

## ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА ГИПЕРИКО

Олег Дмитриевич Скляр<sup>1</sup>, доктор ветеринарных наук  
Эмиль Касымович Рахматуллин<sup>2</sup>, доктор ветеринарных наук  
Олеся Викторовна Бабичева<sup>1</sup>, ведущий научный сотрудник  
Николай Александрович Литвинов<sup>1</sup>, ведущий специалист

<sup>1</sup>Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов, г. Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности», г. Казань, Россия  
E-mail: scliarov@yandex.ru

**Аннотация.** В статье представлены результаты исследования токсичности препарата Гиперико. Установлено, что он малотоксичен и безопасен для животных при ежедневном применении, не провоцирует развитие патологических реакций. По классификации Hodge и Sterner (1943) Гиперико можно отнести к 6 классу токсичности – относительно безвреден. Значение ЛД<sub>50</sub> препарата после внутрижелудочного введения белым крысам  $\geq 36400$ , мышам –  $\geq 45400$  мг/кг, раздражения слизистых оболочек пищеварительного тракта не наблюдали. По ГОСТ 12.1.007.76 Гиперико относится к 4 классу опасности (малоопасные вещества). По результатам исследования можно сделать обоснованное заключение о том, что изучаемый препарат не оказывает токсического действия на телят, противопоказаний для проведения клинических исследований нет.

**Ключевые слова:** диспепсия, токсичность, Гиперико, ЛД<sub>50</sub>, тиопентал, эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ)

## TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE DRUG HYPERICO

O.D. Sklyarov<sup>1</sup>, Grand PhD in Veterinary Sciences  
E.K. Rakhmatullin<sup>2</sup>, Grand PhD in Veterinary Sciences  
O.V. Babicheva<sup>1</sup>, Leading Researcher  
N.A. Litvinov<sup>1</sup>, Leading Specialist

<sup>1</sup>Federal State Institution “The Russian State Center for Quality and Standardization of Animal Drugs and Feed”, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Scientific Institution Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety”, Kazan, Russia  
E-mail: scliarov@yandex.ru

**Abstract.** The article presents the results of a study of the toxicity of the drug Hyperico. It has been established that the drug is low-toxic and safe for animals with daily use. It does not provoke the development of pathological reactions. According to the classification of Hodge and Sterner (1943), Hyperico can be classified as toxicity class 6 – relatively harmless. The LD<sub>50</sub> value of the drug after intragastric administration to white rats was  $\geq 36400$  mg/kg, to mice –  $\geq 45400$  mg/kg, irritation of the mucous membranes of the digestive tract was not observed. According to GOST 12.1.007.76, Hyperico belongs to the 4<sup>th</sup> hazard rating, that is low-hazard substances. Based on the results of the study, a reasonable conclusion can be made that Hyperico does not have a toxic effect on calves. There are no contraindications for conducting clinical trials of the drug Hyperico.

**Keywords:** dyspepsia, toxicity, Hyperico, LD<sub>50</sub>, thiopental, red blood cells, hemoglobin, leukocytes, erythrocyte sedimentation rate (ESR)

В животноводческих хозяйствах Российской Федерации примерно у 70...80% телят в первые дни жизни развивается диспепсия (летальность может достигать 75%). Ущерб определяется стоимостью павших животных, лечения заболевших, а также тем, что при одном и том же рационе переболевший молодняк дает значительно меньший прирост. Диспепсия новорожденных телят – одно из наиболее сложных полиэтиологических заболеваний и требует глубокого анализа с установлением причин возникновения, способов устранения и реализации эффективных мер профилактики. [2, 5, 6, 9]

Широко применяют антибиотикотерапию и избирательное подавление возбудителя. Терапия желудочно-кишечных заболеваний телят с бесконтрольным использованием различных антибиотиков, сульфаниламидов и нитрофуранов вызывает дисбактериоз и подавляет жизнедеятельность полезной микрофлоры, замедляет процесс выздоровления животных.

Цель работы – доказать безопасность фитопрепарата Гиперико на основе зверобоя для телят.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приготовление Гиперико (фитопрепарат на основе Зверобоя продырявленного): 300 г травы зверобоя помещали в марлю, заливали 6...7 л кипятка и остужали до 70°C; добавляли 250 г глюкозы, 50 г натрия хлорида, 10 г лактата кальция, 5 г аскорбиновой кислоты и 220 г натрия карбоксиметилцеллюлозы (бланоза). После растворения этих компонентов объем раствора доводили до 10 л добавлением воды (70°C); оставляли на 12...15 ч при комнатной температуре, периодически перемешивая. Перед применением препарат подогревали до 37...38°C и встряхивали до образования однородной массы. [7] Использовали в дозе 6,5 мл/кг с добавлением 0,5...0,7 л теплой воды в течение шести суток после приготовления.

Изучали действие Гиперико в соответствии с рекомендациями по проведению доклинических исследований лекарственных средств. [6]

Белым крысам-самцам массой 210...245 г внутрижелудочно с помощью атравматичного металлического

зонда вводили Гиперико (18200 и 24400 мг/кг), мышам-самцам (21,0...24,5 г) – 22700 и 45400 мг/кг. Для каждой дозы брали шесть крыс и пять мышей. Шести крысам контрольной группы вводили дистиллированную воду. ЛД<sub>50</sub> рассчитывали методом пробит-анализа, предложенным Личфилдом-Уилкоксоном в модификации З. Рота.

За общим состоянием животных, проявлением или отсутствием симптомов интоксикации следили в течение 14 дн., отмечали особенности поведения, приема пищи и воды, оценивали состояние шерсти, выполнение физиологических функций. Затем подопытных крыс подвергали эвтаназии и патологоанатомическому исследованию.

Для изучения влияния Гиперико на монооксигеназную ферментативную систему печени использовали тиопенталовый тест. [10] Он предполагает усыпление животных тиопенталом на время, эквивалентное функциональной активности монооксигеназной ферментной системы печени. Для этого сформировали из 48 крыс-самок двухмесячного возраста восемь групп. Крыс погружали в тиопенталовый сон через 1, 3, 5 и 24 ч после однократного применения препарата. Тиопентал вводили внутривенно (40 мг/кг). Продолжительность «тиопенталового сна» фиксировали в минутах. Начало – момент принятия животными «бокового положения», окончание – первые попытки изменить его.

Изучение действия Гиперико на гематологические показатели проводили на телятах *черно-пестрой* породы. Были скомплектованы две группы по шесть голов здоровых телят пяти-семидневного возраста со средней массой 33,45...35,12 кг. Перед применением препарат тщательно перемешивали с водой и давали животным в дозе 6,5 мл/кг в течение шести дней. Телятам контрольной группы давали воду. Для изучения влияния Гиперико на гематологические параметры телят определяли количество эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Кровь для исследования брали до применения препарата и на 1-е, 5-е, 15-е и 30-е сут. после.

Содержание и уход за экспериментальными животными проводили согласно ГОСТ 33216-2014. [4]

Полученные экспериментальные данные обрабатывали методом вариационной статистики в программе STATISTICA. Значимость различий устанавливали по величине критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Острые расстройства пищеварения у молодняка в раннем постнатальном периоде развития свидетельствуют о наличии в племенном стаде заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ, который у растущих животных характеризуется значительной интенсивностью, поэтому они очень чувствительны к нарушениям условий содержания и кормления. При внутривенном введении крысам доз 18200 и 36400 мг/кг, мышам – 22700 и 45400 мг/кг летальных последствий не регистрировали (табл. 1).

Существенных нарушений в общем состоянии и поведении животных также не было. В первые сутки у грызунов появились небольшая жажда и снижение аппетита, что, по-видимому, связано не с токсическим действием препарата, а со стрессом во время процедуры перорального введения больших объемов. Во все дни

наблюдения подопытные животные по общему состоянию и поведению не отличались от контрольных. Через две недели после действия Гиперико особи, пережившие интоксикацию, не отличались от контрольных.

Значения ЛД<sub>50</sub> препарата при внутривенном введении белым беспородным крысам и белым мышам определить невозможно, они заведомо ≥ 36400 и ≥ 45400 мг/кг соответственно.

Раздражение слизистых оболочек пищеварительного тракта при внутривенном введении препарата не наблюдалось.

Таким образом, результаты токсикометрии, данные наблюдения за экспериментальными животными в период после введения, а также данные патоморфологических исследований позволяют отнести Гиперико по классификации токсичности Hodge и Sterner к 6 классу (относительно безвредные лекарственные средства). [11]

По ГОСТ 12.1.007.76 препарат принадлежит к малотоксичным (4 класс опасности). [2, 3] Состояние животных свидетельствует о хорошей переносимости препарата и его безвредности.

Печень играет важную роль во многих видах обмена веществ (белковый, углеводный, липидный, пигментный), процессах свертывания крови, осуществляет обезвреживающую и выделительную функции. Метаболизируя токсичные химические соединения, клетки печени становятся мишенью их действия.

При расстройстве пищеварения в значительной степени поражается печень. Через нее проходят все вещества, которые всасываются из кишечника в кровь.

Из данных таблицы 2 видно, что введение Гиперико в дозах 6500 и 13000 мг/кг не приводило к угнетению антитоксической функции печени. Инъекция тиопентала через 1, 3, 5 и 24 ч не влияла на продолжительность сна подопытных крыс в отличие от контрольных (P > 0,05).

**Таблица 1.**  
Токсичность препарата Гиперико при внутривенном введении лабораторным грызунам

Животное	Значение	Результат	
Крыса	Доза, мг/кг	18200	36400
	Объем вводимого раствора, мл/кг	18,2	36,4
	Эффект, пало/всего	0/6	0/6
Мышь	Доза, мг/кг	22700	45400
	Объем вводимого раствора, мл/кг	22,7	45,4
	Эффект, пало/всего	0/6	0/6

**Таблица 2.**  
Продолжительность тиопенталового сна крыс после введения Гиперико

Гиперико, мг/кг	Группа (время инъекции тиопентала, ч)			
	I (1)	III (3)	III (5)	IV (24)
Продолжительность сна, мин.				
6500	27,0 ± 7,58	27,8 ± 6,09	26,5 ± 4,77	28,6 ± 7,29
	V	VI	VII	VIII
13000	28,1 ± 6,71	29,1 ± 5,12	28,6 ± 4,82	27,4 ± 6,32
Контроль	26,4 ± 5,47	26,4 ± 5,47	26,4 ± 5,47	26,4 ± 5,47

Примечание. P > 0,05.

Таблица 3.

**Гематологические показатели телят до и после введения Гиперико**

Показатель	До введения	После введения, сут.			
		1-е	5-е	15-е	30-е
Эритроциты, × 10 <sup>12</sup> /л	5,44 ± 0,23	5,53 ± 0,49	5,17 ± 0,26	5,22 ± 0,19	5,02 ± 0,63
	5,15 ± 1,16	5,05 ± 0,28	5,05 ± 0,28	5,15 ± 1,16	5,15 ± 1,16
Гемоглобин, г/л	98,9 ± 5,32	102,4 ± 10,53	92,6 ± 6,12	93,7 ± 4,34	90,8 ± 6,41
	88,6 ± 3,02	89,3 ± 7,36	89,3 ± 7,36	90,6 ± 3,02	90,6 ± 3,02
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	7,97 ± 1,12	7,47 ± 1,14	8,15 ± 0,91	8,18 ± 0,66	9,10 ± 0,83
	7,85 ± 1,34	7,65 ± 1,34	7,65 ± 1,34	7,85 ± 1,34	7,85 ± 1,34
СОЭ, Мм/ч	1,42 ± 0,25	1,55 ± 0,23	1,37 ± 0,61	1,27 ± 0,14	1,51 ± 0,2
	1,25 ± 0,22	1,33 ± 0,44	1,33 ± 0,34	1,25 ± 0,22	1,25 ± 0,22

*Примечание.* Числитель – показатели опытных животных, знаменатель – контрольных.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что Гиперико не угнетает антитоксическую функцию печени.

При ежедневном пероральном введении телятам дозы Гиперико (6,5 мл/кг) общее состояние и поведение животных не изменялось.

После внутрижелудочного введения телятам Гиперико (6,5 мл/кг) происходят незначительные колебания гематологических показателей (табл. 3).

По результатам исследования можно сделать заключение о том, что Гиперико безопасный препарат и не оказывает токсического действия на телят.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

- Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения // Химико-фармацевтический журнал. 2003. Т. 37. № 3. С. 32–34.
- Вахрушева Т.И. Анализ заболеваемости молодняка крупного скота внутренними незаразными патологиями в АО ПЗ «Краснотуранский» Красноярского края // В сб. Всерос. науч. конф. г. Новосибирск: ИЦ ИНГАУ «Золотой Колос», 2019. С. 194–197.
- ГОСТ 12.1.007-76. Межгосударственный стандарт. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. Дата введения 01.01.1977.
- ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными»
- Кондрахин И.П., Таланов Г.А., Пак В.В. Внутренние незаразные болезни животных. М.: КолосС, 2003. 461 с.
- Павлов Д.К. Заболевания желудочно-кишечного тракта у новорожденных телят // Ветеринарная жизнь. 2006. № 11. С. 12–14.
- Рахматуллин Э.К., Скляр О.Д. Препарат для лечения и профилактики острых желудочно-кишечных болезней новорожденных телят. Патент на изобретение 2740602 С1, 15.01.2021. Заявка № 2020107209 от 17.02.2020.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под общей редакцией доктора медицинских наук А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
- Смоленцев С.Ю. Методы лечения расстройства пищеварения телят (обзор) // Вестник Марийского государственного университета. Серия «Сельскохозяйственные науки. Экономические науки». 2022. Т. 8. № 3. С. 280–287. <https://doi.org/10.30914/2411-9687-2022-8-3-280-287>
- Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному и доклиническому изучению новых фармакологических ве-

ществ. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство “Медицина”», 2005. 832 с.

- Hodge H.C., Gosselin R.E., Smith R.P., Gleason M.N. Clinical Toxicology of Commercial Products // Acute Poisoning. 4th ed., Williams & Wilkins, Baltimore. 1975. 427 p.

**REFERENCES**

- Berezovskaya I.V. Klassifikaciya himicheskikh veshchestv po parametram ostroj toksichnosti pri parenteral'nyh sposobah vvedeniya // Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2003. T. 37. № 3. S. 32–34.
- Vahrusheva T.I. Analiz zaboлеваemosti molodnyaka krupnogo skota vnutrennimi nezaraznymi patologiyami v AO PZ «Krasnoturanskiy» Krasnoyarskogo kraya // V sb. Vseros. nauch. konf. g. Novosibirsk: IC INGAU «Zolotoj Kolos», 2019. S. 194–197.
- ГОСТ 12.1.007-76. Mezhhgosudarstvennyj standart. Sistema standartov bezopasnosti truda. Vrednye veshchestva. Klassifikaciya i obshchie trebovaniya bezopasnosti. Data vvedeniya 01.01.1977.
- ГОСТ 33216-2014 «Rukovodstvo po sodержaniyu i uhodu za laboratornymi zhivotnymi»
- Kondrahin I.P., Talanov G.A., Pak V.V. Vnutrennie nezaraznye bolezni zhivotnyh. M.: KolosS, 2003. 461 s.
- Pavlov D.K. Zabolevaniya zheludochno-kishechnogo trakta u novorozhdennyh telyat // Veterinarnaya zhizn'. 2006. № 11. S. 12–14.
- Rahmatullin E.K., Sklyarov O.D. Preparat dlya lecheniya i profilaktiki ostryh zheludochno-kishechnyh boleznej novorozhdennyh telyat. Patent na izobretenie 2740602 C1, 15.01.2021. Zayavka № 2020107209 ot 17.02.2020.
- Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennyh sredstv. Chast' pervaya. Pod obshchey redakciej doktora medicinskih nauk A.N. Mironova. M.: Grif i K, 2012. 944 s.
- Smolencev S.Yu. Metody lecheniya rasstrojstva pishchevareniya telyat (obzor) // Vestnik Marijskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya “Sel'skohozyajstvennye nauki. Ekonomicheskie nauki”. 2022. T. 8. № 3. S. 280–287. <https://doi.org/10.30914/2411-9687-2022-8-3-280-287>
- Habrieв R.U. Rukovodstvo po eksperimental'nomu i doklinicheskomu izucheniyu novyh farmakologicheskikh veshchestv. 2-e izd., pererab. i dop. M.: OAO “Izdatel'stvo ‘Medicina’”, 2005. 832 s.
- Hodge H.C., Gosselin R.E., Smith R.P., Gleason M.N. Clinical Toxicology of Commercial Products // Acute Poisoning. 4th ed., Williams & Wilkins, Baltimore. 1975. 427 p.

Поступила в редакцию 26.04.2024  
Принята к публикации 10.05.2024