

DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-4-112-135

УДК 615.9:57.084:577.18.0:547.1-3:547



Научная статья

ИССЛЕДОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ БАКТЕРИОЦИНА-НИЗИНА И ГЛИЦЕРОЛАТОВ КРЕМНИЯ

*М.Н. Исакова, А.С. Красноперов, Л.И. Дроздова,
И.А. Шкуратова, Т.Г. Хонина*

Использование новых препаратов на продуктивных животных возможно только после выявления отдаленных последствий применения веществ, входящих в состав, на функциональное состояние органов, тканей и систем. В результате цель нашей работы заключалась в изучении хронической токсичности разработанной композиции и возможности ее применения на высокопродуктивных коровах. Исследуемая композиция разработана в Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН и соответствует составу: глицеролаты кремния – 3,0 %, низин – 0,3 %, глицерин – 10 %, дистиллированная вода – до 100 %. Изучение хронической токсичности проводили на самках нелинейных белых лабораторных крыс (n=40) с применением гематологических, биохимических, патоморфологических и гистологических методов исследования. При проведении гематологических исследований установлено, что показатели состава крови грызунов при применении исследуемой композиции в разных дозировках находились в пределах референтных значений. Исследование биохимических показателей крови лабораторных животных, получавших композицию в дозе 500 мг/кг и 1000 мг/кг установило, что метаболические показатели соответствовали физиологическим значениям. Скармливание исследуемой композиции в дозе 750 мг/кг привело к изменениям в виде увеличения ферментативной активности щелочной фосфатазы и снижения холестерина, однако полученные данные не могут подтверждать негативное воздействие исследуемой дозы на печень за счет отсутствия патологических изменений в данном органе на клеточном уровне. Гистологическими исследованиями установлено, что разработанная компо-

зияция может вызывать изменения в органах в зависимости от применяемой дозировки. На основании результатов исследований нами определено, что композиция может быть рекомендована для проведения клинических испытаний на продуктивных видах животных в дозе не более 500 мг/кг. Применение дозы 750 мг/кг рекомендовано с осторожностью использовать у животных с выраженными нарушениями функции печени. При дальнейших испытаниях следует воздержаться от критической дозы 1000 мг/кг, приводящей к более глубоким изменениям в органах.

Ключевые слова: хроническая токсичность; лабораторные животные; лекарственная композиция; бактериоцин – низин; глицеролаты кремния

Для цитирования. Исакова М.Н., Красноперов А.С., Дроздова Л.И., Шкуратова И.А., Хонина Т.Г. Исследование хронической токсичности фармакологической композиции на основе бактериоцина-низина и глицеролатов кремния // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2023. Т. 15, №4. С. 112-135. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-4-112-135

Original article

INVESTIGATION OF CHRONIC TOXICITY OF A PHARMACOLOGICAL COMPOSITION BASED ON BACTERIOICIN-NISIN AND SILICON GLYCEROLATES

*M.N. Isakova, A.S. Krasnoperov, L.I. Drozdova,
I.A. Shkuratova, T.G. Khonina*

The use of new drugs on productive animals is possible only after identifying the long-term effects of the use of substances included in the composition on the functional state of organs, tissues and systems. As a result, the goal of our work was to study the chronic toxicity of the developed composition and the possibility of using it on highly productive cows in the treatment of mastitis. The studied composition was developed at the I.Ya. Postovsky Insititute of Organic Synthesis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences and corresponds to the composition: silicon glycerolates – 3,0%, nisin – 0,3%, glycerin – 10%, distilled water – up to 100 %. Chronic toxicity studies were performed on female non-linear white laboratory rats (n=40) using hematological, biochemical, pathomorphological and histological research methods. When conducting hematological studies, it was found that the

indicators of the composition of the blood elements of laboratory rats when using the studied composition in different dosages were within the limits. A study of the biochemical parameters of the blood of laboratory animals receiving the composition at a dose of 500 mg/kg and 1000 mg / kg found that the metabolic parameters corresponded to physiological values. Feeding of the studied composition at a dose of 750 mg / kg led to changes in the form of an increase in the enzymatic activity of alkaline phosphatase, a decrease in cholesterol, however, the data obtained cannot confirm the negative effect of the studied dose on the liver, due to the absence of pathological changes in this organ at the cellular level. Histological studies have established that the developed composition can cause changes in organs depending on the dosage used. Based on the research results, we determined that the composition can be recommended for clinical trials on productive animal species at a dose of no more than 500 mg/kg. The use of a dose of 750 mg / kg is recommended to be used with caution in animals with severe liver dysfunction. During further tests, it is necessary to refrain from the critical dose of 1000 mg / kg, which leads to deeper changes in the organs.

Keywords: *chronic toxicity; laboratory animals; medicinal composition; bacteriocin-nisin; silicon glycerolates*

For citation. *Isakova M.N., Krasnoperov A.S., Drozdova L.I., Shkuratova I.A., Khonina T.G. Investigation of Chronic Toxicity of a Pharmacological Composition Based on Bacteriocin-Nisin and Silicon Glycerolates. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2023, vol. 15, no. 4, pp. 112-135. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-4-112-135*

Введение

Мастит, вызванный инфекционными патогенами, по-прежнему является наиболее важным заболеванием в молочной промышленности [19, 20]. Воспалительные заболевания молочной железы наносят огромные экономические убытки молочному животноводству из-за снижения продуктивности и увеличения показателей выбраковки. Антибиотики считаются препаратами выбора при лечении заболевания, однако проблема наличия их остатков в молоке и развитие устойчивости приводит ко многим ограничениям в молочном секторе во всем мире [20]. В последнее десятилетие для замены использования антибиотиков в борьбе с маститом используются новые подходы, основанные на разведении устойчивых к маститу молочных коров, разработке новых диагностических инструментов, которые позволят определить изменения в молочной железе коров на ранних этапах паталогических процессов, применении современных вакцин про-

тив мастита, использовании фитотерапии, нутрицевтиков, бактериофагов, фаговых лизинов, пробиотиков, а также бактериоцинов [20, 22, 25, 26].

В лаборатории органических материалов Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Россия, г. Екатеринбург) нами была разработана лекарственная композиция, включающая в качестве действующего вещества бактериоцин-низин и глицеролаты кремния. Первоначальный синтез глицеролатов кремния представляет собой реакцию переэтерификации тетраэтоксисилана $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ глицерином $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ с выделением теоретического количества этанола и образованием смеси мономерного и олигомерных глицеролатов кремния с преобладанием (при проведении реакции в избытке глицерина) мономера – тетракисглицеролата кремния, тетракис (2,3-дигидроксипропоксид) силана $\text{Si}(-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH})_4$. Ранее проведенное исследование фармацевтической совместимости компонентов композиции установило, что низин в составе NISAPLIN не вступает в химическое взаимодействие с глицеролатами кремния, что послужило основанием для дальнейших исследований. Так полученные результаты изучения антимикробной активности, показали, что разработанная композиция оказывает значительное антимикробное действие в отношении различных штаммов микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Salmonella abony*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium*. Изучение механизма действия компонентов исследуемой композиции и полученные данные дают возможность использовать ее в терапевтических схемах лечения мастита у коров [12, 21, 23]. Однако внедрение новых лекарственных препаратов в производственную практику осуществимо лишь при условии детального изучения их специфической активности и безопасности на этапе экспериментальных исследований.

Цель нашей работы заключалась в исследовании хронической токсичности и местно-раздражающего действия разработанной лекарственной композиции на лабораторных животных. Нами были поставлены следующие задачи исследования: определить возможные токсические эффекты разработанной композиции при ежедневном пероральном введении в течение одного месяца, местно-раздражающее действие, возможные органы-мишени токсических воздействий, а также их обратимость.

Материалы и методы исследования

Исследования проводили в отделе ветеринарной лабораторной диагностики с испытательной лабораторией, а также в лаборатории иммунологии и патобиохимии Уральского НИВИ – структурного подразделения ФГБНУ

УрФАНИЦ УрО РАН при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-76-00009 в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [16] и принципам биологической этики, изложенным в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [8].

Исследуемое вещество. В эксперименте использовали разработанную лекарственную композицию, которая представляет собой раствор светло-желтого цвета и соответствует следующему составу: глицеролаты кремния в 6-мольном избытке глицерина $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_{38}$ – 3,0%, низин – 0,3%, Дистиллированная вода – до 100%. Глицеролаты кремния разработаны в лаборатории органических материалов Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург), в качестве источника низина использовали препарат NISAPLIN (Danisco, Великобритания). Выбор концентраций глицерогидрогелей рассчитывали на основании ранее проведенных исследований, низина – по теоретическим данным применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности [12, 18, 21, 23].

Животные. Исследования хронической токсичности проводили на самках нелинейных белых лабораторных крыс (n=40). Определение местно-раздражающего действия выполняли на морских свинках (n=6). Возраст крыс на начало эксперимента 8-9 недель, живая масса 180-190 г. Все лабораторные животные прошли карантин в течение 14 дней перед экспериментом, ранее не участвовали в опытах. Подготовку животных к опыту проводили в соответствии с ГОСТ 31674-2012 [2]. Взвешивание осуществляли на весах CAS SW-10 (Южная Корея). Лабораторным животным разработанную композицию ежедневно выпаивали с водой в постоянной концентрации. Выбор доз для изучения хронической токсичности рассчитывали от максимально переносимой, полученной в опыте по исследованию острой токсичности (5000 мг/кг). Таким образом, лабораторных крыс разделили на группы контроль и опыт: 1 - композиция в дозе 500 мг/кг; 2 - композиция в дозе 750 мг/кг; 3 - композиция в дозе 1000 мг/кг, для оценки обратимости возможных токсических эффектов.

Содержали животных в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» [14], ГОСТ 33215-2014 [4] и ГОСТ 33216-2014 [5]. Помещения имели естественно-искусственное освещение (режим: 12 часов – свет, 12 часов – темнота) и контролируемый микроклимат. Ежедневно фиксировали показания с гигрометров

психрометрических ВИТ-2 (все показания документированы). Температурно-влажностный режим находился в пределах нормы: температура воздуха 20-22°C; относительная влажность 50-60% [3,9].

Для кормления использовали полнорационные гранулированные комбикорма для лабораторных животных [5], изготовленные на Богдановичском комбикормовом заводе. Животных поили из стандартных поилок водопроводной водой [7].

Наблюдение за животными проводили ежедневно по общепринятой схеме [16]. В течение опыта учитывали потребление корма и воды, состояние волосяного покрова и слизистых оболочек, поведенческие реакции. Ежедневно осуществляли взвешивание с целью изучения прироста живой массы.

Местно-раздражающее действие. У трех морских свинок выбривали шерсть на боковых поверхностях туловища в виде кожного «окошка» площадью 30 мм на 30 мм. Животных брали в эксперимент на второй день, когда исчезала эритема, появляющаяся после бритья. Каждой морской свинке на поверхность выбритой кожи с правой стороны тела на протяжении 10 дней ежедневно наносили пропитанный разработанной композицией ватно-марлевый тампон, который закрепляли на коже в течение 4 часов. В качестве контроля использовали выбритые участки кожи с противоположной стороны, смачиваемые дистиллированной водой на аналогичный период. Состояние кожи каждой морской свинки учитывали ежедневно. Результаты оценивали в бальной системе по шкале выраженности раздражающего действия на кожу [1,11].

Так же раздражающее действие оценивали путем нанесения композиции на слизистые оболочки органа зрения. Для этого трем морским свинкам в конъюнктивальный свод правого глаза с помощью глазной пипетки однократно наносили по 2-3 капли 1% раствора исследуемой композиции, а в левый – по 2-3 капли дистиллированной воды комнатной температуры для контроля. Визуальную реакцию признаков раздражения конъюнктивы регистрировали ежечасно после инстилляций (в течение 6 часов) с оценкой результатов по бальной шкале [6]. Далее ежедневно (14 дней) учитывали общее состояние животных, наличие эритемы конъюнктивы, изменения слезного протока и склеры, присутствие слезотечения и количество выделений, возможное появление кератита и блефарита, светобоязнь. Обращали внимание на длительность и выраженность изменений.

Оценку системного воздействия на гемопоэз проводили путём сравнения клинического анализа крови. Отбор проб крови у лабораторных жи-

вотных для гематологических и биохимических исследований проводили в утренние часы перед опытом и по окончании.

Гематологические исследования. Определяли количество эритроцитов, лейкоцитов, концентрации гемоглобина. Для подсчета клеток крови и измерения гемоглобина использовали автоматический ветеринарный гематологический анализатор Abacus Junior Vet фирмы «Diatron» (Австрия) с использованием стандартных реактивов фирмы «Diatron» (Австрия); лейкоцитарную формулу подсчитывали в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимза. Учет результатов проводили визуально на микроскопе Olympus BX 43 (Olympus, Япония) [10].

Биохимические исследования сыворотки крови проводили с применением кинетических, колориметрических и турбиметрических методов. Лабораторное оборудование: автоматический биохимический анализатор «Chem Well-2910 Combi» фирмы «Awaveness Technology», USA с использованием стандартных наборов реактивов фирм «Vital Diagnostics Spb» (Россия), «DIALAB GmbH» (Австрия). Достоверность выполнения измерений подтверждена контрольными материалами, рекомендованными производителями реактивов. В качестве объективных показателей токсического действия использовали специфические биохимические маркеры в сыворотке крови: определяли активность аспарат-аминотрансферазы (АСТ), для выявления органоспецифического токсического действия на печень, почки и сердце; содержание мочевины и креатинина – как показателей функции почек; уровень глюкозы – маркера состояния поджелудочной железы; активность щелочной фосфатазы – маркера для диагностики заболеваний костной системы, печени, желчевыводящих путей и почек; содержание общего белка – для оценки состояния белкового обмена.

Патоморфологические исследования. По окончании эксперимента проводили эвтаназию животных с последующей аутопсией, при этом использовали метод, который соответствует принципам, изложенным в Рекомендациях Европейской комиссии по эвтаназии экспериментальных животных и Директиве N 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета Европейского Союза «О защите животных, использующихся для научных целей» [15]. Использовали ингаляции CO₂ при концентрации 80 %, источник – сжатый в газовых баллонах углекислый газ. После чего осуществляли взвешивание внутренних органов для определения их массовых коэффициентов, оценку микроскопической картины внутренних органов.

Гистологические исследования. Отбирали пробы печени, почек, селезенки, гипогастриального лимфатического узла, донной части желудка, 12-перстной и поджелудочной железы, тимуса. Для изготовления препаратов материал иссекали на кусочки толщиной 3-5 мм, фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, проводку осуществили по стандартной методике (Гистопротессор карусельного типа EpreDia STP 120). После проводки кусочки заключали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3 мкм (микротом - Microm HM450). Окраску проводили по стандартным методикам: депарафинизация, окрашивание в гематоксилине Карazzi и эозине (10:2 мин) с последующей очисткой в спиртах, просветлением в ксилоле и заключением в синтетическую смолу. Просмотр микропрепаратов осуществляли на микроскопе Olympus BX 43 (Olympus, Япония) с цифровой камерой ADF Professional 03 (ADF, США).

Статистический анализ данных обрабатывали математически с помощью программы «Statistica 10.0».

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведения гематологических исследований установлено, что показатели качественного и количественного состава элементов крови лабораторных крыс на протяжении эксперимента находились в пределах референтных значений (Таблица 1). К концу опыта у животных всех групп установлено некоторое снижение показателей эритропоза. Наиболее выражены эти изменения были в первой и второй опытных группах: уменьшение количества эритроцитов, гемоглобина и уровня гематокрита произошло на 10,1-11,3%, 5,0-9,4% и 9,0-13,8% соответственно. По ряду значений отличия с контрольной группой были статистически значимы, однако входили в диапазон нормативных значений для лабораторных крыс [13, 17, 24]. Также у грызунов, получавших максимальную дозировку, уровень снижения данных показателей находился в пределах статистической ошибки. В результате чего, отрицательного влияния исследуемой композиции на гематологические показатели крови не установлено.

По показателям лейкоцитарной формулы крови статистически значимых различий между животными контрольной и опытных групп не выявлено, полученные данные были в пределах стандартного интервала. Отмеченное свидетельствует об отсутствии у крыс опытных групп воспалительных и аллергических реакций под воздействием разработанной композиции.

Таблица 1.

Гематологические показатели белых крыс при изучении хронической токсичности исследуемой композиции

Показатели	Контрольная (n=10)		Опытная 1 (n=10) – 95 мг/голову		Опытная 2 (n=10) – 142,5 мг/голову		Опытная 3 (n=10) – 190 мг/голову			
	Перед опытом	Через 30 дней	Перед опытом	Через 30 дней	Перед опытом	Через 30 дней	Перед опытом	Через 30 дней		
Кол-во эритроцитов, 10 ¹² /л	9,76± 0,75	9,05± 0,29	9,55± 0,22	8,47± 0,80	9,27± 0,70	8,33± 0,46*	8,93± 0,50	8,39± 0,57		
Кол-во гемоглобина, г/л	161,33± 17,10	155,75± 4,57	156,50± 7,78	141,75± 7,89*	153,50± 19,09	145,75± 9,43	149,33± 5,86	149,25± 7,80		
Гематокрит, %	54,83± 7,02	51,68± 1,79	54,28± 1,50	46,79± 3,03*	52,42± 4,94	47,71± 1,42**	51,52± 1,81	50,57± 2,14		
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	1258,00± 449,46	959,25± 76,36	957,00± 24,04	958,75± 231,22	1467,00± 893,78	850,50± 77,11	894,33± 147,14	874,00± 101,77		
СОЭ, мм/час	0,50± 0,01	1,00± 0,08	0,50± 0,01	1,13± 0,25	1,25± 1,06	1,00± 0,01	0,30± 0,28	1,00± 0,02		
Кол-во лейкоцитов 10 ⁹ /л	12,01± 3,80	10,64± 1,13	6,85± 0,40	12,10± 2,49	7,82± 7,04	9,93± 2,95	7,87± 0,56	8,56± 1,45		
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	6,04± 0,29	7,17± 1,33	5,17± 0,95	7,26± 1,84	3,18± 3,15	6,80± 1,29	5,75± 0,36	6,59± 1,61		
Лейкоцитарная формула, %	нейтрофилы	юные	0	0	0	0	0	0	0	
		палочкоядерные	1,67± 0,56	2,00± 1,41	1,67± 0,58	2,01± 0,01	2,00± 1,82	1,25± 1,03	2,00± 1,73	0,75± 0,65
		сегментоядерные	24,33± 5,69	18,75± 3,20	12,67± 5,51	22,75± 16,15	26,50± 9,19	20,00± 3,91	15,67± 5,68	16,50± 2,08
	Лимфоциты	69,33± 4,93	73,00± 8,76	75,33± 7,64	71,00± 14,31	56,50± 6,36	72,75± 3,77	78,33± 6,03	76,00± 3,27	
	Моноциты	3,00± 1,73	0	1,33± 0,58	2,25± 0,95	1,50± 1,12	0,25± 0,15	3,67± 2,08	0,50± 0,50	
	Базофилы	0,33± 0,28	0	0,33± 0,13	0,25± 0,20	0,50± 0,51	3,50± 2,64	0	0,25± 0,20	
	Эозинофилы	1,33± 1,15	6,25± 5,73	7,00± 4,00	1,75± 1,70	3,00± 1,41	2,25± 2,02	0,33± 0,28	6,00± 0,82	

* – значимые критерии на уровне $p < 0,05$; ** – значимые критерии на уровне $p < 0,01$

Анализ параметров биохимического профиля животных опытных и контрольных групп за 30-дневный период скормливания разработанной композиции в дозе 500 мг/голову и 1000 мг/голову не выявил выраженного негативного биологического эффекта на животных. Основные метаболические показатели (общий белок, альбумины, креатинин, мочевина, холестерин) соответствовали физиологическим значениям и не выходили за границы нормативных. У крыс, получавших исследуемую композицию в дозе 750 мг/кг, в крови определено повышение активности щелочной фосфатазы до 316,50±82,48 Ед/л и снижение содержания холестерина до уровня 1,33±0,15 ммоль/л. Снижение уровня мочевины по истечении

периода эксперимента установлено во всех группах животных, при этом максимальное снижение (на 1,3 и 1,9 ммоль/л) зарегистрировано в контрольной и первой опытной группах соответственно. Зарегистрированные изменения в некоторых метаболических параметрах не дают основания для утверждения об негативном влиянии разработанной композиции на метаболические изменения в печени (Таблица 2).

Таблица 2.

Биохимические исследования сыворотки крови белых лабораторных крыс при изучении хронической токсичности исследуемой композиции

Показатели	Контрольная (n=10)		Опытная 1 (n=10) – 95 мг/голову		Опытная 2 (n=10) – 142,5 мг/голову		Опытная 3 (n=10) – 190 мг/голову	
	Перед опытом	Через 30 дней	Перед опытом	Через 30 дней	Перед опытом	Через 30 дней	Перед опытом	Через 30 дней
Общий белок, г/л	74,03±5,00	70,15±2,34	74,60±3,98	70,43±5,94	80,00±3,99	68,08±0,35	72,53±4,51	70,58±3,63
Альбумины, г/л	27,70±1,15	30,78±1,38	30,53±1,70	28,80±1,61	30,37±2,95	31,38±1,11	32,60±0,61**	31,28±1,79
Глобулины, г/л	46,33±3,91	39,38±0,97	44,07±2,74	39,13±1,98	49,63±1,63	36,70±0,77**	39,93±4,53	39,30±2,09
АСТ, Ед/л	121,33±25,72	110,50±13,48	137,00±34,12	130,25±2,63*	118,00±28,62	138,75±9,22*	136,67±4,04	104,50±17,94
Глюкоза, ммоль/л	3,47±0,81	3,75±0,65	2,60±0,90	3,93±0,61	2,03±0,45	4,35±0,75	2,83±0,59	4,08±0,90
Креатинин, мкмоль/л	45,00±12,80	38,45±16,19	52,30±9,90	51,33±15,05	38,23±13,66	41,08±7,45	37,20±6,39	50,65±14,51
Мочевина, ммоль/л	5,70±2,55	4,43±0,73	6,40±1,15	4,50±1,64	3,93±1,88	3,23±0,69	4,23±0,81	3,45±0,68
Щелочная фосфатаза, Ед/л	199,00±81,18	241,75±30,51	191,33±68,57	288,00±95,43	169,67±53,61	316,50±82,48	193,67±27,10	161,50±9,68**
Холестерин, ммоль/л	1,67±0,49	1,84±0,58	1,77±1,07	1,78±0,66	2,13±0,23	1,33±0,15*	1,87±0,74	2,45±0,33*

* – значимые критерии на уровне $p < 0,05$; ** – значимые критерии на уровне $p < 0,01$

При изучении динамики набора массы тела крыс установлено, что в контрольной группе на протяжении четырехнедельного эксперимента данный показатель увеличился на 37,37 г и составил 223,41 г. В первой опытной группе средняя масса тела крыс по истечению периода эксперимента составила 220,28 г, что на 36,09 г больше массы на начало исследований. Средняя масса тела лабораторных крыс второй и третьей опытных групп на протяжении скормливания исследуемой композиции увеличилась на 35,92 г и 36,95 г. При сравнительном анализе средней массы тела крыс, содержащихся в группах, которые получали исследуемую композицию и контрольной, установлено, что исследуемый показатель был ниже на

3,43%, 3,88% и 1,12% соответственно по сравнению с контролем, однако эта разница не имела достоверных отличий (Таблица 3).

Таблица 3.

Масса тела белых лабораторных крыс при изучении хронической токсичности исследуемой композиции, г

Период взвешивания	Группы животных			
	Контрольная (n=10)	Опытная 1 (n=10) – 95 мг/голову	Опытная 2 (n=10) – 142,5 мг/голову	Опытная 3 (n=10) – 190 мг/голову
Перед опытом	186,04±14,72	184,19±13,54	186,64±10,80	182,37±12,62
Через 1 неделю	198,92±9,83	190,67±15,00	196,95±15,71	194,55±13,81
Через 2 недели	207,33±20,68	200,72±16,46	205,22±15,49	205,21±18,13
Через 3 недели	215,52±14,14	212,11±16,45	216,09±15,71	212,07±14,16
Через 4 недели	223,41±17,21	220,28±14,69	222,56±17,34	219,32±15,26

Отсутствие негативного эффекта при длительном применении разработанной композиции подтверждают полученные массовые коэффициенты внутренних органов белых крыс. Отличия между контрольной и опытными группами составили не более 10% (Таблица 4).

Таблица 4.

Массовые коэффициенты внутренних органов белых крыс при изучении хронической исследуемой композиции

Группы животных	Вес животных, г	Массовые коэффициенты внутренних органов				
		Сердце	Легкое	Печень	Почки	Селезенка
Контрольная (n=10)	223,41±17,21	0,52±0,11	0,70±0,11	6,06±0,38	0,84±0,03	0,22±0,08
Опытная 1 (n=10) – 95 мг/голову	220,28±14,69	0,54±0,17	0,73±0,44	6,23±0,41	0,81±0,07	0,19±0,09
Опытная 2 (n=10) – 142,5 мг/голову	222,56±17,34	0,57±0,10	0,67±0,19	6,57±0,40	0,87±0,23	0,24±0,03
Опытная 3 (n=10) – 190 мг/голову	219,32±15,26	0,55±0,04	0,71±0,21	6,24±0,46	0,80±0,08	0,23±0,01

По окончании эксперимента проведено гистологическое исследование паренхиматозных органов крыс опытных групп, получавших разработанную композицию в разных дозировках и группы контроля. При изучении

структуры паренхиматозных органов – печени, кишечника, поджелудочной железы, почки, селезенки и тимуса крыс контрольной группы было выявлено, что структура органов соответствовала анатомическим параметрам, их архитектоника не изменена и патологических процессов в изучаемых органах не было отмечено.

Так в печени структура долек и балочного строения была хорошо выражена, кровеносные сосуды как микроциркуляторного русла, так и входящие в состав триады, и собирательные вены были умеренно кровенаполнены, имела место незначительная рассеянная полиморфноклеточная инфильтрация в междолевой соединительнотканной строме и незначительный периваскулярный отек. Из всех исследуемых органов у крыс контрольной группы в селезенке отмечена реакция лимфоидных фолликулов и незначительная жировая метаплазия тимуса, что свидетельствует о пониженном иммунном статусе исследуемых животных (Рисунок 1).

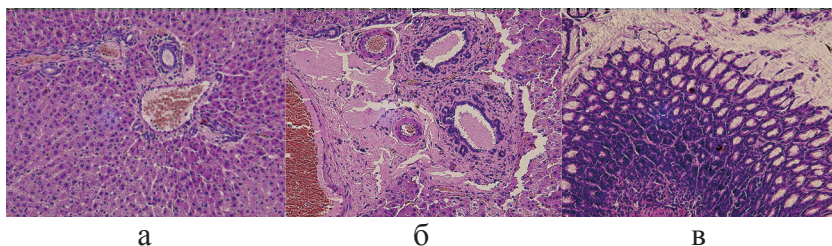


Рис. 1. Гистологическая структура органов крыс контрольной группы: а) умеренное кровенаполнение венозных сосудов триады печени, б) незначительный периваскулярный отек в печени крыс контрольной группы, в) незначительный катаральный энтерит в кишечнике крысы контрольной группы.

При испытании композиции в дозе 500 мг/кг существенных отличительных изменений по сравнению с особями контрольной группы не отмечено. Патологические процессы отсутствовали, но имело место усиление катара кишечника как ответная реакция на введение чужеродной субстанции. Аналогичные процессы установили и в селезенке – отмечена гиперплазия лимфоидных фолликулов, что является положительным моментом в ответной реакции органа иммунной системы, отвечающей как за клеточный, так и за гуморальный иммунитет. В печени установили зернистую дистрофию гепатоцитов, что свойственно этому органу при усилении белкового обмена (Рисунок 2).

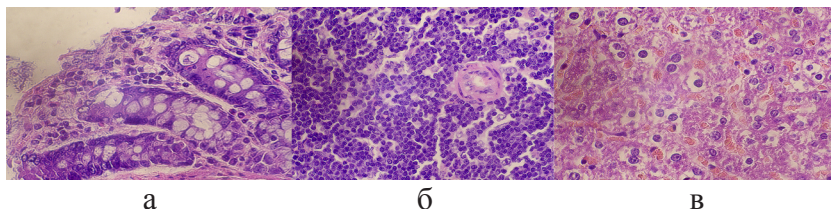


Рис. 2. Гистологическая структура органов крыс опытной группы, получавших композицию в дозе 500 мг/кг: а) слизистый катар кишечника, б) гиперплазия фолликулов селезенки незначительный периваскулярный, в) зернистая дистрофия печени, двуядерные гепатоциты

Применение композиции в дозе 750 мг/кг позволило установить морфологические изменения в виде активного катара кишечника. В печени животных выявили активизацию макрофагальной системы – звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, появились двуядерные гепатоциты как признак активизации митоза и усиления регенераторных процессов в печени. Одновременно с этим в селезенке зарегистрировали активизацию лимфоидных фолликулов не через гиперплазию центров, а в формировании дополнительных лимфоидных фолликулов, расположенных в непосредственной близости от основных, это расценивается как признак защитно-приспособительной реакции организма (Рисунок 3).

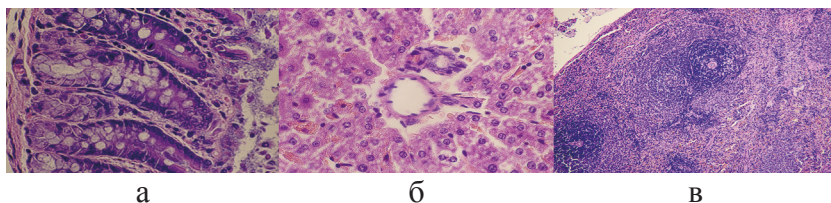


Рис. 3. Гистологическая структура органов крыс опытной группы, получавших композицию в дозе 750 мг/кг: а) активный катар кишечника, б) активизация клеток Купфера (звездчатых ретикулоэндотелиоцитов печени), в) дополнительные лимфоидные фолликулы в селезенке

У животных, получавших композицию в дозе 1000 мг/кг, отмечены более глубокие изменения, которые в некоторых случаях можно классифицировать как защитно-приспособительные процессы, а некоторые следует отнести к категории патологических. В кишечнике выявили усиление катарального воспаления кишечника с проявлением эозинофилии, что характеризуется как признак аллергии организма животного в местном

проявлении. В печени установили очаги островковой и межостровковой фазы цирроза, что наблюдается при нарушении белкового и жирового обмена. В почках зафиксировали воспалительный процесс в виде перигломерулярной полиморфноклеточной инфильтрации. В селезенке отметили расширение Т-зоны в фолликулах. Данные изменения в органах указывают на усиление клеточного иммунитета (Рисунок 4).

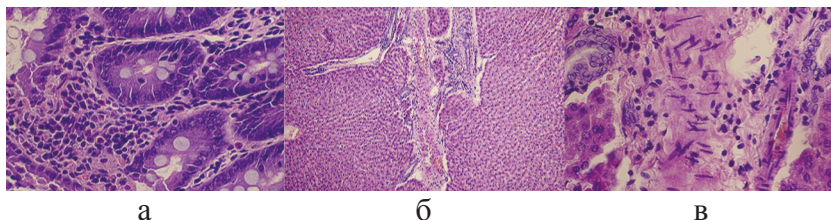


Рис. 4. Гистологическая структура органов крыс опытной группы, получавших композицию в дозе 1000 мг/кг: а) катар кишечника с эозинофилией, б) фиброзные изменения в печени, в) очаги цирроза в печени

При исследовании местно-раздражающего действия по истечении 10 дневного периода наблюдений за морскими свинками, которым на «окна» эпидермиса наносили исследуемую композицию, признаков воспаления или раздражения не зарегистрировали. Кожа в местах контакта с препаратом оставалась эластичной, подвижной, безболезненной и восстанавливала волосяной покров начиная со вторых суток. Расчесы, трещины, изъязвления и струпы отсутствовали. Морские свинки весь период наблюдений оставались активными и сохраняли физиологические и пищевые реакции, соответствующие здоровым животным. По результатам исследования раздражающего действия на слизистые оболочки органа зрения морских свинок не отметили существенных изменений. Отсутствовали негативные факторы, влияющие на функции век, склеры и слезных протоков. Числовые значения физиологических параметров морских свинок опытной и контрольной групп соответствовали нормативам здорового организма на протяжении всего эксперимента. На основании полученных результатов всего периода исследований, продолжавшегося 14 дней, было установлено, что нанесение на конъюнктиву раствора разработанной композиции не вызвало раздражающего действия. Таким образом, анализируя состояние кожных участков и конъюнктивы, на которые наносили испытуемый раствор, было установлено, что разработанная композиция не обладает кожно-раздражающим действием.

Заключение

На основании проведенного исследования установлено, что разработанная композиция относится к IV классу веществ «вещества малоопасные». Установлено, что применение композиции не оказывает негативного влияния на массу тела белых лабораторных крыс, а также массовые коэффициенты внутренних органов.

В процессе изучения хронической токсичности установлено, что исследуемая композиция не оказывает негативное влияние на состав элементов крови лабораторных крыс, гематологические показатели, включая лейкоцитарную формулу, по истечении опытного периода находились в пределах референтных значений.

Основные метаболические показатели (общий белок, альбумины, креатинин, мочевины, холестерин) соответствовали физиологическим значениям и не выходили за границы нормативных при использовании разработанной композиции в дозе 500 мг/кг и 1000 мг/кг. При рассмотрении параметров биохимического профиля крыс второй опытной группы, получавших композицию в дозировке 750 мг/кг, установлены изменения некоторых метаболических параметров в виде увеличения ферментативной активности щелочной фосфатазы и снижения содержания в крови холестерина.

При изучении гистологических изменений в паренхиматозных органах и тканях организма крыс в период эксперимента установлено, что в контрольной и опытной группе, где доза разработанной композиции составила 500 мг/кг не выявлено процессов, опасных для жизнедеятельности животных, структура органов соответствовала анатомическим параметрам. Исследование органов животных, получавших разработанную композицию в дозе 750 мг/кг, выявило изменения в печени и селезенке, указывающие на процессы регенерации и защитно-приспособительные реакции организма. В третьей опытной группе, где доза исследуемой композиции была 1000 мг/кг зарегистрирован ряд патологических изменений, происходящих в кишечнике, печени, почках и селезенке лабораторных крыс, в виде усиления катарального воспаления кишечника, очагов островковой и межостровковой фазы цирроза печени, воспалительной инфильтрации в почках, расширении T-зоны в фолликулах селезенки. Данная доза была взята в эксперимент для оценки обратимости возможных токсических эффектов, в результате гистологическими изменениями определено, что установленные патологические процессы из компенсаторных и приспособительных переходят в состояние необратимых и в комплексе проявления могут привести к декомпенсации, что характеризует данную дозу как критическую.

Таким образом, разработанная композиция может быть рекомендована для проведения клинических испытаний на продуктивных видах животных в дозе не более 500 мг/кг. При применении дозы 750 мг/кг гистологическое исследование не установило патологических процессов в печени, в результате чего зарегистрированные изменения в метаболических показателях крови не дают основания для утверждения негативного влияния разработанной композиции на обмен веществ, однако в дальнейших исследованиях нами рекомендовано с осторожностью использовать данную дозировку у животных с выраженными нарушениями функции печени. При дальнейших испытаниях различных доз разработанной композиции следует исключить использование критической дозы 1000 мг/кг, приводящую к более глубоким изменениям в органах, установленные в ходе гистологических исследований, которые в некоторых случаях относятся к категории патологических.

Заключение комитета по этике. Исследование было проведено в соответствии с принципами биологической этики, изложенными в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986).

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о спонсорстве. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-76-00009, <https://rscf.ru/project/22-76-00009/>

Список литературы

1. ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности: дата введения 01.01.1977. М.: Изд-во Стандартиформ, 2007. 7 с.
2. ГОСТ 31674-2012 Корма, комбикорма, комбикормовое сырье. Методы определения общей токсичности: дата введения 01.07.2013. М.: Изд-во Стандартиформ, 2014. 29 с.
3. ГОСТ 33215-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур: дата введения 01.07.2016. М.: Изд-во Стандартиформ, 2019. 12 с.
4. ГОСТ 33216-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и

- кроликами: дата введения 01.07.2016. М.: Изд-во Стандартиформ, 2019. 9 с.
5. ГОСТ 34566-2019 Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия: дата введения 01.10.2020. М.: Изд-во Стандартиформ, 2019. 10 с.
 6. ГОСТ 34658-2020. Межгосударственный стандарт. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Оценка раздражающего/разъедающего воздействия на глаза: дата введения 01.07.2021. М.: Изд-во Стандартиформ, 2020. 18 с.
 7. ГОСТ Р 51232-98 Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля качества: дата введения 01.07.1999. М.: Изд-во стандартов, 1999. 241 с.
 8. Конвенция «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях». 18.03.1986. Страсбург
 9. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. // Учебное пособие. – 3-е изд., перераб. и доп. – Киев: Вища школа, 1983. 383 с.: ил.
 10. Меркулов, Г.А. Курс патологогистологической техники. 5 изд., испр. и доп. Издательство «Медицина» Ленинградское отделение. 1969. 423 с.
 11. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны. № 2196-80. Дата введения: 11.08.1980, дата актуализации: 05.05.2017
 12. Мироненко И.М. Поговорим об антибиотиках... Часть 2. Низин. Проблемная пищевая добавка E234* // Молочная промышленность. № 7. 2016. с. 33-36
 13. Опыт проведения клинико-лабораторных исследований в доклинической оценке безопасности лекарств (часть 1: гематологические исследования) /А. В. Сорокина, С. В. Алексеева, Н. В. Еремина, А. Д. Дурнев Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2019. Т. 9. № 3. с. 197-206
 14. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»
 15. Рекомендации по эвтаназии экспериментальных животных. Документ экспертной группы Европейской комиссии, 1997 (Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1, Part 2. Laboratory Animals (1996) 30, 293-316; (1997) 31, 1-32)

16. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р.У. Хабриева. 2-изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 832 с.
17. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных / Абрашова Т.В., Гушин Я.А., Ковалева М.А., Рыбакова А.В., Селезнева А.И., Соколова А.П., Ходько С.В. СПб.: Изд-во «ЛЕМА», 2013. 116 с.
18. Синтез и фармакологическая активность кремнийцинкборсодержащего глицероидрогеля / Хонина Т. Г., Чупахин О. Н., Кунгуров Н. В., Зильберберг Н. В., Евстигнеева Н. П., Кохан М. М., Полищук А. И., Пермикин В. В., Шадрина Е. В., Никитина Е. Ю., Ларионов Л. П. // Известия Академии Наук. Серия Химическая. 2019. № 8. С. 1621-1628
19. Advances in therapeutic and managemental approaches of bovine mastitis: a comprehensive review / Sharun K., Dhama K., Tiwari R., Gugjoo M.B., Iqbal Yattoo M., Patel S.K., Pathak M., Karthik K., Khurana S.K., Singh R., Puvvala B., Singh R., Singh K.P., Chaicumpa W. // Vet Q. 2021. no. 41(1). pp.107-136. doi: 10.1080/01652176.2021.1882713
20. Amr E. Bovine mastitis prevention and control in the post-antibiotic era / E. Amr, K. Mohamed // Trop Anim Health Prod.2021.vol.31, no.53(2). pp.236. <https://doi.org/10.1007/s11250-021-02680-9>
21. Biomedical applications of nisin / J.M.Shin, J.W.Gwak, P.Kamarajan, J.C.Fenno, A.H.Rickard, Y.L.Kapila // J Appl Microbiol.2016. no.120(6). pp. 1449-65. <https://doi.org/10.1111/jam.13033>
22. Immunomodulatory Effects of Probiotics: A Novel Preventive Approach for the Control of Bovine Mastitis / Kober A., Saha S., Islam M.A., Rajoka M.R., Fukuyama K., Aso H., Villena J., Kitazawa H. //Microorganisms. 2022. vol. 14. no.10(11). pp. 2255. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10112255>
23. Structural features and antimicrobial activity of hydrogels obtained by the sol-gel method from silicon, zinc, and boron glycerolates / Khonina T.G., Kungurov N.V., Zilberberg N.V., Evstigneeva N.P., Kokhan M.M., Polishchuk A.I., Shadrina E.V., Nikitina E.Yu., Permikin V.V., Chupakhin O.N. // Journal of Sol-Gel Science and Technology. 2020. vol. 95. no. 3. pp. 682–692.
24. Toxicological testing handbook: principles, applications, and data interpretation / Jacobson-Kram D, Keller KA., eds. // Informa Healthcare USA, 2006
25. Use of plant extracts and essential oils in the control of bovine mastitis / Lopes T.S., Fontoura P.S., Oliveira A., Rizzo F.A., Silveira S., Streck A.F. //Res Vet Sci. 2020. no.131. pp.186-193. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.04.025>

26. Vázquez R. Phage Lysins for Fighting Bacterial Respiratory Infections: A New Generation of Antimicrobials / Vázquez R., García E., García P. // *Front. Immunol. Sec. Microbial Immunology*. 2018. vol. 9. pp. 1-12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02252>

References

1. GOST 12.1.007-76 *Sistema standartov bezopasnosti truda. Vrednye veshchestva. Klassifikatsiya i obshchie trebovaniya bezopasnosti* [System of labor safety standards. Harmful substances. Classification and general safety requirements]. M.: Izd-vo Standartinform, 2007, 7 p.
2. GOST 31674-2012 *Korma, kombikorma, kombikormovoe syr'e. Metody opredeleniya obshchey toksichnosti* [Feed, compound feed, compound feed raw materials. Methods for determining general toxicity]. M.: Izd-vo Standartinform, 2014, 29 p.
3. GOST 33215-2014 *Rukovodstvo po sodержaniyu i ukhodu za laboratornymi zhiivotnymi. Pravila oborudovaniya pomeshcheniy i organizatsii protsedur* [Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals. Rules for equipping premises and organizing procedures]. M.: Izd-vo Standartinform, 2019, 12 p.
4. GOST 33216-2014 *Rukovodstvo po sodержaniyu i ukhodu za laboratornymi zhiivotnymi. Pravila sodержaniya i ukhoda za laboratornymi gryzunami i krolnikami* [Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals. Rules for keeping and caring for laboratory rodents and rabbits]. M.: Izd-vo Standartinform, 2019, 9 p.
5. GOST 34566-2019 *Kombikorma polnoratsionnye dlya laboratornykh zhiivotnykh. Tekhnicheskie usloviya* [Compound feed for laboratory animals. Specifications]. M.: Izd-vo Standartinform, 2019, 10 p.
6. GOST 34658-2020. *Mezhhgosudarstvennyy standart. Metody ispytaniya po vozdeystviyu khimicheskoy produktsii na organizm cheloveka. Otsenka razdrazhayushchego/raz'edayushchego vozdeystviya na glaza* [Interstate standard. Test methods for the effects of chemical products on the human body. Evaluation of irritant/corrosive effects on the eyes]. M.: Izd-vo Standartinform, 2020, 18 p.
7. GOST R 51232-98 *Voda pit'evaya. Obshchie trebovaniya k organizatsii i metodam kontrolya kachestva* [Drinking water. General requirements for the organization and methods of quality control]. M.: Izd-vo standartov, 1999, 241 p.
8. Konventsiya «O zashchite pozvonochnykh zhiivotnykh, ispol'zuemykh dlya eksperimentov ili v inykh nauchnykh tselyakh» [On the protection of vertebrate animals used for experiments or for other scientific purposes]. 18.03.1986. Strasburg
9. *Laboratornye zhiivotnye. Razvedenie, sodержanie, ispol'zovanie v eksperimente* [Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in the experiment] / Zapadnyuk

- I.P., Zapadnyuk V.I., Zakhariya E.A., Zapadnyuk B.V. Kiev: Vishcha shkola, 1983, 383 p.
10. Merkulov G.A. *Kurs patologogistologicheskoy tekhniki* [Course of Pathological and Histological Techniques]. Izdatel'stvo «Meditsina» Leningradskoe otdelenie, 1969, 423 p.
 11. *Metodicheskie ukazaniya k postanovke issledovaniy po izucheniyu razdrzhayushchikh svoystv i obosnovaniyu predel'no dopustimyykh kontsentratsiy izbiratel'no deystviyushchikh razdrzhayushchikh veshchestv v vozdukh rabochey zony* [Guidelines for the formulation of studies to study irritant properties and substantiate the maximum permissible concentrations of selectively active irritants in the air of the working area]. № 2196-80.
 12. Mironenko I.M. Pogovorim ob antibiotikakh... Chast' 2. Nizin. Problemnaya pishchevaya dobavka E234* [Let's talk about antibiotics... Part 2. Nisin. Problem food additive E234*]. *Molochnaya promyshlennost'*, 2016, no. 7, pp. 33-36.
 13. *Opyt provedeniya kliniko-laboratornykh issledovaniy v doklinicheskoy otsenke bezopasnosti lekarstv (chast' I: gematologicheskie issledovaniya)* [Experience in conducting clinical and laboratory studies in preclinical drug safety assessment (part 1: hematological studies)]. A. V. Sorokina, S. V. Alekseeva, N. V. Eremina, A. D. Durnev. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*, 2019, vol. 9, no. 3, pp. 197-206.
 14. *Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 01.04.2016 № 199n «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchey laboratornoy praktiki»* [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 1, 2016 No. 199n "On Approval of the Rules for Good Laboratory Practice"].
 15. *Rekomendatsii po evtanazii eksperimental'nykh zhivotnykh. Dokument ekspertnoy gruppy Evropeyskoy komissii*, 1997 [Recommendations for euthanasia of experimental animals]: Part 1, Part 2. *Laboratory Animals*, 1996, vol. 30, pp. 293-316; 1997, vol. 31, pp. 1-32.
 16. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyykh farmakologicheskikh veshchestv* [Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Pod obshchey redaktsiyey chlena-korrespondenta RAMN, professora R.U. Khabrieva. 2-izd., pererab. i dop. M.: OAO «Izdatel'stvo «Meditsina», 2005, 832 p.
 17. *Spravochnik. Fiziologicheskie, biokhimicheskie i biometricheskie pokazateli normy eksperimental'nykh zhivotnykh* [Directory. Physiological, biochemical and biometric indicators of the norm of experimental animals] / Abrashova T.V., Gushchin Ya.A., Kovaleva M.A., Rybakova A.V., Selezneva A.I., Sokolova A.P., Khod'ko S.V. SPB.: Izd-vo «LEMA», 2013, 116 p.

18. Sintez i farmakologicheskaya aktivnost' kremniytsinkborsoderzhashchego glitserogidrogelya [Synthesis and pharmacological activity of silicon zinc boron containing glycerohydrogel]. Khonina T. G., Chupakhin O. N., Kungurov N. V., Zil'berberg N. V., Evstigneeva N. P., Kokhan M. M., Polishchuk A. I., Permikin V. V., Shadrina E. V., Nikitina E. Yu., Larionov L. P. *Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya*, 2019, no. 8, pp. 1621-1628.
19. Advances in therapeutic and managemental approaches of bovine mastitis: a comprehensive review / Sharun K., Dhama K., Tiwari R., Gugjoo M.B., Iqbal Yatoo M., Patel S.K., Pathak M., Karthik K., Khurana S.K., Singh R., Puvvala B., Singh R., Singh K.P., Chaicumpa W. *Vet Q.*, 2021, no. 41(1), pp. 107-136. <https://doi.org/10.1080/01652176.2021.1882713>
20. Amr E. Bovine mastitis prevention and control in the post-antibiotic era / E. Amr, K. Mohamed. *Trop Anim Health Prod.*, 2021, vol. 31, no. 53(2), pp.236. <https://doi.org/10.1007/s11250-021-02680-9>
21. Biomedical applications of nisin /J.M.Shin, J.W.Gwak, P.Kamarajan, J.C.Fenno, A.H.Rickard, Y.L.Kapila. *J Appl Microbiol.*, 2016, no. 120(6), pp. 1449-65. <https://doi.org/10.1111/jam.13033>
22. Immunomodulatory Effects of Probiotics: A Novel Preventive Approach for the Control of Bovine Mastitis. Kober A., Saha S., Islam M.A., Rajoka M.R., Fukuyama K., Aso H., Villena J., Kitazawa H. *Microorganisms*, 2022, vol. 14, no. 10(11), pp. 2255. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10112255>
23. Structural features and antimicrobial activity of hydrogels obtained by the sol-gel method from silicon, zinc, and boron glycerolates. Khonina T.G., Kungurov N.V., Zilberberg N.V., Evstigneeva N.P., Kokhan M.M., Polishchuk A.I., Shadrina E.V., Nikitina E. Yu., Permikin V.V., Chupakhin O.N. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 2020, vol. 95, no. 3, pp. 682–692.
24. Toxicological testing handbook: principles, applications, and data interpretation. Jacobson-Kram D, Keller KA., eds. *Informa Healthcare USA*, 2006.
25. Use of plant extracts and essential oils in the control of bovine mastitis / Lopes T.S., Fontoura P.S., Oliveira A., Rizzo F.A., Silveira S., Streck A.F. *Res Vet Sci.*, 2020, no. 131, pp.186-193. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.04.025>
26. Vázquez R., García E., García P. Phage Lysins for Fighting Bacterial Respiratory Infections: A New Generation of Antimicrobials. *Front. Immunol. Sec. Microbial Immunology*, 2018, vol. 9, pp. 1-12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02252>

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Исакова Мария Николаевна, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский
центр Уральского отделения Российской академии наук»
ул. Белинского, 112а, г. Екатеринбург, 620142, Российская Федерация
Tmarya105@yandex.ru*

Красноперов Александр Сергеевич, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский
центр Уральского отделения Российской академии наук»
ул. Белинского, 112а, г. Екатеринбург, 620142, Российская Федерация
marafon.86@list.ru*

Дроздова Людмила Ивановна, доктор ветеринарных наук, профессор, ведущий научный сотрудник

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский
центр Уральского отделения Российской академии наук»
ул. Белинского, 112а, г. Екатеринбург, 620142, Российская Федерация
drozdova43@mail.ru*

Шкуратова Ирина Алексеевна, член-корреспондент РАН, доктор ветеринарных наук, профессор, главный научный сотрудник

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский
центр Уральского отделения Российской академии наук»
ул. Белинского, 112а, г. Екатеринбург, 620142, Российская Федерация
shkuratova@bk.ru*

Хонина Татьяна Григорьевна, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук
ул. Софьи Ковалевской, 22, г. Екатеринбург, 620137, Российская Федерация
khonina@mail.ru*

DATA ABOUT THE AUTHORS

Maria N. Isakova, Candidate of Veterinary Sciences, senior researcher
*Federal State Budgetary Institution “Ural Federal Agrarian Scientific
Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sci-
ences”*

112a, Belinsky Str., Yekaterinburg, 620142, Russian Federation

Tmarya105@yandex.ru

SPIN-code: 7824-9506

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-5627>

ResearcherID: AAU-3734-2021

Alexander S. Krasnoperov, Candidate of Veterinary Sciences, senior researcher
*Federal State Budgetary Institution “Ural Federal Agrarian Scientific
Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences”*

112a, Belinsky Str., Yekaterinburg, 620142, Russian Federation

marafon.86@list.ru

SPIN-code: 9963-6530

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5281-803X>

Scopus Author ID: 57221337340

Lyudmila I. Drozdova, Doctor of Veterinary Science, Professor, Leading Re-
searcher

*Federal State Budgetary Institution “Ural Federal Agrarian Scientific
Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences”*

112a, Belinsky Str., Yekaterinburg, 620142, Russian Federation

drozdova43@mail.ru

SPIN-code: 9785-0084

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8134-4355>

Scopus Author ID: 57194874283

Irina A. Shkuratova, Corresponding Member of the Russian Academy of Sci-
ences, Doctor of Veterinary Science, Professor, Chief Scientific Officer
*Federal State Budgetary Institution “Ural Federal Agrarian Scientific
Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences”*

112a, Belinsky Str., Yekaterinburg, 620142, Russian Federation

shkuratova@bk.ru

SPIN-code: 4620-2373

Scopus Author ID: 57192078535

Tatiana G. Khonina, Doctor of Chemical Science, Professor, Leading Researcher

I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

22, Sofia Kovalevskaya Str., Yekaterinburg, 620137, Russian Federation

khonina@mail.ru

SPIN-code: 55591

Scopus Author ID: 6602296067

Поступила 28.03.2023

После рецензирования 18.04.2023

Принята 28.04.2023

Received 28.03.2023

Revised 18.04.2023

Accepted 28.04.2023