

4. ЯКІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ПРОДУКЦІЇ ТВАРИННИЦТВА. ВЕТЕРИНАРНО-САНІТАРНА ЕКСПЕРТИЗА. ВЕТЕРИНАРНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ТОКСИКОЛОГІЯ

УДК 619:615.32.015

DOI 10.36016/VM-2020-106-11

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОДИНАМІКИ ПРЕПАРАТІВ, ОТРИМАНИХ НА ОСНОВІ ОРГАНІЧНОЇ СИРОВИНИ

Коваленко Л. В.*Національний науковий центр «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини», Харків, Україна, e-mail: larbuko@gmail.com*

Інтенсивний розвиток тваринництва та чинні міжнародні вимоги щодо отримання екологічно безпечної органічної продукції аграрного виробництва обумовлює необхідність пошуку нових засобів захисту здоров'я тварин з використанням природної сировини. У цьому огляді ми прагнемо розкрити напрями отримання таких препаратів, які потенційно можуть бути використані у ветеринарній медицині, а також сучасні засади вивчення їхньої фармакодинаміки. Було проаналізовано доступну літературу за останні 10 років, отриману з опублікованих матеріалів електронних баз даних, таких як PubMed, Web of Science, Springer і Google Scholar. Розглянуто методичні підходи до отримання препаратів із прополісу, різноманітної рослинної сировини, лялечки шовкопряда, комплексних засобів на основі наночасток металів та органічних компонентів. Поряд з цим, висвітлено результати вивчення фармакокінетики вищезазначених засобів *in vitro* та *in vivo*, а також сучасні методи дослідження їхнього біологічного впливу, у тому числі на молекулярному рівні з використанням ПЛР у реальному часі та вестерн-блотингу. Також піднято питання вивчення фармакодинаміки у контексті доклінічних досліджень біологічних і фармакологічних препаратів з урахуванням принципів міжвидової екстраполяції дози та її масштабування. Представлений матеріал може дати нові ідеї для розробки сучасних екологічних засобів захисту тварин і визначення характеристик їхньої фармакодинаміки на біологічних моделях різного рівня

Ключові слова: біологічно активні препарати, прополіс, лялечки шовкопряда, наночастки металів

Інтенсивний розвиток тваринництва та чинні міжнародні вимоги щодо отримання екологічно безпечної органічної продукції аграрного виробництва обумовлює необхідність пошуку нових засобів захисту здоров'я тварин з використанням природної сировини. Однією з основних вимог доклінічних і клінічних випробувань нових біологічно активних засобів як у гуманній, так і у ветеринарній медицині є належне вивчення їхньої фармакодинаміки.

Фармакодинаміка — це наука про дію ліків на організм або на мікроорганізми та інших паразитів. Так, дію препаратів можна вивчати на багатьох організаційних рівнях — субмолекулярному, молекулярному, клітинному, тканинному/органному та організменному, *in vivo*, *ex vivo* та *in vitro* з використанням широкого спектру методів. Для переважної більшості ліків дія на організм значною мірою залежить від хімічної структури, тому дуже незначна зміна, наприклад заміна протона метильною групою, може помітно змінити дію препарату, аж до втрати активності [1].

Як вказують Р. Lees et al. [1], наприкінці XIX століття та в першій половині XX століття визнання цих фактів Джоном Ленглі, Паулем Ерліхом, Генрі Дейлом та іншими забезпечило основу для гіпотези рецепторного сайту дії ліків. Згідно з цими ранніми ідеями, для того, щоб викликати свій ефект, ліки повинні були спочатку поєднатися з конкретною «молекулою-мішенню» або на поверхні клітини, або на внутрішньоклітинній органелі. Невдовзі було встановлено, що «правильна» хімічна структура потрібна для взаємодії лікарського засобу з

ділянкою-мішенню (і подальшої фармакологічної відповіді). Крім того, з цього постулату щодо специфічності хімічної структури розвинулася не лише сучасна наука фармакологія, а й токсикологія.

У цілому біологічно активні препарати можуть впливати на багато цільових молекул у багатьох тканинах. Ці дії можуть призвести до первинних реакцій, які, у свою чергу, можуть індукувати вторинні реакції, які можуть посилити або послабити первинну реакцію. Тому заведено досліджувати фармакодинаміку лікарських засобів насамперед на молекулярному, клітинному та тканинному рівнях *in vitro*, щоб основні ефекти можна було краще зрозуміти без складнощів, пов'язаних із дослідженнями цілих тварин [1]. У цьому огляді ми прагнемо розкрити напрями отримання таких препаратів, які потенційно можуть бути використані у ветеринарній медицині, а також сучасні засади вивчення їхньої фармакодинаміки.

Матеріали та методи. Було проаналізовано доступну літературу за останні 10 років, отриману з опублікованих матеріалів електронних баз даних, таких як PubMed, Web of Science, Springer і Google Scholar.

Результати та їх обговорення. Відкриття нових і ефективних лікувальних засобів із природних джерел було головною точкою інтересу у фармацевтичних дослідженнях через привабливі природні терапевтичні засоби з величезним хімічним різноманіттям видів тварин, рослин і мікроорганізмів [2–12]. Зокрема, понад 60 % сучасних протипухлинних препаратів у тій чи іншій формі походять із природних джерел, рослина та мікробна сировина обирається з урахуванням їхнього складу, екології, фітохімічних та етнофармакологічних властивостей. Рослини та їхні похідні відіграли значну роль у виробництві ефективних протипухлинних засобів. Вважається, що такі фармацевтичні дослідження дадуть альтернативні стратегії розробки ліків за допомогою природних джерел, які можуть бути економічнішими, надійнішими та безпечнішими у використанні.

Звертає на себе увагу поновлення інтересу до дослідження фармакологічних властивостей засобів для підтримання здоров'я тварин, виготовлених з використанням продукції бджільництва [3–5]. L. M. Santos et al. [3] зазначають, що прополіс — це смолиста речовина, що складається зі суміші різних частин рослин і молекул, що виділяються бджолами. Хімічно він визначається як складна матриця, яка містить біологічно активні молекули з антибактеріальною, протигрибковою, противірусною, протипаразитарною, гепатопротекторною та імуномодулюючою дією. Він широко використовується у фармацевтичних продуктах для людей і є одним з найбільш широко використовуваних натуральних продуктів. Однак ефект і сила цих біологічних дій залежать від хімічного профілю та складу кожного типу прополісу. Склад прополісу залежить від місцевої флори, місця і періоду збору, генетики бджіл. Дані літератури вказують на потенційне використання прополісу у ветеринарії та застосування його екстрактів у різних формах. Однак існує невелика кількість запатентованих ветеринарних препаратів на основі прополісу. Автори роблять висновок, що розробка продуктів на основі прополісу є перспективним ринком для використання у тварин. Повідомлялося, що флавоноїди виявляють широкий спектр біологічної активності, включаючи антибактеріальну, противірусну, протизапальну, протиалергічну та судинорозширювальну дії. Крім того, флавоноїди пригнічують переокисне окислення ліпідів, агрегацію тромбоцитів, а також активність ферментних систем, включаючи циклооксигеназу та ліпоксигеназу [4].

У контексті сучасних неінвазивних методів досліджень фармакологічних властивостей нових препаратів перспективним є використання культур клітин-мішеней для оцінки дії лікувальних засобів, як описано у роботі F. Asgharpour et al. [5]. Було визначено хімічний склад етанольного екстракту іранського прополісу та цитотоксичні ефекти на лінії клітин раку молочної залози людини MCF-7 та фібробластів, а також внутрішньоклітинну здатність до утворення реактивних форм кисню (ROS). В етанольних екстрактах прополісу виявлено високий вміст загальних фенольних сполук і флавоноїдів, зокрема кавову кислоту, кверцетин, хризин, галангін і пінобанксин. Етанольні екстракти прополісу та його компоненти проявляли цитотоксичний ефект щодо клітин MCF-7 та індукували внутрішньоклітинне виробництво активних форм кисню (АФК) залежно від дози. При цьому встановлено синергетичний ефект основних компонентів прополісу, пов'язаний зі збільшенням АФК та інгібуванням проліферації клітин MCF-7 (рис.).

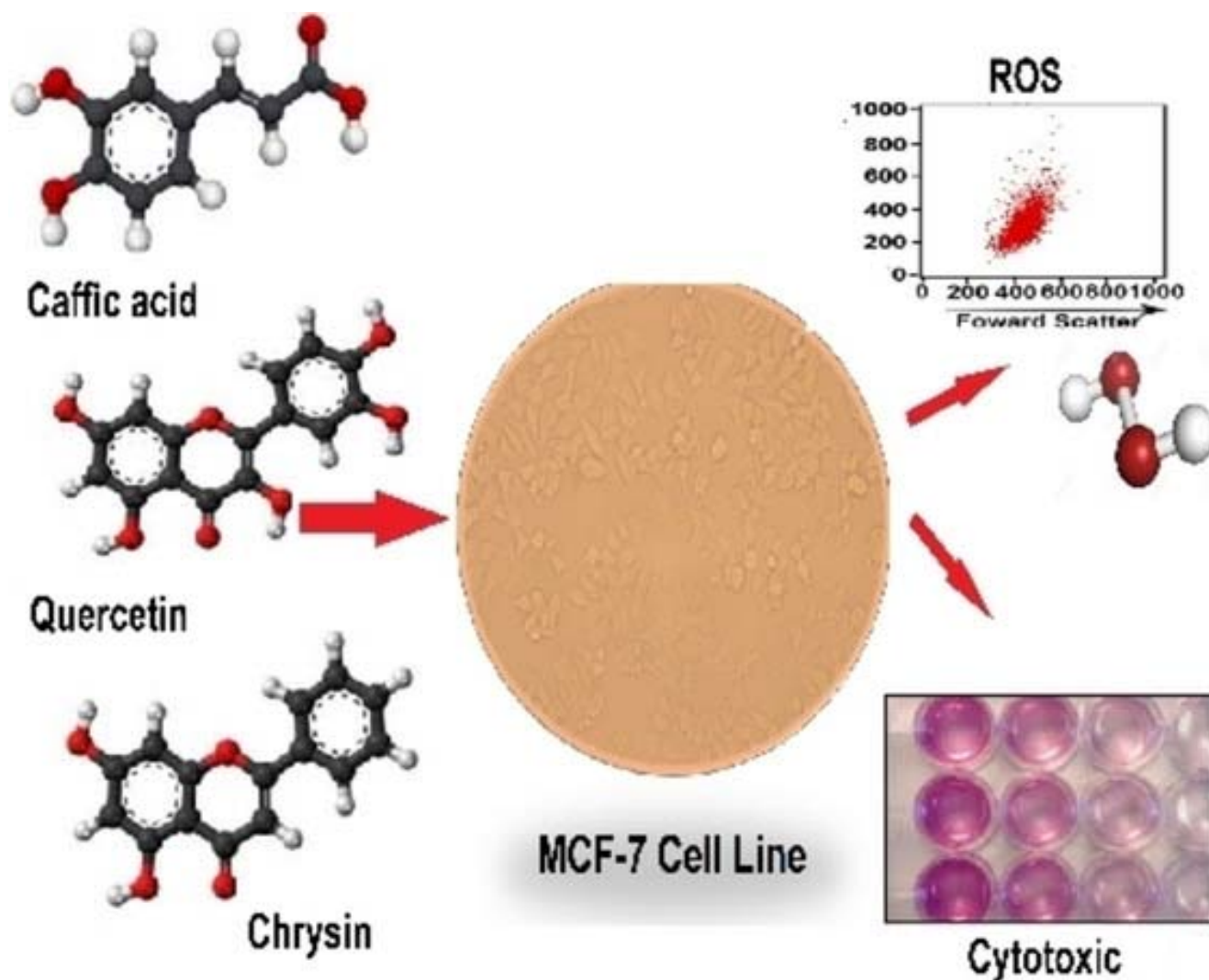


Рис. Схема дослідження дії екстракту прополісу та його складових (кавової кислоти, кверцетину, хризину) щодо продукування реактивних форм кисню (ROS) та цитотоксичності на клітинній лінії раку молочної залози людини MCF-7 [5].

Зазначається, що натуральні сполуки, отримані з лікарських рослин, зробили великий внесок у відкриття багатьох клінічно корисних ліків. Так, рослина *Markhamia*, яка росте у країнах Північної Африки та використовується багатьма культурами в традиційній медицині для людей і ветеринарії [6]. П'ять ідентифікованих видів *Markhamia* були предметом хімічних досліджень, що дозволило отримати характеристики їхніх вторинних метаболітів: фенолпропаноїдних глікозидів, терпеноїдів, фітостеролів, лігнанів, хінонів та флавоноїдів. Як стверджується, вони мають протівірусну, протигрибкову, протипротозойну, болезаспокійливу, протизапальну та цитотоксичну дію. Фармакологічні дослідження *in vitro* та *in vivo* підтвердили лікувальні властивості рослин цього роду.

У наших дослідженнях [7–9] проведено вивчення динаміки впливу препарату рослинного походження «Вітастим», виготовленого зі суміші водних екстрактів листя та гілок дубу звичайного (*Quercus robur*) і хвої сосни лісової (*Pinus silvestris*) на організм птиці, експериментально інфікованої низькопатогенним штамом вірусу грипу H4N6. Було встановлено, що розвиток інфекційного процесу супроводжується пригніченням проліферативного потенціалу спленоцитів і зниженням ознак приросту живої маси курчат, у той час як випоювання препарату «Вітастим» зараженій птиці спричиняє стимуляцію лімфопроліферативних процесів у селезінці до 50 % на 10-ту добу дії препарату, а також підвищення живої маси дослідної птиці [7]. За даними ПЛР у реальному часі встановлено підвищення експресії генів цитокінів IL-2, IL-13, IL-17α у периферичній крові. Завдяки імуногістохімічним дослідженням у курчат виявлено вплив фітонутрієнта «Вітастим» на гуморальну систему імунітету шляхом реєстрації високих рівнів IgM,

IgG, IgA та на клітинну імунну систему за інфікування вірусом грипу зі стимуляцією накопичення IL-2, IL-4, IL-17, IFN- γ з нерівномірною тенденцією в різні періоди спостереження [8]. Також під дією фітонутрієнта підвищувався рівень оксиду азоту, який сприяє росту клітин і покращує протівірусну активність [9]. Можна зробити висновок, що отримані дані можуть стати основою для пошуку нових екологічно чистих іммунопотенціюючих засобів на основі рослинних екстрактів і з'ясування механізмів їхньої біологічної дії.

У дослідженнях S. H. Lee et al. було оцінено вплив екстракту кориці на параметри імунітету *in vivo* та захист *in vivo* від еймеріозу птахів та встановлено, що у макрофагах підвищувався рівень оксиду азоту, пригнічувався ріст пухлинних клітин і знижувалася життєздатність паразитів *Eimeria tenella* за введення різних доз препарату порівняно з контрольними середовищами. У курей, які отримували раціон з додаванням екстракту кориці у дозі 14,4 мг/кг, рівні транскриптів IL-1 β , IL-6, IL-15 та інтерферону- γ у кишкових лімфоцитах були у 2–47 разів вищими ($P < 0,001$) порівняно з курчатами, які отримували дієту без добавок [10].

Під час тестування фармакологічного ефекту метанольних екстрактів листя та стебел чагарника *Barleria lupulina* Lindl (Барлерія вовча, росте здебільшого в Африці та Південно-Східній Азії) на моделі тварин не було зареєстровано смертності щурів-альбіносів за використання обох видів екстрактів у концентраціях від 200 до 600 мг/кг маси тіла [11]. У той же час, екстракт листя показав кращий результат у реакції аглютинації та зменшенні об'ємів індукованого набряку лапи щурів порівняно з контролем, більш потужні імуностимулюючі та антиоксидантні властивості. Високий вміст фенолу було виявлено в екстрактах стебел, тоді як найнижчі розведення екстрактів листя були активними до поглинання перекисних радикалів *in vitro*.

Під час дослідження ролі фітонутрієнтів у регулюванні імунних і запальних реакцій, зокрема за кишкових бактеріальних і паразитарних інфекцій тварин і птиці, особливу увагу необхідно приділяти основним класам фітохімічних речовин — поліфенолам (особливо проантоціанідинам), компонентам ефірної олії (коричний альдегід, еugenol і карвакрол) і куркуміноїдам (куркумін). Вони можуть індукувати низку імунологічних реакцій, які включають стимулювання виробництва антитіл слизової оболонки та антимікробних пептидів у поєднанні з сильним пригніченням запальних цитокінів та активних форм кисню [12]. Незважаючи на те, що було досягнуто певних успіхів у вивченні механізмів їхньої біоактивності, як саме ці фітонутрієнти модулюють імунну відповідь у кишечнику залишається здебільшого невідомим. У контексті фармакодинаміки перспективним є вивчення взаємозв'язку між метаболізмом дієтичних фітонутрієнтів, кишковою мікробіотою та імунною системою слизової оболонки, що дозволить раціонально розробляти нові дієтичні добавки для сприяння здоров'ю тварин.

Ще одним сучасним напрямом фармакологічних досліджень є вивчення прямої дії рослинних препаратів на збудників інфекційних хвороб тварин, що актуалізується зростаючою проблемою їхньої резистентності до ліків. Тому пошук нових препаратів з натуральних продуктів, які могли б увійти в клінічну практику, з меншою резистентністю, меншою кількістю небажаних ефектів і різними механізмами дії, є вкрай необхідним, щоб подолати бар'єри для розробки нових протівірусних препаратів, які, у свою чергу, прокладуть шлях для ефективного та безпечного лікування, зокрема герпесвірусної інфекції [13]. Різноманітні протівірусні сполуки отримано з різних джерел природного походження (рослин, морських організмів, мікробних джерел, видів лишайників, комах і грибів) та досліджено фармакологічні властивості великої кількості фенольних сполук, алкалоїдів, терпеноїдів, полісахаридів, пептидів *in vitro* та *in vivo*. J. Trembl et al. вказують, що ці біологічно активні природні продукти можна також використовувати як шаблони для подальшої розробки протівірусних препаратів та вивчення механізмів їхньої дії.

Результати досліджень R. Kumari et al. [11] розкривають не лише активність прямої антибактеріальної дії рослинного препарату, а й важливість частин *Barleria lupulina* Lindl, які використовуються для екстракції. Дослідники у порівняльному аспекті вивчали фармакологічні властивості метанольних екстрактів листя та стебел та встановили, що екстракт листя містить більше розчинних біологічно активних сполук, які пригнічують ріст п'яти бактеріальних патогенів, а саме *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* та *Salmonella typhi*, навіть за низьких концентрацій (1,25 та 2,5 мг/см³). Прямий

антибактеріальний вплив встановлено також і за застосування розробленого на основі голок сосни та листя дубу препарату «Вітастим» [8].

Вважають, що більшість антибактеріальних властивостей ефірних олій чебрецю та орегано зі сімейства трав'янистих рослин *Lamiaceae* пов'язано з їхніми біоактивними ізомерними монотерпеноїдними компонентами, карвакролом і тимолом. Комерційно доступні антибіотики на основі тимолу або карвакролу ще не розроблені, але продукти для здоров'я включають тимол у свої рецептури через його антимікробні властивості. Карвакрол і тимол, як правило, вважаються безпечними для споживання, їх схвалили як харчові ароматизатори та вважають антибактеріальними добавками в їжі та кормах [14]. Багато досліджень показали, що карвакрол і тимол є потужними антибактеріальними агентами як проти грамположитивних, так і грамнегативних бактерій. Механізм антибактеріальної дії обох ізомерів включає руйнування бактеріальної мембрани, що призводить до лізису бактерій і витоку внутрішньоклітинного вмісту, що призводить до смерті. Інші запропоновані механізми антибактеріальної дії включають інгібування ефлюксних насосів, запобігання утворенню та руйнуванню попередньо сформованих біоплівки, інгібування бактеріальної рухливості та мембранних АТФаз. Крім того, було виявлено, що обидва ізомери діють адитивно або синергетично зі звичайними антибіотиками, що важливо для подолання проблеми стійкості бактерій-контамінантів кормів і збудників хвороб.

З метою пошуку біологічно активних сполук дослідники продовжують звертати свою увагу на екстракти комах на різних стадіях їхнього розвитку, у тому числі лялечки шовковичного шовкопряда, які є відходом за виробництва шовку.

Під час вивчення складу олії з лялечки шовкопряда встановлено, що вона багата ненасиченими жирними кислотами, включаючи пальмітолеїнову кислоту (63,4 г/кг), олеїнову кислоту (249,1 г/кг), лінолеву кислоту (47,0 г/кг) і ліноленову кислоту (337,8 г/кг). Застосування препарату дозволило зменшити площу виразки шлунка, шлункову секрецію та підвищити рН шлунка мишей в експерименті [15]. У сироватці крові зафіксовано підвищення активності антиоксидантної супероксиддисмутази (SOD), каталази (CAT), глутатіонпероксидази (GSH-Px), соматостатину (SST) ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) і вазоактивного інтестинального пептиду (VIP), а також зниження рівнів прозапальних цитокінів (IL-6, IL-12), фактора некрозу пухлини (TNF- α), інтерферону- γ (IFN- γ) та активності індукційної синтази оксиду азоту (iNOS).

Також виявлено позитивний вплив олійного екстракту лялечки шовкопряда та її основного компонента — α -ліноленової кислоти на метаболізм холестерину та його регуляцію з використанням ПЛР у реальному часі та вестерн-блотингу для аналізу рівнів експресії споріднених генів і білків. Дані показали, що препарати залежно від дози знижували внутрішньоклітинний загальний холестерин і підвищували загальну кількість жовчних кислот. Вони також можуть сприяти виведенню холестерину шляхом посилення секреції жовчних кислот і активації низки генів (LXR α , PPAR γ , ABCA1, ABCG1 і CYP7A1), які регулюються сигнальними шляхами ядерного рецептора LXR α /PPAR γ -ABCA1/ABCG1-CYP7A1 [16].

У досліджах на телятах було встановлено посилення функціональної активності нейтрофілів крові та комплементарної активності сироватки крові за застосування водного екстракту лялечки шовковичного шовкопряда, що свідчить про стимуляцію неспецифічної ланки імунітету [17].

Нещодавно з'явилися та швидко розвиваються, зокрема у галузі біотехнології, медицини та ветеринарної медицини, нано наука та нанотехнології [18–22]. Наночастинки використовуються як інструменти для діагностичних цілей і як інструмент для доставки терапевтичних агентів до конкретних цільових ділянок у контрольованих умовах. За типом використовуваних матеріалів наночастинки можна класифікувати як органічні (міцели, ліпосоми, наногелі та дендримери) і неорганічні (включаючи наночастинки золота (GNP), суперпарамагнітні наноматеріали оксиду заліза (SPION), квантові точки (QD) і парамагнітні іони лантанодів). Дослідження фармакокінетики, метаболізму, проникності, розподілу та елімінації наночастинок мають важливе значення для розуміння їхньої ефективності, порогу токсичності та підтвердження безпечного використання для людей і тварин [18].

У цьому контексті важливим є доклінічне дослідження препаратів — етап створення ліків, який включає комплекс дослідницьких процедур та операцій з визначення нешкідливості й

специфічної активності з метою одержання дозволу на їх клінічні випробування з подальшим впровадженням препаратів у промислове виробництво та практику. Воно передбачає стеження, виправлення, конструювання та контроль над біологічними системами організму на молекулярному рівні за допомогою розроблених нанопристроїв і наноматеріалів, що дають змогу забезпечувати діагностику, лікування, профілактику захворювань [19].

Для практичної ветеринарної медицини велике значення має також розробка імуномодуючих засобів, які дають можливість посилення лікувального ефекту та профілактики цілого ряду патологічних станів тварин, і наночастки можуть бути використані як компоненти пробіотиків, вакцин, поживних середовищ тощо. У ННЦ «ІЕКВМ» розроблено та проведено комплекс доклінічних досліджень на білих щурах і курчатах комплексного нанометалоглобулінового препарату на основі глобулінів сироватки крові та пробіотиків з додаванням аквахелатів наночасток Феруму та солей [20, 21].

Було встановлено, що застосування препарату позитивно впливає на гематологічні параметри крові дослідної птиці, підвищуючи концентрацію гемоглобіну, кількість еритроцитів і лейкоцитів, а також активність неспецифічного імунітету, про що свідчило підвищення рівня загального білка та циркулюючих імунних комплексів середньої молекулярної маси. Застосування препарату обумовлює підвищення рівня забезпеченості організму дослідної птиці залізом, зокрема коефіцієнт насиченості трансферину залізом упродовж періоду дослідження у птиці 1-ї групи був підвищеним на 28,7–34,3 %. Було доведено, що після введення препарату послаблюється супресивний вплив живої вакцини проти ньюкаслської хвороби на гуморальну ланку імунітету — рівень Sm у птиці дослідної групи порівняно з показниками курчат контрольної групи був нижчим на 10,0, 8,6 і 25,0 % на 10-ту, 20-ту та 30-ту доби після щеплення відповідно. Також інтенсивність експресії генів IL-2 та IL-17 у курчат дослідної групи була максимально підвищеною у 20,7 раза та у 2,4 раза відповідно. Отримані нами дані свідчать про виражений імуномодуючий вплив комплексного нанометалоглобулінового препарату на стан вродженого імунітету птиці, що сприяє посиленню синтезу специфічних поствакцинальних антитіл до вірусу ньюкаслської хвороби: їхній рівень у птиці дослідної групи перевищив показники групи контролю на 14,3–25,7 % упродовж терміну досліджень [21, 22].

В Україні проведено цілу низку досліджень щодо фармакологічних властивостей хелатів органічного походження — аквацитратів наночастинок Германію. Парентеральне введення експериментального препарату щурам і курчатам зумовлює активізацію факторів неспецифічної резистентності тварин, що проявляється у підвищенні вмісту циркулюючих імунних комплексів, активності лізоциму та каталази, зниженні рівня серомукоїдів і гальмуванні процесів перекисного окиснення ліпідів у сироватці крові [23].

У дослідженнях М. І. Храбко зі співавт. (2017) також констатовано підвищення вмісту імуноглобулінів у 1,73–2,45 раза, циркулюючих імунних комплексів — до 3 разів, сіалових кислот — в 1,59 раза, зниження вмісту молекул середньої маси на 6–17 % та кількості тромбоцитів на 22–39 % під дією аквацитратів наногерманію [24]. Біологічна дія цитратів Ge зумовлювала підвищення вмісту у крові альбуміну, креатиніну, триацилгліцеролів, а також активності АсАТ на тлі зниження рівня альбуміну, триацилгліцеролів і кальцію. Також у щурів, які отримували цитрат наногерманію виявлено вищий рівень детоксикаційного потенціалу їхнього організму [25].

Оригінальні дослідження проведені М. Thiruvengadam et al., які у рамках «зеленої» хімії синтезували наночастки купруму з ацетату купруму за участі органічних компонентів водних екстрактів квітки *Millettia pinnata*, яка містить багато активних фітохімічних біологічно активних речовин, таких як сапоніни, фенольні сполуки, фітостероли та хініни. Біологічно синтезовані частинки купруму (Cu-NP) були надзвичайно міцними, сферичними зі середнім розміром у діапазоні $23 \pm 1,10$ нм. Вони продемонстрували підвищену активність поглинання вільних радикалів і оксиду азоту у дослідах *in vitro*, дезінфекційний потенціал щодо грамнегативних і грампозитивних бактерій, а також значну протизапальну активність [26].

Для вивчення фармакодинаміки та доклінічних досліджень новостворених біологічних і фармакологічних препаратів важливим є принцип міжвидової екстраполяції дози, її масштабування, яке необхідно в трьох основних ситуаціях: очікування перших доз для людини для клінічних випробувань, екстраполяція дози у ветеринарній практиці та екстраполяція дози

для експериментальних цілей [27]. У зв'язку з цим було розроблено низку підходів до моделювання, які поєднують моделювання *in silico* (за допомогою комп'ютерного моделювання) з даними, отриманими *in vitro* та/або *in vivo*. Ліки, які навряд чи піддадуться простому алометричному вимірюванню кліренсу або дози, включають препарати, які сильно зв'язуються з білками, які піддаються екстенсивному метаболізму та активному транспорту, засоби, мішені яких підлягають міжвидовим відмінностям у експресії, спорідненості та розподілі. Одним з перспективних підходів до вирішення цієї проблеми є створення експериментальних моделей (мишей), яким прищеплені функціональні тканини та клітини інших видів. У сучасних біомедичних дослідженнях використовуються гуманізовані миші. Ці дослідження включають імунологію, вивчення фірмакодинаміки і фармакокінетики ліків і нейронауку, а також інфекційні захворювання, у тому числі й ті, що перебігають зі синдромом імунодефіциту [28, 29].

Висновки. Результати аналітичного огляду сучасних наукових джерел у галузі біології, гуманної та ветеринарної медицини свідчать, що в основі отримання препаратів зі сировини органічного походження лежать різні методичні підходи, спрямовані на максимальне виділення біологічно активних сполук. Вивчення фармакокінетики препаратів з прополісу, рослинної сировини, лялечки шовкопряда, комплексних засобів на основі наночасток металів та органічних компонентів засобів здійснюється з використанням сучасних методів досліджень, у тому числі на молекулярному рівні з використанням ПЛР у реальному часі та вестерн-блотингу. Представлений матеріал може бути інформативним для розробки сучасних екологічних засобів захисту тварин і визначення характеристик їхньої фармакокінетики на біологічних моделях різного рівня *in vitro* та *in vivo*.

Список літератури

1. Lees P., Cunningham F. M., Elliott J. Principles of pharmacodynamics and their applications in veterinary pharmacology. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2004. Vol. 27, No. 6. P. 397–414. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00620.x>.
2. Asma S. T. et al. Natural products/bioactive compounds as a source of anticancer drugs. *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14, No. 24. P. 6203. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14246203>.
3. Santos L. M. et al. Propolis: types, composition, biological activities, and veterinary product patent prospecting. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2020. Vol. 100, No. 4. P. 1369–1382. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.10024>.
4. Viuda-Martos M. et al. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *Journal of Food Science*. 2008. Vol. 73, No. 9. P. R117–R124. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2008.00966.x>.
5. Asgharpour F. et al. Applying GC-MS analysis to identify chemical composition of Iranian propolis prepared with different solvent and evaluation of its biological activity. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2020. Vol. 11, No. 2. P. 191–198. DOI: <https://doi.org/10.22088/cjim.11.2.191>.
6. Ibrahim M. B. et al. Review of the phytochemical and pharmacological studies of the genus *Markhamia*. *Pharmacognosy Reviews*. 2016. Vol. 10, No. 19. P. 50–59. DOI: <https://doi.org/10.4103/0973-7847.176547>.
7. Коваленко Л. В. та ін. Проліферативна активність спленоцитів курчат при низькопатогенному грипі та застосуванні препарату «Вітастим». *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2012. Вип. 14, № 3, ч. 1. С. 94–98. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvnu_2012_14_3\(1\)_21](http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvnu_2012_14_3(1)_21).
8. Kovalenko L. V. et al. Effect of phytonutrient 'Vitastim' on chicken mucosal immunity against Low pathogenic avian influenza virus H4N6. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*. 2018. Vol. 4, No. 2. P. 17–24. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/jvmbb_2018_4_2_6.
9. Коваленко Л. В. Влияние препарата «Витасти́м» на синтез оксида азота при низкопатогенном гриппе птиц. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини*. 2014. Вип. 28, ч. 2: Ветеринарні науки. С. 579–582. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/pzvm_2014_28\(2\)_131](http://nbuv.gov.ua/UJRN/pzvm_2014_28(2)_131).
10. Lee S. H. et al. Cinnamaldehyde enhances *in vitro* parameters of immunity and reduces *in vivo* infection against avian coccidiosis. *British Journal of Nutrition*. 2011. Vol. 106, No. 6. P. 862–869. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114511001073>.
11. Kumari R. et al. Antibacterial, antioxidant and immuno-modulatory properties in extracts of *Barleria lupulina* Lindl. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2017. Vol. 17, No. 1. P. 484. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1989-4>.
12. Williams A. R. et al. Dietary phytonutrients and animal health: regulation of immune function during gastrointestinal infections. *Journal of Animal Science*. 2020. Vol. 98, No. 4. P. skaa030. DOI: <https://doi.org/10.1093/jas/skaa030>.
13. Trembl J. et al. Natural products-derived chemicals: breaking barriers to novel anti-HSV drug development. *Viruses*. 2020. Vol. 12, No. 2. P. 154. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12020154>.
14. Kachur K., Suntres Z. The antibacterial properties of phenolic isomers, carvacrol and thymol. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2020. Vol. 60, No. 18. P. 3042–3053. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1675585>.

15. Long X. et al. Protective effect of silkworm pupa oil on hydrochloric acid/ethanol-induced gastric ulcers. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2019 Vol. 99, No. 6. P. 2974–2986. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.9511>.
16. Luo Y. et al. Regulation mechanism of silkworm pupa oil PUFAs on cholesterol metabolism in hepatic cell L-02. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2020. Vol. 100, No. 4. P. 1418–1425. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.10115>.
17. Трокоз В. О. Деякі показники неспецифічного імунітету та їх корекція у телиць біологічно активним екстрактом із лялечок шовкопряда. *Біологія тварин*. 2010. Т. 12, № 2. С. 431–435. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/bitv_2010_12_2_73.
18. Taneja P. et al. Advancement of nanoscience in development of conjugated drugs for enhanced disease prevention. *Life Sciences*. 2021. Vol. 268. P. 118859. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118859>.
19. Стравський Я. С. та ін. Доклінічне дослідження наночастинок феруму. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 22, № 4. С. 17–24. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2020.i4.11732>.
20. Руденко О. П. та ін. Вплив комплексного нанометалоглобулінового препарату на гемопоез і білоксинтезуючу функцію печінки щурів. *Ветеринарна медицина: міжвід. темат. наук. зб.* 2014. Вип. 99. С. 129–132. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vetmed_2014_99_40.
21. Коваленко Л. В. та ін. Вплив комплексного пробіотично нанометалоглобулінового препарату на рівень показників неспецифічної резистентності курчат. *Ветеринарна медицина: міжвід. темат. наук. зб.* 2017. Вип. 103. С. 335–339. URL: http://www.jvm.kharkov.ua/sbornik/103/6_81.pdf.
22. Коваленко Л. В., Солодянкін О. С. Корекція вродженого імунітету інтактних та щеплених проти ньюкаслської хвороби курчат з використанням пробіотичного нанометалоглобулінового препарату. *Наукові доповіді Національного університету біоресурсів і природокористування України*. 2018. № 3(73). С. 31. DOI: <https://doi.org/10.31548/dopovidi2018.03.031>.
23. Коваленко Л. В. Оцінка стимулюючої дії наноаквахелатів германію на природну резистентність тварин. *Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. Серія: Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва*. 2012. Вип. 172, ч. 1. С. 203–209.
24. Федорук Р. С., Храбко М. І., Долайчук О. П. Вплив цитрату германію на імунітофізіологічну активність організму щурів. *Фізіологічний журнал*. 2017. Вип. 63. № 2. С. 65–72. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz63.02.065>.
25. Храбко М., Федорук Р., Храбко М. Метаболічні процеси в організмі самців щурів F1 у період вигоювання «Наногерманію» цитрату і цитрату германію хімічно синтезованого. *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*. 2017. Вип. 75. С. 158–166. DOI: <https://doi.org/10.30970/vlubs.2017.75.18>.
26. Thiruvengadam M. et al. Synthesis, characterization and pharmacological potential of green synthesized copper nanoparticles. *Bioprocess and Biosystems Engineering*. 2019. Vol. 42, No. 11. P. 1769–1777. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00449-019-02173-y>.
27. Sharma V., McNeill J. H. To scale or not to scale: the principles of dose extrapolation. *British Journal of Pharmacology*. 2009. Vol. 157, No. 6. P. 907–921. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00267.x>.
28. Fujiwara S. Humanized mice: a brief overview on their diverse applications in biomedical research. *Journal of Cellular Physiology*. 2018. Vol. 233, No. 4. P. 2889–2901. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.26022>.
29. Marsden M. D. Benefits and limitations of humanized mice in HIV persistence studies. *Retrovirology*. 2020. Vol. 17, No. 1. P. 7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12977-020-00516-2>.

CONTEMPORARY ASPECTS OF THE STUDY OF THE PHARMACODYNAMICS OF DRUGS OBTAINED ON THE BASE OF ORGANIC RAW MATERIALS

Kovalenko L. V.

National Scientific Center "Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine", Kharkiv, Ukraine

The intensive development of animal husbandry and the current international requirements for obtaining ecologically safe, organic foods of agricultural production determine the need to find new means of animal health protection using natural raw materials. In this review, we aim to reveal the directions for obtaining such drugs that can potentially be used in veterinary medicine, as well as the modern principles of studying their pharmacodynamics. The available literature for the past ten years obtained from the electronic databases, such as PubMed, Web of Science, Springer, and Google Scholar has been analyzed. Methodical approaches to obtaining preparations from propolis, various plant raw materials, silkworm pupae, complex products based on metal nanoparticles and organic components have been considered. Along with this, the results of studying the pharmacokinetics of the above mentioned drugs in vitro and in vivo, as well as modern methods of studying their biological effects, including the molecular level using RT-PCR and western blotting, have been highlighted. The issue of studying pharmacodynamics in the context of preclinical studies of biological and pharmacological drugs, taking into account the principles of interspecies extrapolation of dose and its scaling, has also been raised. The presented material can provide new ideas for modern ecological means for animal protection development and determination of their pharmacodynamics characteristics on biological models of different levels

Keywords: *biologically active drugs, propolis, silkworm pupae, metal nanoparticles*