыворотке крови рефрактометрическим методом, АЛТ и АСТ – унифицированным методом Райтмана-Френкеля, мочевина с помощью набора «МОЧЕВИНА ОЛЬВЕКС» уреазным фенол-гипохлоритным методом, общий холестерин с помощью набора Vital для колориметрического определения ферментативным методом, РЩ – диффузным методом по И. П. Кондрахину, кальций (Ca) определяли с помощью набора Vital колориметрическим методом с о-крезолфталейнкомплексом, фосфор (P) с помощью набора «фосфор ПАРМА» фотометрическим методом.

Перед началом и по окончании опыта у животных определяли массу тела на весах ВСП4-150 ЖСО. На протяжении всего эксперимента проводили ежедневное наблюдение за клиническим состоянием животных на основе принципов общего клинического исследования. Температура и относительная

влажность воздуха в помещении составляли 20-22°C и 68-70%, освещенность искусственная – 60 люкс.

Математическая обработка, полученных в экспериментах данных проведена с использованием модуля Statistica, компьютерной программы ASD EXE. Достоверность полученных результатов оценивали в соответствии с t-критерием Стьюдента при уровне вероятности $P \leq 0,05$ для зависимых и независимых выборок.

Результаты и их обсуждение. Фитоплюс содержит экстракт биологически активных веществ из надземных частей растений *Rhaponticum carthamoides*, *Serratula coronata*, *Filipendula ulmaria*, включающих в себя фитоэкдистероиды и флавоноиды с суммарной концентрацией 6,9 г/кг продукта. Основным экдистероидом, содержащимся в надземной части *R. carthamoides*, является высокоактивный экдистерон (синонимы: 20-гидроксиэкдизон, 20-hydroxyecdysone, 20E), концентрация которого составляет до 6 г/кг (96,8% массовой доли от суммы экдистероидов), тогда как на долю слабоактивного экдизона (ecdysone, E) приходится 0,2 г/кг. У *S. coronata* концентрация экдистерона 4,73% (84,1% от массовой доли), экдизона – 0,26%, также присутствует малоактивный инокостерон (inokosterone, In) – 0,63%, который не выделен в *R. carthamoides*. Содержание флавоноидов от сухого вещества составило 6,5% (по рутину).

В целом, суммарная концентрация экдистероидов в *S. coronata* выше *R. carthamoides* в 9,1 раза (5,62 % против 0,62%), однако качественный состав хуже: соотношение 20E/In + E = 5:1 против 30:1 у *R. carthamoides*. Поэтому анаболический эффект серпухи обычно не превышает 5-12%. К примеру, производственный эффект препаратов из надземных частей серпухи с аналогичным содержанием суммы экдистероидов 6,2% (препарат Метаверон) изучали в Институте биологии Коми НЦ УрО РАН на цыплятах-бройлерах (Мишуров с соавт., 2008). Анаболический эффект в среднем по 4 вариантам составил 5,6 % (3,5-8,3). На лабораторных белых мышах эффект использования в дозе 10 мг/кг за 27 недель был равен 112,1%. В другой серии опытов, проведенных в ОПХ Боровское ГНУ СибНИИПТИЖ (г. Новосибирск) с растительными экдистероидами серпухи в форме витаминно-травяной муки (введение в дозе 80 мг/кг в рацион поросят крупной белой породы через 2 недели после отъема и выдержки; группы по 12 голов, живая масса их около 20 кг), эффект прироста составил 5,8-6,0%. Поэтому в наших экспериментах следовало проверить на практике теоретическую возможность суммирования БАВ препарата Фитоплюс в одном направлении – выявить синергический эффект экдистероидных экстрактов *R. carthamoides* и *S. coronata*, усиленный экстрактом *F. ulmaria*.

Результаты эксперимента с Фитоплюс на поросятах

Морфологические показатели крови. В результате введения фитодобавки Фитоплюс в рацион поросят-отъемышей установлено, что исследуемые показатели во всех группах не имели достоверных отличий ($P > 0,05$) в сравнении с началом опыта (табл. 30). Гемоглобин (HGB), лейкоциты (WBC) и эритроциты (RBC) находились в границах референсных значений во всех группах как в начале, так и по окончании опыта: HGB от $110 \pm 0,1$ до $125 \pm 0,6$ г/%; WBC от $9,6 \pm 1,1$ до $12,5 \pm 1,1 \times 10^9/\text{л}$; RBC от $7,1 \pm 0,3$ до $7,7 \pm 0,8 \times 10^{12}/\text{л}$.

Таблица 30

Морфология крови поросят после применения Фитоплюс ($M \pm m$; $n = 50$ в группе)

Группа/доза	HGB, г/л	WBC, $\times 10^9/\text{л}$	RBC, $\times 10^{12}/\text{л}$
В начале опыта			
Первая (0,3 г)	$110 \pm 0,1$	$11,4 \pm 0,2$	$7,2 \pm 0,5$
Вторая (0,5 г)	$119 \pm 0,2$	$12,5 \pm 0,3$	$7,9 \pm 0,2$
Третья (1 г)	$116 \pm 1,1$	$10,6 \pm 1,1$	$7,1 \pm 0,3$
Контроль	$115 \pm 0,1$	$11,4 \pm 2,1$	$7,2 \pm 0,1$
По окончании опыта			
Первая (0,3 г)	$118 \pm 0,1$	$9,6 \pm 1,1$	$7,4 \pm 0,1$
Вторая (0,5 г)	$125 \pm 0,6$	$10,7 \pm 1,0$	$7,4 \pm 0,6$
Третья (1 г)	$125 \pm 0,2$	$11,5 \pm 0,6$	$7,57 \pm 0,4$
Контроль	$120 \pm 0,1$	$12,5 \pm 1,1$	$7,7 \pm 0,8$
Норма	100-120	8,0-16,0	6,0-7,5

Примечание: $P > 0,05$ в сравнении с началом опыта и контролем

Биохимические показатели крови. У животных во всех группах исследуемые данные находились в пределах физиологической нормы (табл. 31). Показатели крови, характеризующие белковый (общий белок $61,8 \pm 0,03$ до $64,9 \pm 0,10$ г/л), минеральный (Р от $2,9 \pm 0,01$ до $3,3 \pm 0,04$ ммоль/л; Са от $2,5 \pm 0,05$ до $2,8 \pm 0,04$ ммоль/л), жировой метаболизм (холестерин от $2,0 \pm 0,05$ до $2,9 \pm 0,13$ ммоль/л), а также функциональное состояние печени (АЛТ от $22,3 \pm 1,2$ Ед/л до $26,1 \pm 2,1$; АСТ от $15,9 \pm 0,6$ до $20,9 \pm 0,4$ Ед/л), почек (мочевина от $4,9 \pm 0,1$ до $7,1 \pm 0,3$ ммоль/л) и резервную щелочность крови (от $46,6 \pm 1,5$ до $55,6 \pm 3,5$ об.% CO_2) поросят свидетельствуют об отсутствии у Фитоплюс каких-либо негативных свойств.

Достоверные отличия ($P < 0,05$) зафиксированы только в отношении АСТ и АЛТ во второй и третьей опытных группах. Так, у животных третьей группы АСТ увеличилась по сравнению с началом опыта на 21,3%, а АЛТ на 12%, во второй группе достоверно ($P < 0,05$) увеличилась только АЛТ на 46%.

Таблица 31

**Результаты биохимического анализа крови после применения Фитоплюс
($M \pm m$; $n = 50$ в группе)**

Группа/ доза	Общий белок, г/л	Са	Р	Холестерин	Мочевина	РЩ, об. %/CO ₂	АСТ, Ед/л	АЛТ, Ед/л
		ммоль/л						
В начале опыта								
Первая (0,3 г)	61,8±0,03	2,5±0,05	2,9±0,01	2,3±0,02	4,9±0,1	48,4±2,1	17,6±0,4	22,3±1,2
Вторая (0,5 г)	62,9±0,02	2,7±0,04	2,9±0,02	2,0±0,05	5,1±0,1	46,6±1,5	18,4±0,3	17,7±1,3
Третья (1 г)	62,9±0,01	2,6±0,06	2,9±0,01	2,3±0,04	6,7±0,2	55,6±2,5	15,9±0,6	23,3±1,1
Контроль	62,2±0,04	2,5±0,02	2,9±0,04	2,3±0,06	5,8±0,3	53,4±2,2	18,7±0,7	19,8±1,4
По окончании опыта								
Первая (0,3 г)	65,5±0,1	2,8±0,04	3,0±0,02	2,9±0,13	6,6±0,2	55,6±3,0	18,8±0,2	22,9±1,1
Вторая (0,5 г)	66,0±0,11	2,8±0,07	3,3±0,04	2,5±0,12	7,1±0,3	41,2±3,2	19,2±0,8	25,9±1,3*
Третья (1 г)	65,5±0,02	2,6±0,02	2,9±0,08	2,3±0,11	6,9±0,4	55,6±3,5	19,3±0,5*	26,1±2,1*
Контроль	64,9±0,10	2,7±0,03	3,1±0,02	2,4±0,10	6,5±0,1	55,0±3,7	20,9±0,4	22,2±1,1
Норма	58-85	2,3-3,0	1,8-3,0	2,1-3,5	3,0-8,8	45-56	15-55	22-46

* $P < 0,05$ в сравнении с началом опыта

Сохранность поросят. Во всех группах сохранность составила 100% (табл. 32). Однако в контроле процент заболевших животных превышал данный показатель в опытных группах: в первой группе – в 1,6 раза; во второй и третьей – в 2,5 раза.

Таблица 32

**Сохранность поросят после применения Фитоплюс
($M \pm m$; $n = 50$ в группе)**

Показатель	Контрольная группа	Опытные группы		
		первая	вторая	третья
Доза Фитоплюс в сутки, грамм/поросенка	-	0,3	0,5	1,0
Количество поросят на начало опыта, гол.	50	50	50	50
Заболеваемость, гол	5	3	2	2
Заболеваемость, %	10	6	4	4
Сохранность в конце опыта, гол.	50	50	50	50
Сохранность, %	100	100	100	100

У всех больных поросят диагностировали простую диспепсию, не носившую контагиозный характер, которая купировалась в течение 5 дней в контрольной группе и в течение 4-х дней в опытных. В процессе стандартного лечения применяли молочные подкормки, *per os* физиологический раствор с добавлением глюкозы, тетравит, левомецетин. Клинико-физиологический статус поросят всех групп к окончанию эксперимента соответствовал показателям нормы.

Динамика изменения массы тела поросят. Живая масса поросят-отъемышей, по окончании эксперимента, во второй и третьей опытных группах превысила результат контрольной на 22%, в первой – на 15 % (табл. 33).

Среднесуточный прирост массы тела был выше, чем у животных в контроле: в первой группе – на 24,0% (764 г/сут против 616 г), во второй – на 30,8% (806 г/сут) и в третьей группе – на 32,8% (818 г/сут).

Таблица 33

**Живая масса поросят после применения Фитоплюс
($M \pm m$; $n = 50$ в группе)**

Показатель	Контрольная группа	Опытные группы		
		первая	вторая	третья
Доза Фитоплюс, в сутки грамм/поросенка	-	0,3	0,5	1,0
Масса тела, кг				
- в начале опыта	11,0 $\pm$ 1,7	10,1 $\pm$ 2,0	10,8 $\pm$ 1,6	10,5 $\pm$ 1,1
- в конце опыта	41,8 $\pm$ 5,5	48,3 $\pm$ 5,9*	51,1 $\pm$ 6,7*	51,4 $\pm$ 7,5*
Среднесуточный прирост массы тела, г	616,0 $\pm$ 2,2	764,0 $\pm$ 3,0*	806,0 $\pm$ 5,1*	818,0 $\pm$ 4,3*
Интенсивность прироста, %	100,0	124,0	130,8	132,8

* $P < 0,05$ В сравнении с контролем

Данный анаболический эффект Фитоплюс, по нашему мнению, наблюдался вследствие влияния на организм экистероидсодержащих экстрактов, имеющих сходное действие с андрогенными стероидами и признаваемых мировой наукой перспективными, но недостаточно изученными в сельскохозяйственной практике соединениями – с целью стимулирования синтеза белка и снижения потребления корма в животноводстве (Bathori, 2008).

Можно предполагать, что анаболический эффект экистероидов от *R. carthamoides* и *S. coronata* был усилен действием танина, флавоноидов и производных салициловой кислоты из экстракта *F. ulmaria*, которые, действуя в комплексе, во-первых – обеспечили сохранность БАВ от микрофлоры во время нахождения в желудочно-кишечном тракте свиней, оказывая вяжущее действие; во-вторых – оказали антиоксидантное, противовоспалительное и стресс-протективное

нормализующее действие на метаболические процессы, которые, как известно, контролируются тесным взаимодействием нервной, иммунной и эндокринной систем (Галочкин с соавт., 2018).

Следует отметить, что развитие простой диспепсии, наблюдаемой у некоторых поросят в течение опыта, является характерной особенностью молодого организма и относится к полиэтиологическому заболеванию. Значительное место в возникновении и распространении диспепсии отводят микрофлоре, которая является вторичным фактором, способным проявить патогенные свойства только в ослабленном организме.

Выводы

1. Установлено, что кормовая добавка Фитоплюс, содержит экстракт биологически активных веществ из надземных частей растений *Rhaponticum carthamoides*, *Serratula coronata*, *Filipendula ulmaria*, включающий в себя фито-экдистероиды и флавоноиды.

2. В результате проведенных экспериментов установлено, что введение в рацион поросят-отъемышей фитокомплекса Фитоплюс один раз в сутки в дозах 0,3; 0,5; 1,0 г в течение 1,5 месяцев (50 дней) не оказывает негативного влияния на морфо-биохимические показатели крови поросят.

3. Живая масса поросят-отъемышей, получавших Фитоплюс в опытных группах, превышает результат в контроле на 15-22 %, а интенсивность среднесуточного прироста массы тела – на 24,0-32,8 %.

4. Сохранность поросят при использовании Фитоплюс во всех группах составила 100%, при этом заболеваемость животных в контроле превышала данный показатель в опытных группах в 1,6-2,5 раза.

3.8.3. Влияние на клинико-физиологический статус супоросных свиноматок и новорожденных поросят

Возможность коррекции нарушений гомеостаза организма животных путем направленной супрессии или стимуляции нейрогуморальных механизмов позволяет использовать адаптивно-компенсаторные возможности организма как для профилактики, так и для терапии различных патологических состояний. Одним из перспективных путей решения данной проблемы является разработка комбинированных лечебно-профилактических средств на основе биологически активных веществ-регуляторов метаболизма, изучение методов коррекции адаптивно-компенсаторных процессов в организме на их основе. Группа веществ, оказывающих регуляторное влияние на организм животных весьма обширна, в частности, к ним относятся многочисленные биологически активные вещества (БАВ) растений. К последним, обладающим адаптогенными свойствами, относятся лабазник, левзея, серпуха, девясил, заманиха, зверобой, женьшень,

крапива, лимонник, облепиха, родиола розовая, чистотел, шиповник, эхинацея и многие другие (Васильев А. С. с соавт., 2014; Glazowska J. et al., 2018; Шалдаева Т. М. с соавт., 2018; Шамилов А. А. с соавт., 2011; Nolan L. L., Labbe R. G., 2004). Особый интерес представляют соединения, выделяемые из природных источников – фитоэкдистероиды, биофлавоноиды, органические комплексы с антиоксидантными свойствами. Такие соединения при дополнительном введении в организм способствуют повышению его иммунного статуса (Тимофеев Н. П., 2018). Экдистероиды относятся к низкотоксичным веществам. Механизм их действия на клеточно-молекулярном уровне остается до конца не изученным. Эксперименты, проведенные ранее, показали, что комплекс из трав левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum (R) carthamoides*), серпухи венценосной (*Serratula (S) coronate*), лабазника вязолистного (*Filipendula (F) ulmaria*) содержит экдистероиды, витамины, аминокислоты, каротиноиды, флавоноиды (Ивановский А. А., Латушкина Н.А., 2017). Водно-спиртовые экстракты из этих трав при пероральном введении белым мышам в дозах от 0,1 до 0,5 мл не оказывают негативного влияния на морфологические и биохимические показатели крови и массу внутренних органов. В связи с этим исследования, направленные на изучение БАВ растений и их влияния на различные системы организма млекопитающих, позволят полнее раскрыть их фармакодинамику, а для животноводческой отрасли получить экологически безопасный кормовой продукт (препарат).

Цель исследований – изучить влияние растительной кормовой добавки, содержащей экстракты трав левзеи, серпухи, лабазника, на состояние крови супоросных свиноматок, клинический статус и сохранность полученных от них поросят.

Материал и методы. Аналитическую часть экспериментов, в том числе с травами (наработка целевого продукта, определение в нем содержания экдистероидов и рутина), провели в лаборатории ветбиотехнологии ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока имени Н.В. Рудницкого и в КХ «БИО» г. Коряжма Архангельской области, а опыты на животных – на промышленном комплексе по выращиванию и откорму свиней ЗАО «Заречье» (г. Киров) с благополучной эпизоотической обстановке. Стадо в нем комплектуется и пополняется молодняком за счет собственных ресурсов. В эксперименты отобрали супоросных свиноматок породы крупная белая в возрасте 2-2,5 года, 3-4-го опороса и массой тела $250 \pm 3,4$ кг. Предварительно животных распределили на три опытные и одну контрольную группы по 10 голов в каждой. За месяц до опороса их перевели в индивидуальные боксы размером 6 м². Температура и относительная влажность воздуха в помещении свинофермы составляли 20-21⁰С и 65-70 %, освещенность искусственная – не менее 60 люкс.

Животных контрольной группы кормили в соответствии со стандартным рационом, применяемым в хозяйстве, – свиной комбикорм СПК-2 без добавок.

Состав СПК-2: пшеница 10 %, ячмень 30 %, овес 20%, подсолнечный шрот 10 %, пшеничные отруби 25 %, рыбная мука 5 %, рыбий жир, мел, фермент натузим, монокальцийфосфат, монохлорогидрат лизина, соль. В 100 кг комбикорма содержится кормовых единиц – 98,900; сырого протеина – 18,157 %; сырой клетчатки – 7,689 %; лизина – 0,771 %, метионин+цистин – 0,536; Са – 1,087 %; Р – 1,021 %; NaCl – 0,463 %. Свиноматкам опытных групп за 30 дней до ожидаемого опороса ежедневно, однократно, индивидуально дополнительно с комбикормом скармливали фитодобавку из расчета на голову в сутки: первой группе – 3 г, второй – 5 г, третьей – 10 г. Кормили свиней 2 раза в день, давая им по 2,5 кг комбикорма утром и вечером (итого 5,0 кг в день на голову). Фитодобавку смешивали с комбикормом и применяли животным индивидуально в утренние часы. Перед началом и по окончании эксперимента у всех подопытных свиноматок исследовали кровь на морфологические и биохимические показатели.

Анализируя экстракт комплекса трав *R. carthamoides*, *S. coronata*, *F. ulmaria* на БАВ, установили, что он содержал аминокислоты: аспарагиновая (до 39 г/кг), глутаминовая (до 30 г/кг), лейцин (до 20 г/кг), тирозин (до 14 г/кг), лизин (до 1,6 г/кг); витамины С (до 77,0 мг%), Е (до 6,2 мг%), каротиноиды (до 113,0 мг%), РР (до 11,5 мг%), экдистероиды и флавоноиды (3,0-7,2% от сухого вещества). Фитодобавку тестировали на экдистероиды и флавоноиды, как основные индикаторы БАВ в этих растениях.

Экдистероиды определяли высокоэффективной обратно-фазовой жидкостной хроматографией (ВЭЖХ); флавоноид рутин – спектрофотометрическим методом с использованием комплексообразующей реакции с 1%-ным спиртовым раствором алюминия хлорида. Оптическую плотность исследуемого раствора контролировали на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 415 нм. Содержание флавоноидов в сырье рассчитывали с помощью стандартного образца рутина. Для приготовления целевого продукта травы после сушки в специально оборудованном шкафу СЭШ-3М подвергали экстракции 70%-ным этанолом в течение 14 суток. Экстракты соединяли в равных объемах и смешивали с индифферентным наполнителем. Готовый продукт в сухой форме получил условное название Фитодобавка. Гемоглобин определяли с помощью гемометра Сали, эритроциты и лейкоциты – в камере Горяева; содержание общего белка в сыворотке крови – рефрактометрически; сулемовую пробу – визуально-химическим методом; резервную щелочность (РЩ) – диффузным способом по И. П. Кондрахину; кальций – с помощью набора Vital колориметрическим методом с о-крезолфталейнкомплексом; фосфор – «фосфор ПАРМА» фотометрическим методом. У родившихся поросят в течение 27 дней подсосного периода и до отъема контролировали клинический статус и сохранность. Математическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы

Microsoft office 2000 (ASD). Достоверность полученных результатов – в соответствии с t-критерием Стьюдента при уровне значимости $P < 0,05$.

Результаты исследований и обсуждение. Из данных таблицы 34 видно, что морфологические показатели крови супоросных свиноматок после применения фитодобавки находились в пределах нормы (эритроциты – $7,4 \pm 0,1 - 7,6 \pm 0,4 \times 10^{12}/л$; лейкоциты – $5,6 \pm 1,1 - 7,5 \pm 0,6 \times 10^9/л$; гемоглобин – $122 \pm 0,3 - 125 \pm 0,6 г/\%$), отличались по сравнению с началом опыта и между группами недостоверно ($P > 0,05$).

Достоверные изменения биохимических показателей крови ($P < 0,05$) выявили только у свиней второй и третьей групп. Так, количество общего белка увеличилось по сравнению с началом опыта на 7,0 и 10,6 % соответственно, однако они не выходили за пределы нормативных значений. Остальные показатели крови животных во всех группах, характеризующие статус организма, как вначале, так и по окончании эксперимента не превышали физиологической нормы.

Ежедневное наблюдение за клиническим состоянием свиней показало, что все животные адекватно реагировали на внешние раздражители, охотно принимали корм; видимые патологические отклонения со стороны желудочно-кишечного тракта (дефекация, состояние фекалий) и легких (респираторная дисфункция) отсутствовали. Потребление корма свиноматками опытных групп к окончанию опыта увеличилось с $5,0 \pm 0,1$ до $5,3 \pm 0,2$ кг (6 %) в сутки, тогда как в контрольной группе с $5,0 \pm 0,1$ до $5,2 \pm 0,2$ кг (4 %) в сутки. Фитодобавка при введении в рацион супоросных свиноматок за 30 дней до опороса оказала положительное влияние на внутриутробное развитие поросят, что демонстрирует ряд клинико-физиологических параметров их развития (табл. 35).

Количество новорожденных в опытных группах составило $135 \pm 1,8$ гол., из них живых $125 \pm 3,1$ гол., что соответственно на 6,2 и 10,6 % больше, чем в контроле ($P < 0,05$). Число мертворожденных поросят в опытных группах получено меньше, чем в контроле на 26 % ($P < 0,05$), а количество переданных на отъем на 11,2 % больше ($P < 0,05$). Валовой прирост молодняка от опытных свиноматок составил $974 \pm 2,3$ кг, что на 9,8 % ($P < 0,05$) больше, чем таковой молодняка, полученного от контрольных животных. Остальные исследуемые показатели (средняя масса тела поросенка при передаче на откорм, среднесуточный прирост массы тела, сохранность, масса тела поросенка при рождении) отличались от контрольных недостоверно ($P > 0,05$). Сохранность поросят, за исключением мертворожденных, составила в опытных группах 95,4 %, контрольной – 94,6 %. Наилучший результат по этим показателям получили у свиноматок второй и третьей групп.

Мониторинг клинического состояния свиноматок и рожденных от них поросят не выявил какого-либо негативного эффекта от фитодобавки на организм животных.

Таблица 34

Анализ крови свиноматок, получавших фитодобавку (M±m)

Группа	HGB, г/л	WBC, ×10 ⁹ /л	RBC, ×10 ¹² /л	Общий белок, г/л	Са, ммоль/л	Р, ммоль/л	РЦ, об.% CO ₂	Сулемовая проба, мл
В начале опыта								
Первая	120±0,1	7,5±1,1	7,0±0,3	62,0±0,3	2,50±0,05	2,91±0,01	50,4±2,5	1,5±0,2
Вторая	122±1,2	8,5±0,5	6,9±1,2	60,7±0,4	2,82±0,05	2,95±0,02	48,6±1,5	1,4±0,1
Третья	126±1,3	9,6±1,2	7,5±1,3	61,9±0,1	2,5±0,06	2,99±0,01	52,4±2,6	1,3±0,1
Контрольная	125±0,5	8,4±1,1	8,2±0,5	60,2±0,4	2,70±0,02	2,95±0,04	55,5±2,1	1,5±0,2
По окончании опыта								
Первая	122±1,1	5,6±1,1	7,4±0,1	63,5±0,10	2,62±0,01	3,0±0,02	54,5±2,1	1,4±0,1
Вторая	125±0,6	7,7±1,0	7,4±0,6	65,0±0,2*	2,41±0,07	3,16±0,04	46,2±2,5	1,6±0,1
Третья	120±1,2	7,5±0,6	7,6±0,4	68,5±0,5*	2,61±0,02	3,09±0,05	54,6±2,5	1,4±0,1
Контрольная	115±1,1	8,5±1,1	7,7±0,8	61,9±0,1	2,59±0,03	3,10±0,01	56,0±1,7	1,6±0,2

* P < 0,05 в сравнении с началом опыта и контролем.

**Сравнительные показатели развития поросят-сосунов, полученных
от свиноматок опытных и контрольной групп**

Показатель	Опытные группы				Контроль
	первая	вторая	третья	M±m	
Родилось поросят всего, гол.	132	137	138	135±1,8*	127
Из них живых, гол.	122	127	127	125±3,1*	113
Мертворожденных, гол.	10	10	11	10,3±0,1*	14
Передано на откорм, гол.	116	120	121	119±1,5*	107
Сохранность к отъему, %	96	94,5	95,7	95,4±1,5	94,6
Валовой прирост поросят к отъему, кг	953	992	976	974±2,3*	887
Масса тела поросенка при передаче, кг	8,2±0,11	8,2±0,12	8,2±0,10	8,1±0,11	8,2±0,16
Среднесуточный прирост массы тела к отъему, г	304±1,5	306±3,1	298±2,5	302±2,4	307±2,5

* P<0,05 в сравнении с контролем.

3.8.4. Влияние на подсосных свиноматок и поросят-сосунов

В результате ранее проведенной работы установлено, что после применения фитодобавки, содержащей экстракт из трав (левзея сафлоровидная, серпуха венценосная, лабазник вязолистный) свиноматкам за 30 дней до ожидаемого опороса, наиболее оптимальный результат получен от дозы 10 грамм на голову один раз в сутки. Однако ограниченный период введения фитодобавки в рацион свиноматок (30 суток до опороса) не позволял сделать окончательные выводы об эффективности исследуемого целевого продукта. В связи с этим необходимо было изучить эффективность фитодобавки после введения в рацион свиноматок на протяжении всего подсосного периода, после чего оценить влияние добавки на клинико-физиологическое состояние свиноматок и поросят-сосунов.

Цель исследований заключалась в изучении влияния фитокомплекса, содержащего экстракты трав: левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides*), серпухи венценосной (*Serratula coronata*), лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria*), на клинико-физиологический статус свиноматок после опороса, развитие и сохранность поросят-сосунов.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие основные задачи:

1. Нарботать экстракт биологически активных веществ из растений (*Rhaponticum carthamoides*, *Serratula coronata*, *Filipendula ulmaria*) для получения

целевого продукта (фитодобавка) в необходимом для проведения опыта объеме и подобрать группы свиноматок.

2. Контролировать клинико-физиологическое состояние свиноматок (исследовать кровь свиноматок до и после окончания опыта) и родившихся от них поросят на протяжении подсосного периода.

3. Исследовать влияние фитодобавки на состояние крови свиноматок и провести сравнительную оценку показателей живой массы, летальности и сохранности поросят к моменту отъема от свиноматок опытной и контрольной групп.

Материал и методы. Работа проводилась в лаборатории ветбиотехнологии ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока и ЗАО «Заречье» (г. Киров). В экспериментах задействованы свиноматки породы свиней крупная белая. Объект исследования: фитодобавка, содержащая экстракт из растений, полученных из КХ БИО: левзея сафлоровидная (*Rhaponticum carthamoides*), серпуха венценосная (*Serratula coronata*), лабазник вязолистный (*Filipendula ulmaria*). В процессе приготовления целевого продукта травы после усушки и измельчения на лабораторной мельнице подвергали экстракции 70 % этанолом (соотношение трава: этанол = 1:30) в течение 14 суток. Экстракты из отдельных трав соединяли в равных объемах. Этанольный экстракт трав проходил сушку на цеолите при T° не выше 40°C в течение 4-х часов в условиях принудительной вентиляции в специально оборудованном сушильном шкафу СЭШ-3М. Фитоэкдистероиды в сырье определяли методом высокоэффективной обратно-фазовой жидкостной хроматографии (Пунегов В.В., Савиновская Н.С., 2001), флавоноиды спектрофотометрическим методом с использованием комплексообразующей реакции с 1 % спиртовым раствором алюминия хлорида. Оптическую плотность исследуемого раствора определяли на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 415 нм. Содержание флавоноидов рассчитывали с использованием государственного стандартного образца рутина (Мягчилов, 2014). Для проведения эксперимента животные были распределены на опытную (Фитодобавка) и контрольную (только свиной комбикорм СПК-2) группы по 10 свиноматок в группе.

Фитодобавку в сухой форме вводили в рацион свиней в течение подсосного периода (30 суток) ежедневно, однократно из расчета на голову в сутки — 10 грамм (индивидуально). Доза подобрана на основании результатов, полученных в предыдущем эксперименте. Перед началом и по окончании опыта у свиноматок исследовали кровь на морфологические и биохимические показатели. Гемоглобин с помощью гемометра Сали, эритроциты и лейкоциты в камере Горяева (Кондрахин с соавт., 1989).

Содержание общего белка и альбуминов в сыворотке крови определяли рефрактометрическим методом, аланинаминотрансферазу (АЛТ) и аспартатаминотрансферазу (АСТ) — унифицированным методом Райтмана-Френкеля,

креатинин – с помощью набора Vital методом Яффе "по конечной точке" с депротеинизацией, мочевины – с помощью набора «МОЧЕВИНА ОЛЬВЕКС» уреазным фенол-гипохлоритным методом, общий холестерин – с помощью набора Vital для колориметрического определения ферментативным методом, сулемовую пробу – визуально-химическим методом, резервную щелочность (РЩ) – диффузным методом по И. П. Кондрахину, Са – с помощью набора Vital, колориметрическим методом с о-крезолфталейнкомплексом, Р – с помощью набора «фосфор ПАРМА», фотометрическим методом, Mg – колориметрическим методом, использовался набор «магний-ольвекс» без депротеинизации.

У свиноматок во всех группах определялись многоплодность, качество родившихся поросят, масса гнезда и одного поросенка после рождения и перед отъемом, сохранность. Молочную продуктивность определяли общепринятым методом путем взвешивания помета поросят на 21-е сутки лактации свиноматки. Свиноматки, с пометом массой 48 кг и выше, относятся к высокомолочным, 44-48 кг – среднемолочным, до 44 кг – низкомолочным. Поросят после рождения оценивали по количеству физиологически зрелых (высокой жизнеспособностью) и незрелых (низкой жизнеспособностью), а перед отъемом – по приросту живой массы, летальности и сохранности. Математическая обработка данных проведена с использованием компьютерной программы Microsoft office 2000 (ASD). Достоверность полученных результатов – в соответствии с t- критерием Стьюдента при $P < 0,05$.

Результаты исследований. Анализ фитодобавки на наличие целевых БАВ (экдистероиды, флавоноиды) представлен в таблице 36.

Таблица 36

Содержание экдистероидов и рутина в фитодобавке

Идентифицированные экдистероиды	Методы испытаний	Концентрация, г/кг
20-гидроксиэкдизон	ОФ-ВЭЖХ	6,0
Экдизон	ОФ-ВЭЖХ	0,14
Инокостерон	ОФ-ВЭЖХ	0,36
Сумма экдистероидов	ОФ-ВЭЖХ	6,5
Флавоноиды (рутин)	Спектрофотометр	7,0
Итого БАВ		13,5

Как видно из данных таблицы 36 основным экдистероидом, содержащимся в фитодобавке являлся 20-гидроксиэкдизон, концентрация которого составляет до 6,0 г/кг продукта, тогда как на долю инокостерона приходится 0,36 г/кг, а экдизона 0,14 г/кг. Высокая концентрация экдистероидов в фитодобавке была

достигнута за счет их большого содержания в серпухе венценосной. Содержание рутина в фитодобавке составило 7,0 г/кг.

Исследование морфологических показателей крови свиноматок показало, что введение фитодобавки в рацион животных не оказывало какого-либо влияния на их клинико-физиологический статус. Потребление корма и воды, поведенческие рефлексы находились в норме. Исследуемые морфологические показатели крови свиноматок во всех группах не имели достоверных отличий в сравнении с началом опыта и находились в границах референсных значений (табл. 37).

Таблица 37

**Морфология крови свиноматок после применения фитодобавки
($M \pm m$; $n = 10$ в группе)**

Группа/доза	HGB, г/л	WBC, $\times 10^9$ /л	RBC, $\times 10^{12}$ /л
В начале опыта			
Первая – фитодобавка (10 г)	119 $\pm$ 1,2	8,7 $\pm$ 0,8	6,9 $\pm$ 0,4
Вторая – контроль/основной рацион	115 $\pm$ 0,2	8,4 $\pm$ 0,4	7,3 $\pm$ 0,2
По окончании опыта			
Первая – фитодобавка (10 г)	124 $\pm$ 1,6	8,5 $\pm$ 0,5	7,4 $\pm$ 0,2
Вторая – контроль/основной рацион	118 $\pm$ 1,2	8,1 $\pm$ 0,1	7,2 $\pm$ 0,8
*Норма	100-12,0	8,0-16,0	6,0-7,5

*- по данным Кондрахин И.П., Курилов Н.В., Малахов А.Г. с соавт. (1989).

$P > 0,05$ в сравнении с началом опыта

Результаты биохимического анализа крови представлены в таблице 38.

Как видно из результатов исследований, представленных в таблице 38, биохимические показатели крови во всех группах, в том числе и контрольной, находились в пределах физиологической нормы. Достоверные ($P < 0,05$) изменения отмечены у свиней опытной и контрольной групп, где количество общего белка увеличилось по сравнению с началом опыта на 11,8 и 8,3% соответственно. Содержание кальция (Ca) возрастало на 28% в опытной и 25% в контрольной группах, находясь при этом в границах нормы. Количество альбуминов достоверно ($P < 0,05$) увеличилось только в опытной группе на 20,8 %. Остальные исследуемые показатели изменялись недостоверно ($P > 0,05$). Показатели крови, характеризующие белковый (общий белок, альбумины), минеральный (Ca, P, Mg), жировой метаболизм (холестерин), а также функциональное состояние печени (АСТ, АЛТ, сулемовая проба) и почек свиней (мочевина, креатинин), свидетельствовали об отсутствии у фитодобавки каких-либо негативных свойств.

**Биохимический анализ крови свиноматок после применения фитодобавки
(M±m; n = 10 в группе)**

Группа (доза)	Общий белок, г/л	Ca	P	Mg	Холесте рин	Моче- вина	РЩ, об. % CO ₂		Креатини н, мкмоль/л	Альбуми ны, г/л	Сулемовая проба, мл	АСТ, Ед/л	АЛТ, Ед/л
							ммоль/л						
В начале опыта													
Опытная (10 г)	60,2±0,5	2,1±0,01	2,5±0,01	1,2±0,02	2,1±0,1	5,7±0,2	49,2±2,0		121,2±2,4	40,8±1,2	1,2±0,01	32,4±1,8	37,2±2,1
Контроль	61,0±0,2	2,0±0,01	2,4±0,04	1,1±0,01	2,2±0,05	5,8±0,3	45,5±1,1		124,2±3,2	42,2±2,1	1,3±0,02	29,1±2,2	36,1±3,9
По окончании опыта													
Опытная (10 г)	67,3±0,2*	2,7±0,02*	2,9±0,02	1,3±0,01	2,2±0,01	5,9±0,5	50,1±2,1		119,0±2,1	49,3±2,8*	1,3±0,01	30,1±1,2	35,0±2,8
Контроль	66,1±0,1*	2,5±0,02*	2,6±0,01	1,3±0,01	2,3±0,01	6,0±0,3	51,0±1,1		121,1±4,2	46,0±1,5	1,5±0,01	31,6±1,6	33,1±1,9
**Норма	58-85	2,3-3,0	1,8-3,0	1,0-1,4	2,1-3,5	3,0-8,8	45-56		70-200	40-55	1,2-2,0	15-55	22-46

*-P<0,05 в сравнении с началом опыта; **-, по данным Кондрахина И. П., с соавт.1989.

На протяжении эксперимента осуществлялось ежедневное наблюдение за клиническим состоянием животных. Клинико-физиологический статус свиней во всех группах (поведение, прием корма и воды) находился в норме. У животных повышался аппетит, в связи с этим, увеличивалось потребление корма и возрастала молочная продуктивность, которая превышала контрольный результат на 3,4%. Введение в рацион свиноматок фитодобавки после опороса оказало влияние на ряд клинико-физиологических показателей новорожденных поросят (табл. 39).

Таблица 39

Развитие и сохранность поросят-сосунов, полученных от свиноматок опытной и контрольной групп (n = 10 в группе)

Показатель	Опыт (фитодобавка в дозе 10 г/гол.)	Контроль
Родилось поросят, гол.	121	131
В том числе с низкой жизнеспособностью, гол. (масса 1 головы, кг)	6 (0,8)	9 (0,8)
Мертворожденных, гол.	9	17
Масса гнезда при рождении, кг ($M \pm m$)	16,0 $\pm$ 0,2	17,0 $\pm$ 0,15
Масса гнезда на 21 день, кг ($M \pm m$)	65,0 $\pm$ 0,7	63,0 $\pm$ 0,5
Молочная продуктивность свиноматок в целом по группе	Высокая	Высокая
Высокомолочных, гол.	10	9
Низкомолочных, гол.	0	1
Число поросят к отъему, гол.	112	109
В том числе с низкой жизнеспособностью, гол. (кг)	2 (3,5)	4 (3,0)
Валовая живая масса поросят к отъему, кг ($M \pm m$)	900 $\pm$ 1,3*	890 $\pm$ 2,2
Среднесуточный прирост к отъему, г ($M \pm m$)	300 $\pm$ 2,5*	296 $\pm$ 2,2
Летальность поросят к отъему, гол. (%)	9 (7,4)	22 (16,8)
Сохранность поросят к отъему, %	92,6	83,2

* $P < 0,05$ в сравнении показателей в опытной группе с контролем

В период наблюдения ни у одного из новорожденных поросят опытной группы не было отмечено симптомов воспалительного характера со стороны желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей. В то же время в контрольной группе 5 поросят пали в результате патологий со стороны желудочно-кишечного тракта. Число поросят к отъему в опытной группе составило 112, тогда как в контроле 109 голов (на 2,75% выше), хотя изначально в опытной группе свиноматки принесли 121 поросенка, а в контрольной 131. Среднесуточный

прирост поросят в опытной группе к отъему превышал таковой в контроле на 1,35%. Число поросят с низкой жизнеспособностью оказалось в 2 раза меньше, чем в контрольной группе. Сохранность поросят в опытной группе к отъему превышала результат в контроле на 9,4% и составила 92,6%.

Полученные результаты исследований свидетельствуют о положительном влиянии фитодобавки на поросят, что подтверждается такими показателями, как валовой и среднесуточный прирост в группе, количество живых. Данные показатели у поросят во всех опытных группах превосходили аналогичные в контроле. Настоящими исследованиями установлено, что мониторинг клинического состояния как свиноматок, так и рожденных от них поросят не выявил какого-либо негативного эффекта фитодобавки на организм.

Выводы.

1. Анализ фитодобавки на наличие БАВ показал, что в целевом продукте содержится экстракт биологически активных веществ из растений *R. carthamoides*, *S. coronata*, *F. ulmaria*, основу которых составляют экидистероиды.

2. Установлено, что введение фитодобавки в рацион свиноматок после опороса один раз в сутки в дозе 10 г/голову в течение 30 дней не вызывает изменений со стороны морфологии и биохимии крови, клинического состояния.

3. Молочность свиноматок опытной группы на 3,4 % выше, чем в контроле. Число поросят к отъему в опытной группе превысило показатель в контроле на 2,75 %, среднесуточный прирост к отъему превышал таковой в контроле на 1,35 %, поросят с низкой жизнеспособностью отмечено в 2 раза меньше, чем в контрольной группе. Сохранность поросят в опытной группе к отъему превышала результат в контроле на 9,4 % и составила 92,6 %, в контроле 83,2 %.

В итоге установлено, что применение фитодобавки из экстракта растений *R. carthamoides*, *S. coronata*, *F. ulmaria*» свиноматкам крупной белой породы свиней в течение 30 дней после опороса в дозе 10 г/голову в сутки способствует повышению молочной продукции свиноматок, среднесуточному приросту живой массы поросят и их сохранности.

Литература к главе 3

Антонов Б.И. Справочник по лабораторным исследованиям в ветеринарии. М.: Агропромиздат, 1991. 250 с.

Арушанян Э.Б., Бейер Э.В., Попов А.В., Наумов С.С. Психо и хронофармакологические особенности действия комплексного растительного препарата тонизида // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2011. №3 (23). С. 52-55.

Башилов А. В. Применение *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim в рамках учения об адаптогенах// Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2012. Т. 11. № 4. С. 86-90.

Васильев А.С., Абдрашитова (Полومهва) Н.Ю., Удут В.В. Экдистероиды и их биологическая активность //Растительные ресурсы. 2015. Т. 51. № 2. С. 229-259.

Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажусь Л.М. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Журнал Вопросы медицинской химии. 1987. №1. С. 118-122

Галочкин В.А., Остренко К.С., Галочкина В.П., Федорова Л.М. Взаимосвязь нервной, иммунной, эндокринной систем и факторов питания в регуляции резистентности и продуктивности животных (обзор) // Сельскохозяйственная биология. 2018. Т. 53. № 4. С. 673-686.

Дорофейчук В.Г. Определение активности лизоцима нефелометрическим методом // Лабораторное дело. 1968. № 1. С. 28-30.

Ермолина С.А., Созинов В.А. Экстракты морских бурых водорослей и их применение в животноводстве и ветеринарии. Киров: Вятская ГСХА, 2010. 152 с.

Зыкова И.Д., Ефремов А.А. Эфирное масло *FILIPENDULA ULMARIA* (L.) MAXIM: степень изученности и современное состояние исследований (обзор) // Химия растительного сырья. 2014. №3. С. 53-60.

Ивановский А.А. Биоинфузин - фитопрепарат, повышающий неспецифическую резистентность // Ветеринарный врач. 2000. № 2. С. 78-81

Ивановский А.А., Жижина А.А., Латушкина Н.А., Тимкина Е.Ю. Влияние фитобактериального комплекса ФАНТ-ПЛЮС на клинико-биохимический статус свиней // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2016. №3 (52). С. 38-43.

Ивановский А.А., Латушкина Н.А., Тимкина Е.Ю. Влияние экдистероидсодержащих комплексов и пробиотика на состояние крови и сохранность поросят-отъемышей // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2014. №3 (40). С.40-45.

Ивановский А.А., Латушкина Н.А., Тимкина Е.Ю. Влияние экстракта из комплекса трав на клинико-гематологический статус белых мышей // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2018. № 2 (63). С. 81-84.

Ивановский А.А., Латушкина Н.А., Тимкина Е.Ю. Применение фитокомплекса на основе левзеи сафлоровидной и пробиотиков для повышения жизнеспособности поросят-отъемышей // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2015. №3 (46). С. 50-55.

Ивановский А.А., Милков А.А. применение фитокомплекса с серпухой венценосной коровам // Иппология и ветеринария. 2018. № 1 (27). С. 47-52.

Ивановский А.А., Тимкина Е.Ю., Огаркова И.С. Влияние фитокомплекса с левзеей, биоинфузина и бактоцеллолактинна на иммунно-биохимический статус поросят // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2012. №4 (29). С. 49-51.

Ивановский А.А., Тимофеев Н.П., Ермолина С.А. Влияние адаптогенов растительного происхождения на поросят и свиноматок // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2019. Т. 20. № 4. С. 387-397.

Ивановский А.А. Экдистероиды / А.А. Ивановский, Н.П.Тимофеев, С.Н. Копылов, Е.Ю. Тимкина. Киров: ФГБОУ ВПО Вятская ГСХА, 2012. 45 с.

Казачкова Н.М. Использование природных антибиотиков в рационе сельскохозяйственных животных и птицы //Инновационные технологии в образовании и науке: Мат. Межд. науч.-практ. конф. Чебоксары, 2017. С. 14-16.

Камышников В.С. Справочник по клинико-химической лабораторной диагностике. Мн.: Беларусь, 2000. Т. 2. С. 74-75

Кондрахин И.П., Курилов Н.В., Малахов А. Г., Таланов Г.А. Клиническая лабораторная диагностика в ветеринарии. М.: Агропромиздат, 1989. 256 с.

Латушкина Н.А., Ивановский А.А., Тимкина Е.Ю. Исследование химического состава и токсических свойств фитокомплекса, содержащего биологически активные вещества // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2017. № 4(59). С. 58-62.

Лебедев П.Т., Усович А.Т. Методы исследования кормов, органов и тканей животных. М.: Россельхозиздат, 1976. 389 с.

Милков А.А., Ивановский Ф.Ф. Применение серпухи венценосной для повышения естественной резистентности у телят. Учебно- методическое пособие. Киров: ФГБОУ ВО Вятская ГСХА, 2017. 15 с.

Мишуров В.П., Зайнуллин В.Г., Рубан Г.А., Савиновская Н.С., Пунегов В.В., Башлыкова Л.А. Интродукция *Serratula coronata* L. на Европейском Северо-Востоке. Сыктывкар: Коми научный центр УрО РАН, 2008. 192 с.

Мягчилов А.В. Флавоноиды растений *Fagopyrum sagittatum* Gilib. (гречихи посевной) и серпухи венценосной (*Serratula coronata* L.) (методы выделения, идентификация веществ, перспективы использования): Дис. ... канд. биол. наук. Владивосток, 2014. 107 с.

Пунегов В. В., Савиновская Н. С. Метод внутреннего стандарта для определения экидистероидов в растительном сырье и лекарственных формах с помощью ВЭЖХ // Растительные ресурсы. 2001. 37(1). С. 97-102.

Саражакова И.М. Продуктивность и качество мяса цыплят-бройлеров при использовании природных экологически безопасных нетрадиционных добавок: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Красноярск, 2011. 20 с.

Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая (золотой корень). Томск: Изд-во ТГУ, 2004. 297 с.

Сисягина Е.П., Сисягин П.Н., Реджепова Г.Р., Убитина О.В. Влияние фитопрепаратов на иммунобиологические параметры телят в постпрофилактический период выращивания // Ветеринария сельскохозяйственных животных. 2015. № 12. С. 13-17.

Смирнова О.В., Кузьмина Т.А. Определение бактерицидной активности сыворотки крови методом нефелометрии // Микробиология. 1966. №4. С. 8-11.

Смирнова О.В., Кузьмина Т.Н. Определение лизоцимной и бактерицидной активности // ЖМЭИ. 1976. № 4. С.8-11.

Сыров В.Н. и др. Стресс-протекторные свойства фитоэкидистероидов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77. № 7. С. 35-38.

Тимофеев Н.П., Володин В.В., Фролов Ю.М. Распределение 20-гидрокси-экидизона в структуре биомассы надземной части *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin // Растительные ресурсы. 1998. Т. 34. № 3. С. 63-69.

Тимофеев Н.И. Достижения и проблемы в изучении биологии лекарственных растений *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin E *Serratula coronata* L. // Сельскохозяйственная биология. 2007. №3. С. 3-17.

Тимофеев Н.П. Биологический метод концентрирования экидистероидов в препаратах серпухи венценосной и их эффект в фитотерапии // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования. 2018. № 13. С. 652-657.

Тимофеев Н.П. Исследования по экидистероидам: Использование в медицине,

интернет-ресурсы, источники и биологическая активность // Биомедицинская химия. 2004. 50(1). С. 133-152.

Тодоров И.Н., Митрохин Ю.И., Ефремова О.И., Сидоренко Л.И. Действие экстрактов левзеи сафлоровидной на биосинтез РНК и белков в органах мыши // Химико-фармацевтический журнал. 2000. 34(9). С. 24-26.

Тулесонова А.С., Хобракова В.Б., Гатьшова Д.Б. Определение иммуномодулирующей активности комплексного растительного средства // Медицинская иммунология. 2011. № 4-5. С.338

Фисинин В.И., Егоров И.А., Драганов И.Ф. Кормление сельскохозяйственной птицы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 344 с.

Фоломеев В. Ф. Фотоколориметрический ультрамикрометод количественного определения сульфгидрильных групп белка и небелковых соединений крови // Журнал Лабораторное дело. 1981. №1. С. 33-35

Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. 832 с.

Шалдаева Т. М., Высочина Г. И., Костикова В. А. Фенольные соединения и антиоксидантная активность некоторых видов *Filipendula Mill.* (Rosaceae) // Вестник Воронежского ГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2018. № 1. С. 204-212.

Шамилов А.А., Арлыт А.В., Сулейманов М.С., Челомбитько В.А., Ивашев М.Н. Влияние водно-спиртовых извлечений из травы волжанки обыкновенной на мозговой кровоток // Аллергология и иммунология. 2011. 12(1). С. 42-43.

Шевченко Н.М., Звягинцева Т.Н., Сундукова Е.В. с соавт. Структурные, физико-химические характеристики и биологическая активность водорастворимых полисахаридов некоторых морских бурых водорослей Дальнего Востока // Исследования в области физико-химической биологии и биотехнологии. Владивосток, 1998. С. 163-164.

Amsterdam J.D., Panossian A.G. *Rhodiola rosea* L. as a putative botanical antidepressant // Phytomedicine. 2016. V. 23. N. 7. P. 770-783.

Bathori M., Toth N., Hunyadi A., Marki A., Zador E. Phytoecdysteroids and anabolic-androgenic steroids – structure and effects on humans // Current Medicinal Chemistry. 2008. T. 15. № 1. С. 75-91

Glazowska J., Kaminski M.M., Kaminski M. Chromatographic separation, determination and identification of ecdysteroids: Focus on maral root (*Rhaponticum carthamoides*, *Leuzea carthamoides*) // Journal of Separation Science, 2018. V. 41, Is. 23. P. 4304-4314.

Gui Q.F., Xu Z.R., Xu K.Y., Yang Y.M. The Efficacy of Ginseng-Related Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus: An Updated Systematic Review and Meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2016. V. 95. N. 6. P.258-264.

Kiczorowska B., Samolińska W., Al-Yasiry A.R.M., Kiczorowski P., Winiarska-Mieczan A. The 695 natural feed additives as immunostimulants in monogastric animal nutrition – a review. *Ann. Anim. Sci.* 2017. 17(3). P. 605-625.

Lee B., Sur B., Cho S.G., Yeom M. et al. Ginsenoside Rg1 rescues anxiety-like responses in a rat model of post-traumatic stress disorder // J. Nat. Med. 2016. V. 70. N. 2. P. 133-144.

Nolan L.L., Labbe R.G. Future of natural products from plants in the struggle with emerging diseases: Case of food-borne pathogens and leishmaniasis. *J. Herbs Spices and Med. Plants.* 2004; 11(12):161-190.

Ong W.Y., Farooqui T., Koh H.L. et al. Protective effects of ginseng on neurological disorders // Front. Aging Neurosci. 2015. V. 16. N. 7. P. 119-129.

Windisch W., Schedle K., Plitzner C., Kroismayr A. Use of phytogenic products as feed additives for swine and poultry. *J. Animal Science.* 2008. 86(Suppl. 14). P. 140-148.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ мировой литературы свидетельствуют о том, что в настоящее время внимание многих отечественных и зарубежных ученых обращено к изучению экидистерон синтезирующих лекарственных растений. Результаты этих исследований предполагают их использование в различных сферах современной жизни, в том числе ветеринарной медицине.

Повышенный интерес обусловлен не только обширным ареалом распространения растений, но и тем, что они содержат широкий спектр биологических активных соединений: витамины, белки, углеводы, липиды, органические кислоты, макро- и микроэлементы, аминокислоты и другие.

Лекарственные растения находят широкое применение в фармацевтике при изготовлении лечебно-профилактических препаратов в медицине и животноводстве – в составе кормовых добавок к рационам.

Изучаемые экстракты растений являются естественным продуктом и служат для использования в качестве биологически активных добавок в медицине. В связи с этим, научное обоснование возможности применения в ветеринарии как самих экстрактов растений, так и лекарственных препаратов на их основе является актуальной проблемой.

Современное промышленное животноводство невозможно представить без использования высокоинтенсивных технологий, а также без оптимизации условий кормления и содержания.

Однако запрограммированные на максимальную продуктивность животные оказались весьма восприимчивы к негативным антропо-техногенным и биологическим факторам, что приводит к снижению качества получаемой продукции.

Только за счет внедрения высокопитательных рационов эту проблему не решить. В связи с этим применение новых фармакологических средств и способов повышения естественной резистентности животных является важной задачей, тем более что продукты животного происхождения оказывают непосредственное влияние на здоровье человека (Фисинин, 2011).

Несмотря на увеличение вновь создаваемых лекарственных препаратов, применяемых в животноводстве, для увеличения продуктивности и общей резистентности проблема повышения сохранности молодняка и продуктивности животных остается злободневной. В последнее время поступает большое количество информации о применении в рационах животных различных кормовых добавок (гормональных стимуляторов роста, кормовых антибиотиков, синтетических аналогов БАВ), которые способны накапливаться в организме, оказывая негативное влияние на здоровье человека. Поэтому производители сельскохозяйственной продукции и исследователи отдают предпочтение

препаратам растительного или природного происхождения, поскольку они обладают низкой токсичностью и пригодны для массового применения, а также способны заменить традиционные формы витаминов, микро- и макроэлементов.

Цель исследований БАВ комплекса растений на животных заключалась в создании фитогенных средств, способных повысить качество и экологичность продукции животноводства. С учетом важности проблемы нами был рассмотрен ряд вопросов, касающихся изучения физико-химических свойств, определения токсичности экстрактов из исследуемых растений (леuzeя, серпуха, лабазник) и создания на их основе лечебно-профилактических средств для животных (препарат Биоинфузин, фитодобавки, фитокомплексы)

Как известно, все лекарственные средства, рекомендуемые для применения в практике ветеринарной медицины, должны быть детально изучены с точки зрения их безопасности. В экспериментах на лабораторных животных подтверждена низкая токсичность экстрактов целевых растений.

Проведенные эксперименты свидетельствовали о том, что применение изучаемых нами растений, содержащих комплекс различных соединений (экдистероиды, флавоноиды, витамины и др.) эффективны при включении как в комплексную терапию (биоинфузин) телят и поросят, больных диспепсией, так и при использовании фитодобавки (*R. carthamoides*, *Serratula coronata*, *Filipendula ulmaria*) в рационах свиноматок и поросят-отъемышей.

На основании проведенных исследований установлено, что введение в рацион супоросных и подсосных свиноматок фитодобавки приводит к увеличению интенсивности роста, развития и сохранности поросят, что объясняется опосредованным влиянием БАВ фитодобавки на приплод (в период внутриутробного развития, а затем и через молоко матери). Отмечена положительная тенденция в части влияния БАВ растений на молочную продуктивность коров и общую резистентность телят.

Таким образом, проведенные исследования показали, что использование БАВ растений (*R. carthamoides*, *Serratula coronata*, *Filipendula ulmaria*) в качестве основы фитогенных средств (препарат Биоинфузин, фитодобавки с экдистероном) при выращивании молодняка животных способствует повышению их сохранности, росту и развитию, нормализации морфологических и биохимических показателей крови.

Данное направление исследований, безусловно, представляет интерес для ветеринарной и биологической наук в целом, так как открывает огромные возможности в получении новых интересных сведений о биологически активных веществах растений – источников новых экологически безопасных средств профилактики и терапии в ветеринарной медицине.

**Александр Александрович Ивановский,
Николай Петрович Тимофеев,
Наталья Александровна Латушкина**

**РАСТЕНИЯ КАК ИСТОЧНИК ФИТОБИОТИКОВ
И ФАРМПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЖИВОТНЫХ**

Подписано к печати 25 марта 2022 г.
Формат 60х84^{1/16}. Бумага офсетная.
Усл. печ. 7,90.
Тираж 100 экз. Заказ 3.

Отпечатано с оригинал-макета
Типография ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока
610007, г. Киров, ул. Ленина, 166а

ДЛЯ ЗАМЕТОК