



## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗРАБОТКУ И ВНЕДРЕНИЕ НОВЫХ ЭНТОМОЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР)

Токарева Олеся Александровна, канд. ветеринар. наук, доц., [orcid.org/0000-0002-5941-9506](https://orcid.org/0000-0002-5941-9506)

Шакиров Серафим Рафитович

Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия

### РЕФЕРАТ

В последнее время возрастает использование насекомых в различных направлениях, область ветеринарной фармакологии не стала исключением. Биологически активные вещества из насекомых стали объектом все более интенсивных исследований, благодаря их уникальным свойствам, большому разнообразию и потенциалу в гуманной, а также ветеринарной медицине. Ежегодно публикуются научные исследования, в которых рассматриваются разнообразные варианты использования химических соединений насекомых в лечебных и профилактических целях. Но несмотря на это отсутствуют массово выпускаемые препараты, признанные потребителем. Явление, при котором количество научных исследований не пропорционально реализуемой продукции, можно считать естественным процессом, когда отсеиваются нерентабельные проекты, но, по сравнению с другими исследованиями источников лекарственных сырья, несопоставимый процент товаров из насекомых «не доходит» до массовой реализации. Выделенные причины, замедляющие развитие энтомоцевтики, могут частично определить недостатки современной гуманной и ветеринарной фармакологии и расширить общие знания о тонком моменте перехода от первоначальной идеи до реализуемой продукции на примере лекарственных средств из насекомых. Нейронные сети могут внести значительный вклад в развитие ветеринарной энтомоцевтики, позволяя ускорить процесс разработки новых лекарственных препаратов из насекомых, улучшить подбор эффективной терапии для конкретных пациентов с учетом генетических предрасположенностей, от которых зависит активность ферментативных систем организма, а также наличие или отсутствие у животных идиосинкратической реакции, и оптимизировать способы прогнозирования активности веществ в конкретном организме. При должных исследованиях, описании методик выделения и очистки действующих веществ, централизованном регулировании, применении нейронных сетей и необходимом финансировании энтомоцевтика способна наполнить рынок качественными ветеринарными фармакологическими препаратами, которые при меньших финансовых и временных затратах не будут уступать фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам лекарственным веществам, полученным традиционным более длительным способом, что позволит в короткий срок вывести ветеринарную фармакологию на новый качественный уровень.

**Ключевые слова:** энтомоцевтика, фармакология, промышленная энтомология, применение насекомых, альтернативная медицина.

### ВВЕДЕНИЕ

В телах насекомых содержится самый разнообразный спектр химических соединений, которые по своим характеристикам могут сравниться с синтетически синтезированными лекарственными веществами [1]. Благодаря короткому жизненному циклу и способности к массовому размножению, насекомых можно легко разводить в больших количествах для производства лекарственных средств. Энтомоцевтику определяют как перспективное направление, которое образуется на стыке фармакологии и промышленной энтомологии. Современная фармакология, благодаря последним открытиям в физиологии и появлению такого направления как персонализированной медицины, стала нуждаться в новых подходах лечения, показательность и узконаправленность которого напрямую зависит от разнообразия действующих веществ. В свою очередь промышленная энтомология может предоставить это самое разнообразие, которое обнаруживается

в биохимии насекомых. Но, по доступной нам литературе, официально зарегистрированных действующих веществ, выделенных из членистоногих, не так много.

В качестве успешно зарегистрированного в Российской Федерации препарата можно считать Аллоферон (Аллокин-альфа), он представляет собой гидролизат, выделенный из личинок Calliphoridae, по химическому строению является цитокинноподобным веществом, следовательно препарат активирует NK-клетки и повышает уровень интерферона. Но это лишь одно из немногих успешно зарегистрированных лекарственных веществ, большинство препаратов так и остаются на стадии разработки. На мировом фармакологическом рынке ситуация незначительно лучше благодаря развитию производств в странах, где использование насекомых является традиционным.

Явление, при котором количество научных исследований не пропорционально реализуемой продукции, можно считать естественным процессом, когда отсеиваются нерентабельные проекты,

но, по сравнению с другими исследованиями источников лекарственного сырья, несопоставимый процент товаров из насекомых «не доходит» до массовой реализации [5].

Цель нашего исследования определить основные препятствия на пути развития препаратов из лекарственного сырья, произведенного из насекомых.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В качестве материала были использованы научные исследования за последние 18 лет, в которых рассматриваются различные аспекты энтомоцевтики. При изучении мы опирались на прогнозируемую реализуемость и окупаемость открытия, а также обращали внимание на предлагаемую добычу, выделение и очистку нового вещества, насколько подробно и поэтапно были описаны данные стадии технологического производства энтомоцевтического препарата.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Исходя из литературного обзора нами было выделено 4 основных фактора, которые на прямую влияют на полномасштабное развитие ветеринарной энтомоцевтики и её выход на рынок в одном ряду с традиционными лекарственными препаратами [4]. К таким факторам мы отнесли: ограничение исследований, сложности по добыче и выделению биологически активных веществ, регулятивные проблемы и неприязнь общественности. Выделенные пункты являются не полными и одновременно не применимы к каждому отдельному лекарственному веществу. Цель данных факторов отразить общую тенденцию, наблюдаемую при анализе научных исследований и реализуемой на рынке продукции.

Ограничение исследований.

Проанализированные нами исследования ограничиваются открытием вещества и кратким анализом его свойств [3]. Не во всех исследованиях имеются сведения о последующем применении разработанной технологии и как правило носят фундаментальный характер. Существует дефицит проектов, прогнозирующих рентабельность промышленной энтомологии на пути освоения ветеринарной фармакологии. А также нами не были обнаружены научно обоснованные и проверенные на практике оптимальные формы лекарственных веществ, обеспечивающих достижение максимальной биодоступности. При неправильном подборе лекарственной формы возможно снижение оказываемого биологического эффекта. Не до конца изучены аспекты синергизма и антагонизма, а также совместимости препаратов с другими лекарственными веществами, что может привести к побочным эффектам, которые по своему влиянию будут превосходить оказываемую пользу. Также многие исследования необходимо проводить на стыке нескольких наук, а в большинстве случаев во многих отраслях отсутствует направление энтомологии, или её значение не значительно и находится на уровне общей обзорной литературы без существенного вклада дисциплины.

Сложности по добыче и выделению биологически активных веществ.

Несмотря на обширную распространённость лабораторных и промышленных насекомых отсутствуют регламентированные методики выделения активных веществ и очищения их от сопутствующих примесей. Успешно выделяемым веществом является хитозан (деацетилированный хитин – N-ацетил-D-глюкозамин) [7]. Но в большинстве проанализированных исследований отсутствует пошаговая инструкция проведения эксперимента. Причиной тому могут быть сомнения в достоверности результатов, а подробное описание работы может позволить сторонним командам повторить исследование с целью его перепроверки. Также это может быть связано с недостаточным обеспечением исследователей лабораторным оборудованием для получения чистых проб, и отсутствие описания методик помогает скрыть некоторые недостатки проведенного исследования. При этом, по доступной нам литературе, имеющиеся методики очистки требуют специфических узкоспециализированных реагентов (исключение хитозан, для его получения из хитина требуется 49% водный раствор NaOH и нагревание в течении 6 часов при температуре 1400 – 1800°C), использование которых экономически не выгодно, а разработки более рентабельных аналогов крайне малочисленны, что в свою очередь повышает стоимость исследований [8, 11].

Регулятивные проблемы.

Насекомые вариативны не только по синтезируемым веществам, но и по моделям поведения – в связи с чем имеется повод расширить границы биоэтики. Последние открытия в сфере психологии членистоногих становятся предпосылками к изучению сложного поведения данных животных. Исходя из результатов Gendron CM, Chakraborty TS (2023) у насекомых имеются зачатки сочувствия [2]. А другое исследование может намекать на наличие игрового поведения у социальных насекомых [6]. Данные открытия подвергают сомнениям устоявшееся мнение: насекомые – это природные, безэмоциональные биороботы, которыми управляют примитивные рефлексы сводя всё к восполнению естественных потребностей, а индивидуальность стремиться к минимуму. Требуется мониторинг использования насекомых в научных целях. Это позволит регулировать проводимые работы, отсеивая «ненаучный подход», который может создавать впечатление фивольности ко всему направлению энтомоцевтики. Также есть потребность в создании международной базы данных, в которой будут собраны все открытые биологически активные вещества, получаемые не только из насекомых, но и из всех живых организмов в целом с описанием научно подтверждённых химических и физических свойств. Данная база позволит ускорить развитие гуманной и ветеринарной фармакологии, а также других наук, выводя их на новый уровень.

Неприязнь общественности.

Самый главный на наш взгляд фактор, препятствующий развитию энтомоцевтики, это несерьезное отношение людей. Годами складывающееся мнение о насекомых как о вредителях, это

сказывается на одобрении людей проводимых работ по изучению применения членистоногих в производстве лекарственных препаратов. В ряде случаев энтомоцетику воспринимают как мало-перспективное направление, это напрямую отражается на поиске инвесторов и получении грантов. Недостаток финансирования ограничивает проведение исследований – это признаки кризиса в изучении лекарственных препаратов из насекомых.

Помимо негативных факторов, нами были выделены и те, чье влияние антонимично вышеперечисленным. Ускорить проведение исследований и разработку лекарственных средств могут нейронные сети, которые стали существенным инструментом в различных областях, включая фармакологию, следовательно их применение может принести значительный вклад в развитие энтомоцетики в ветеринарии. Уникальные возможности нейросетей в обработке и анализе данных, позволят усовершенствовать процессы поиска новых лекарственных средств и оптимизации терапии [9]. Нейронные сети позволят создавать модели для определения индивидуальной реакции организма на лекарства, что открывает новые возможности для предсказания побочных эффектов и наиболее эффективного подбора лечения, а также соответствует требованиям биоэтики, уменьшая количество лабораторных испытаний, снижая потребность в лабораторных животных. Необходимо также отметить, что нейронные сети могут применяться в анализе крупных массивов данных о медикаментах, болезнях и пациентах, что позволит выявлять неочевидные зависимости и паттерны, что в свою очередь будет способствовать созданию новых гипотез и направлений для исследований [10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выделенные нами факторы отражают глобальную проблему не только энтомоцетики или фармакологии, но и науки в целом, в каждой отрасли имеются свои тормозящие механизмы, устранение которых может значительно ускорить научный процесс. При должных исследованиях, описании методик выделения и очистки действующих веществ, централизованном регулировании, применении нейронных сетей и необходимом финансировании ветеринарная энтомоцетика способна наполнить рынок качественными фармакологическими препаратами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балабаев, В. С. Хитин и хитозан – материалы

XXI века / В. С. Балабаев, Л. В. Антипова // Успехи современного естествознания. - 2012. - № 6. - С. 130-130.

2. Камская, В. Е. Хитозан: структура, свойства и использование / В. Е. Камская // Научное обозрение. Биологические науки. - 2016. - № 6. - С. 36-42.

3. Кравченко, В. О. Методы использования искусственных нейронных сетей в медицине / В. О. Кравченко // Устойчивое развитие науки и образования. - 2018. - № 6. - С. 266-70.

4. Поступайло, В. Б. Искусственные нейронные сети в анализе заболеваемости пневмониями / В. Б. Поступайло, Н. Ф. Никитюк // Международный журнал экспериментального образования. - 2010. - № 7. - С. 49-54.

5. Таирова, А. Р. Некоторые аспекты применения хитозана в ветеринарной практике с целью выведения кадмия из организма коров / А. Р. Таирова // Успехи современного естествознания. - 2006. - № 6. - С. 54-54.

6. Токарев А.Н. Терапевтическая эффективность препарата "Дельцид" при эктопаразитах крупного рогатого скота / А.Н. Токарев // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2011. № 2. С. 31-32.

7. Gendron CM., Chakraborty TS., Duran C., Dono T., Pletcher SD Ring neurons in the Drosophila central complex act as a rheostat for sensory modulation of aging. PLoS Biol 21(6): 2023 // URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002149> (дата обращения 12.05.2024).

8. Ina Gutu. The impact of imuheptin and imupurin on cytokine profile and antioxidant status in rat model of inflammation. Moldovan Journal of Health Sciences 10(3):18-24: 2023 // URL: <http://dx.doi.org/10.52645/MJHS.2023.3.03> (дата обращения 23.12.23).

9. Mishra, G., Omkar. Entomocuticals. In: Omkar (eds) Industrial Entomology. Springer, Singapore: 2017 // URL: [https://doi.org/10.1007/978-981-10-3304-9\\_16](https://doi.org/10.1007/978-981-10-3304-9_16) (дата обращения 22.12.23).

10. Ning Bingqian. Assar Ali Shah. Maharach Matra. Insect bioactive compounds and their potential use in animal diets and medicine. Entomological Research Volume 53, Issue 11 - p. 429-443: 2023 // URL: <https://doi.org/10.1111/1748-5967.12682> (дата обращения 22.12.23).

11. Olli J. Loukola, Anna Antinoja, Kaarle Mäkelä, Janette Arppi. Evidence for socially influenced and potentially actively coordinated cooperation by bumblebees. Proc. R. Soc. B 291: 01 May 2024 // URL: <https://doi.org/10.1098/rspb.2024.0055> (дата обращения 12.05.2024).

## FACTORS INFLUENCING THE DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF NEW ENTOMOCEUTICAL DRUGS IN VETERINARY MEDICINE

*Olesya Al. Tokareva, PhD in Veterinary Sciences, Docent, [orcid.org/0000-0002-5941-9506](https://orcid.org/0000-0002-5941-9506)*

*Serafim R. Shakirov*

*Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russia*

Recently, the use of insects in various directions has been increasing, and the field of veterinary pharmacology has not become an exception. Biologically active substances from insects have become the object of increasingly intensive research, due to their unique properties, wide variety and potential in humane as well as veterinary medicine. Scientific research is published annually, which examines a variety of options for the use of chemical compounds of insects for therapeutic and preventive purposes. But despite this, there are no mass-produced drugs recognized by the consumer. The phenomenon in which the number of scientific studies is not proportional to the products sold can be considered a natural process when unprofitable projects are eliminated, but, compared with other studies of sources of medicinal raw materials, an incomparable percentage of insect products "does not reach" mass sales. The identified causes slowing the development of

entomocutics can partially identify the shortcomings of modern humane and veterinary pharmacology and expand general knowledge about the subtle moment of transition from the initial idea to the products being sold by the example of insect medicines. Neural networks can make a significant contribution to the development of veterinary entomocutics, allowing to accelerate the process of developing new drugs from insects, improve the selection of effective therapy for specific patients, taking into account genetic predispositions on which the activity of the body's enzymatic systems depends, as well as the presence or absence of idiosyncratic reactions in animals, and optimize ways to predict the activity of substances in a particular organism. With proper research, description of methods for the isolation and purification of active substances, centralized regulation, the use of neural networks and the necessary financing, entomocutics is able to fill the market with high-quality veterinary pharmacological preparations, which, with less financial and time costs, will not yield pharmacokinetic and pharmacodynamic properties to medicinal substances obtained in a traditional longer-term way, which will allow in a short time to withdraw veterinary medicine pharmacology to a new qualitative level.

**Key words:** entomocutics, pharmacology, industrial entomology, use of insects, alternative medicine.

## REFERENCES

1. Balabaev, V. S. Chitin and chitosan – materials of the 21st century / V. S. Balabaev, L. V. Antipova // *Advances in modern natural science*. - 2012. - No. 6. - P. 130-130.
2. Kamskaya, V. E. Chitosan: structure, properties and use / V. E. Kamskaya // *Scientific review. Biological sciences*. - 2016. - No. 6. - P. 36-42.
3. Kravchenko, V. O. Methods of using artificial neural networks in medicine / V. O. Kravchenko // *Sustainable development of science and education*. - 2018. - No. 6. - P. 266-70.
4. Postupailo, VB Artificial neural networks in the analysis of pneumonia incidence / VB Postupailo, NF Nikityuk // *International Journal of Experimental Education*. - 2010. - No. 7. - P. 49-54.
5. Tairova, AR Some aspects of the use of chitosan in veterinary practice for the purpose of removing cadmium from the body of cows / AR Tairova // *Advances in modern natural science*. - 2006. - No.6. - P. 54-54.
6. Tokarev AN Therapeutic efficacy of the drug "Delcid" in ectoparasitosis of cattle / AN Tokarev // *Issues of legal regulation in veterinary medicine*. 2011. No. 2. P. 31-32.
7. Gendron CM., Chakraborty TS., Duran C., Dono T.,

Pletcher SD Ring neurons in the *Drosophila* central complex act as a rheostat for sensory modulation of aging. *PLoS Biol* 21(6): 2023 // URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002149> (accessed May 12, 2024).

8. Ina Gutu. The impact of imuheptin and imupurin on cytokine profile and antioxidant status in rat model of inflammation. *Moldovan Journal of Health Sciences* 10 (3):18-24: 2023 // URL: <http://dx.doi.org/10.52645/MJHS.2023.3.03> (accessed 12/23/23).

9. Mishra, G., Omkar. Entomocuticals. In: Omkar (eds) *Industrial Entomology*. Springer, Singapore: 2017 // URL: [https://doi.org/10.1007/978-981-10-3304-9\\_16](https://doi.org/10.1007/978-981-10-3304-9_16) (accessed 12/22/23).

10. Ning Bingqian. Assar Ali Shah. Maharach Matra. Insect bioactive compounds and their potential use in animal diets and medicine. *Entomological Research Volume 53, Issue 11* - p. 429-443: 2023 // URL: <https://doi.org/10.1111/1748-5967.12682> (accessed 12/22/23).

11. Olli J. Loukola, Anna Antinoja, Kaarle Mäkelä, Janette Arppi. Evidence for socially influenced and potentially actively coordinated cooperation by bumblebees. *Proc. R. Soc. B* 291: 01 May 2024 // URL: <https://doi.org/10.1098/rspb.2024.0055> (access date 05/12/2024).

УДК 615.015.4.33.4:636.4-053

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2024.3.95

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ АМОКСИЦИЛЛИНА И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ

*Токарева Олеся Александровна, канд.ветеринар.наук, доц., [orcid.org/0000-0002-5941-9506](https://orcid.org/0000-0002-5941-9506)  
Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия*

## РЕФЕРАТ

На сегодняшний день важной задачей является разработка лекарственных препаратов на основе антибиотиков и вспомогательных веществ, обладающих активным действием. Такие комбинации в свою очередь должны усиливать восприимчивость микроорганизмов к химиотерапевтическим средствам [1].

Главной целью наших опытов было изучить переносимость лекарственного препарата на основе амоксициллина и янтарной кислоты на поросятах в терапевтической и пятикратно увеличенной дозах [5].

Испытания проводили на свиноводческом комплексе Ленинградской области. Все отобранные поросята крупной белой породы подверглись семидневному карантинированию, после чего были допущены к эксперименту. 60 здоровых поросят, двухмесячного возраста со средней массой тела 25 кг были разделены на 3 группы: 2 подопытные и 1 контрольная по 20 животных в каждой. Одной из подопытных групп препарат вводили с кормом в дозе 0,0175 г на кг массы тела, второй в пятикратно увеличенной дозе 0,0875 г на кг массы тела в 1 раз однократно течении 10 суток. Контрольная группа препарат не получала и служила эталоном.

На основании полученных данных по изучению переносимости лекарственного средства на основе амоксициллина и янтарной кислоты мы установили, что, применяя его с кормом однократно, в течение 10 дней в терапевтической 0,0175 г, так и в пятикратно увеличенной дозе 0,0875 г на кг массы тела не оказывало на организм испытуемых поросят патологического действия. За время проведения эксперимента все животные остались живы, показатели контрольной и подопытных групп находились в пределах референсного интервала и достоверно не отличались друг от друга.

Полученные результаты подтверждают безопасность применения препарата на основе амоксициллина и янтарной кислоты в рекомендуемом режиме дозирования.

**Ключевые слова:** амоксициллин, янтарная кислота, переносимость, поросята.