

РОЛЬ АРАБИНОГАЛАКТАНА И ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА В ЛЕЧЕНИИ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ ПО ДАННЫМ ПАТЕНТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В.А. Углов, кандидат биологических наук

Е.В. Бородай, ведущий научный сотрудник отдела научной информации, патентоведения
и метрологии

Сибирский федеральный научный центр агrobiотехнологий РАН

E-mail: borodajelena@yandex.ru

Ключевые слова: патенты, арабиногалактан, диgidрокверцетин, гельминтозы, фармакология.

Реферат. Представлены основные мировые тенденции патентования препаратов с использованием арабиногалактана (АГ) и диgidрокверцетина (ДКВ) для лечения паразитарных и незаразных заболеваний сельскохозяйственных животных. Определен пик патентной активности – 2019 г. Установлена ведущая роль изобретателей РФ в изучаемой проблеме. Они патентуют преимущественно комплексные лекарственные препараты с АГ и ДКВ, повышающие биодоступность действующего вещества и снижающие токсичность, что в итоге позволяет уменьшить дозы препаратов. Показана роль клатратных комплексов АГ с другими лекарственными композициями в лечении животных. Обосновано преимущество комплексных препаратов в сравнении с оригинальными. Приведен вклад отечественных изобретателей в патентование лекарств для лечения гельминтозов. Среди незаразных заболеваний чаще патентуются лекарственные средства для лечения гепатозов. Указана роль АГ и ДКВ в повышении продуктивности животных или их репродуктивной функции. Приведены зарубежные изобретения, направленные преимущественно на лечение незаразных заболеваний, улучшение здоровья животных, повышение усвояемости корма.

THE ROLE OF ARABINO GALACTAN AND DIHYDROQUERCETIN IN THE TREATMENT OF FARM ANIMALS BASED ON PATENT RESEARCH

V.A. Uglov, Candidate of Biological Sciences

E.V. Boroday, Leading Researcher of the Department of Scientific Information, Patent Science and
Metrology

Siberian Federal Research Center of Agrobiotechnologies of the RAS

Key words: patents, arabinogalactan, dihydroquercetin (DHQ), helminthoses, pharmacology.

Abstract. In this article the author presented the main world trends in the patenting of preparations using arabinogalactan (AG) and dihydroquercetin (DHQ) for the treatment of parasitic and non-communicable diseases of farm animals. A peak in patent activity was identified in 2019. The leading role of Russian inventors in the problem under study has been established. They patent primary complex drugs with AG and DHQ that increase the bioavailability of the active ingredient and reduce toxicity, resulting in lower drug doses. The author showed the role of AG clathrate complexes with other drug compositions in the treatment of animals. And the author has also substantiated the advantage of complex drugs in comparison with the original ones. The contribution of domestic inventors to the patenting of medicines for the treatment of helminth infections is presented. Among non-communicable diseases, medicines for the treatment of hepatoses are more frequently patented. The role of AG and DHQ in improving animal productivity or reproductive function is indicated. Foreign inventions are presented, aimed mainly at the treatment of non-communicable diseases, improving the health of animals, and increasing the digestibility of feed.

Доступным сырьем для получения арабиногалактана (АГ) и дигидрокверцетина (ДКВ) в нашей стране является древесина лиственницы сибирской (*Larix sibirica* Led.) или лиственницы Гмелина (*Larix gmelinii* Rupr.) Практически неисчерпаемое сырье и доступная технология их производства открывают широкие перспективы использования АГ и ДКВ в ветеринарии и животноводстве.

Арабиногалактан – получаемый преимущественно из древесины лиственницы полисахарид низкой молекулярной массы – 9000–20000 дальтон, который практически до 10 раз эффективнее для организма. АГ – источник диетических водорастворимых волокон, жизненно необходимых для функционирования кишечной микрофлоры. Это длинноцепочечный растворимый полисахарид, состоящий из звеньев моносахаридов галактозы и арабинозы. Он обладает высокой иммуномодулирующей, пребиотической, гиполипидемической, гепатопротекторной активностью. Ему также свойственна хорошая растворимость в холодной воде и низкая токсичность. Установлено влияние АГ, выделенного из пшеничной муки, на нормализацию работы сердечно-сосудистой системы [1]. Биохимическая сущность его действия связана с повышением растворимости в воде и биодоступности применяемых лекарственных препаратов, что позволяет снизить их дозы и тем самым уменьшить токсичность для организма животного. Особенность разветвленной структуры и наличие в них многочисленных концевых галактозных и арабинозных групп АГ способствуют образованию прочных межмолекулярных комплексов лекарственных препаратов в пространстве, образованном боковыми цепями [2]. Применение АГ в ветеринарии особенно актуально в связи с запретом использования в животноводстве ряда антибиотиков.

Дигидрокверцетин (ДКВ) получают преимущественно из комлевых частей лиственницы сибирской, он также присутствует в ели сибирской (кедре). Он относится к фенольным антиоксидантам натурального происхождения, или биофлавоноидам. ДКВ относится к 6-му классу опасности, что гарантирует его абсолютную нетоксичность. Он отличается от всех известных биофлавоноидов высокой фармбиологической активностью, обладает высокой антиоксидантной активностью, противовоспалительными, противоотечными и гепатопротекторными свойствами [3, 4].

Многочисленными исследованиями в РФ и за рубежом показана высокая эффективность комплексных лекарственных средств с АГ и/или ДКВ в лечении различных заболеваний сельскохозяйственных животных. Основным направлением инноваций в данной области является создание новых препаратов на основе уже существующих лекарственных форм путем получения мелкодисперсных соединений, повышения их растворимости, включения в них вспомогательных веществ, стабилизаторов и полимеров, повышающих биодоступность, а также использования химических, механических и других методов и приемов [5–7]. Улучшение фармакологических свойств препаратов достигается за счет их направленного транспорта в заданную область, органы или клетки, а также контроля скорости, времени и места действия лекарственного средства в организме. Адресная доставка препаратов (Drug Delivery System) в последние годы становится доминирующей.

В Иркутском государственном аграрном университете разработан ветеринарный препарат на основе биологически активных соединений биомассы лиственницы сибирской. Испытания препарата на молодняке крупного рогатого скота показали его высокую профилактическую и лечебную эффективность [8].

Клатратные комплексы арабиногалактана и гуммиарабика обеспечивают улучшение физико-химических свойств лекарственных средств, благодаря чему они могут быть использованы для повышения их биодоступности за счет увеличения всасываемости препаратов, что в конечном итоге позволяет снизить дозы применяемых средств.

Известны исследования физических и биохимических свойств биокомпозитов арбидола и ремантадина с АГ. Установлено, что дозы вводимых препаратов могут быть существенно снижены при сохранении адекватного уровня противовирусных немодифицированных препаратов [9].

В колхозе «Ленинский путь» Самарской области на 37 овцах, спонтанно инвазированных нематодурусами и другими видами желудочно-кишечных стронгилят, испытаны новые лекарственные формы альбендазола и фенбендазола с АГ. Супрамолекулярный комплекс альбендазола с арабиногалактаном в дозе 1,0 мг/кг показал 100 %-ю эффективность. Комплекс альбендазола с хитозаном проявил 87,5 %-ю экстенсэффективность и 98,4 %-е снижение числа яиц нематод в фекалиях [10].

Наряду с изучением фармакологической активности АГ и ДКВ ведутся актуальные работы по влиянию данных БАВ на молочную и мясную продуктивность крупного рогатого скота, свиней [11–14]. Известны данные о высокой активности растительных биофлавоноидов в птицеводстве и прудовом рыбоводстве. Изложенные в указанных исследованиях отдельные инновационные решения запатентованы.

Целью нашей работы являлось изучение патентной информации и определение основных мировых тенденций в использовании арабиногалактана и дигидрокверцетина в лечении сельскохозяйственных животных.

Объектами исследований служили отечественные и зарубежные патенты, выделенные по базе ФИПС, Espacenet, WIPO, PUBMED, GOOGLE. Методы исследований: сравнительно-аналитические: систематизация патентов по приоритетным способам лечения различных заболеваний животных, временные интервалы патентования, страны-патентообладатели. Всего изучено 325 патентных источников. Выделено для анализа 23 патента, в том числе 5 зарубежных. Исследованные патенты относятся к классу А61/К – средства для терапевтических, стоматологических или гигиенических целей.

Интерес к использованию АГ и ДКВ в лечении сельскохозяйственных животных отмечается с 2005 г. Устойчивой динамики патентования по годам не установлено, пик активности приходится на 2019 г., что может быть связано с расширением знаний о повышении фармакологической активности комплексов с АГ и ДКВ (8 патентов на изобретение).

Направления использования АГ и ДКВ в лечении сельскохозяйственных животных представлены на рисунке.



Направления использования АГ и ДКВ в лечении сельскохозяйственных животных

Анализ патентов по поставленным задачам позволил установить преимущество изобретений, направленных на лечение паразитарных заболеваний сельскохозяйственных животных. Основным направлением научных исследований в данной области является создание новых антигельминтных препаратов. Другим направлением инноваций является усиление активности существующих антигельминтиков путем комбинации их с мелкодисперсными соединениями, повышающими растворимость и биодоступность комплекса. Улучшение фармакологических свойств противопаразитарных препаратов достигается за счет их направленного действия в заданную область организма. Например, в *RU 2699799 Противопаразитарная композиция и способ ее применения для лечения паразитозов жвачных животных*, *RU 2715432 Противопаразитарное средство для лечения и профилактики животных вольным вскармливанием* запатентованы комплексные противопаразитарные препараты, включающие альбендазол, ивермектин и арабиногалактан. Введение АГ повышает биологическую биодоступность комплексов, расширяет арсенал противопаразитарных средств для лечения смешанных гельминтозов жвачных животных, повышает эффективность их лечения. Заявленные изобретения также позволяют повысить клиническую эффективность, снизить побочные эффекты за счет снижения терапевтической дозы, расширить спектр действия препарата. В *RU 2640482 Супрамолекулярный комплекс триклабендазола для лечения животных при фасциолезе* запатентован эффективный противопаразитарный комплекс для лечения фасциолеза крупного и мелкого рогатого скота. Фасциолез существенно снижает продуктивность животных, пораженные им печень и другие внутренние органы не допускаются в пищу и утилизируются. Использование препарата в животноводстве будет способствовать снижению значительного экономического ущерба. *RU 2732293 Супрамолекулярный антигельминтный комплекс для лечения и профилактики животных при основных гельминтозах* запатентован супрамолекулярный антигельминтный комплекс, который характеризуется повышенной растворимостью в воде, широким спектром антигельминтного действия против преимагинальных и имагинальных форм паразита и позволяет в 5 раз уменьшить терапевтическую дозу, что улучшает состояние здоровья животных.

В следующую группу изобретений входят лекарственные композиции АГ с различными компонентами, обеспечивающие в итоге комплексное действие на организм животных. Например, в *RU 2337710 Водорастворимая лекарственная композиция и способ ее получения* и *RU 2451680 Клатратный комплекс циклодекстрина или арабиногалактана с 9-фенил-симм-октагидроселеноксантином, способ его получения (варианты), фармацевтическая композиция и лекарственное средство* запатентованы композиции, обладающие повышенной растворимостью, которые увеличивают активность лекарственных средств, способствуют снижению побочных эффектов в результате их применения.

В меньшей степени патентуются изобретения, направленные на лечение незаразных заболеваний (маститы, гепатозы, хирургические нарушения), например *RU 2669929 Препарат для лечения коров, больных маститами, и способ его приготовления*. Животноводство терпит значительный экономический ущерб от гепатозов крупного рогатого скота вследствие падежа, снижения продуктивности и резистентности, поэтому решения по лечению гепатозов, запатентованные в *RU 2680393 Инъекционное средство для лечения гепатозов у крупного рогатого скота*, являются весьма актуальными. Подобные изобретения обеспечивают профилактику кетоза, возможность улучшения клинического состояния животных, нормализацию уровня гепатоиндикаторных ферментов, нормализацию размеров и структуры печени, а также повышение сохранности поголовья, повышение молочной продуктивности.

В отдельных случаях патентуются способы повышения продуктивности сельскохозяйственных животных (*RU 2600698 Способ повышения продуктивности*

молодняка сельскохозяйственных животных) или улучшения их репродуктивной функции (*RU 2489142 Средство для улучшения репродуктивной функции*). В последние годы в РФ ведутся интенсивные исследования по применению при выращивании телят и поросят АГ и ДКВ, обладающих широким спектром иммунобиологической активности. Использование недорогих и эффективных БАД как самостоятельно, так и в составе комбикорма в период после отъема молодняка сельскохозяйственных животных создает условия для снижения стрессовых факторов в этот критический период жизни животных, вызывающих развитие патологических процессов в их организме. Результаты исследований запатентованы в *RU 2600698 Способ повышения продуктивности молодняка сельскохозяйственных животных*, *RU 2498612 Кормовая добавка для высокопродуктивных коров «Биоэффект-корова» с гепатопротекторным и иммуностимулирующим действием*. В качестве кормовой добавки предлагается использовать экстракт биологически активных веществ, полученный водной экстракцией отходов лесозаготовки и переработки (отходы древесины и кора) лиственницы сибирской без очистки и выделения основных компонентов экстракта (арабиногалактана и дигидрокверцетина), что существенно удешевляет процесс получения такой добавки. Использование предлагаемой добавки позволяет значительно увеличить среднесуточные приросты телят до – 31,2 %, а поросят-отъемышей – на 37 % по сравнению с контролем и повышает экономическую эффективность выращивания молодняка.

Иностранные авторы чаще патентуют изобретения, направленные на лечение незаразных заболеваний (преимущественно гепатозов). Улучшение здоровья животных, повышение усвояемости корма (*MX 2017014894*, *CA 3133602*, *US 20180125913 Essential oil compositions and applications utilizing essential oils. Композиции эфирных масел и области применения с использованием эфирных масел*, *CN 108653267 Applications of dihydroquercetin in preparing medicines for protecting drug-induced acute liver injury. Применение дигидрокверцетина по созданию лекарственных препаратов для лечения печени*). Обращает на себя внимание *KR 20030035974 Europrotective composition comprising an extract from opuntia ficus-indica and compounds isolated therefrom. Нейропротекторная композиция, содержащая экстракт из опунции фикус-индика и соединения, выделенные из нее*, в котором запатентован оригинальный препарат с широким спектром действия, позволяющий ингибировать нейротоксические расстройства у животных, снижать риски развития ишемии мозга, профилактировать развитие инфаркта миокарда.

Таким образом, на основе патентных исследований выявлено, что большинство изобретений направлено на лечение гельминтозов сельскохозяйственных животных с использованием арабиногалактана и дигидрокверцетина. Ограниченное количество патентов, выделенных в поисковых базах, свидетельствует о необходимости продолжения исследований по изучению роли АГ и ДКВ в лечении сельскохозяйственных животных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Lim S.H., Han M.J., Lee Y.M. Protective effects of arabihogalactan-peptide isolated from wheat flour against myocardial injury in an ischemia // Preventive nutrition and food. – 2018. – N 23 (4). – P. 309–316.
2. Дигидрокверцетин и арабиногалактан – природные биорегуляторы в жизнедеятельности человека и животных, применение в сельском хозяйстве и пищевой промышленности: монография / Ю.П. Фомичев, Л.А. Никанова, В.И., Дорожкин [и др.]. – М.: Научная библиотека, 2017. – 702 с.
3. Фомичев Ю.П., Никанова Л.А., Лашин С.А. Дигидрокверцетин и арабиногалактан - природные биорегуляторы, применение в сельском хозяйстве и пищевой промышленности / Ю.П. Фомичев, Л.А. Никанова, С.А. Лашин // Вестник Мичуринского государственного аграрного университета. – 2018. – № 3. – С. 21–32.

4. Шаманаев А.Ю. Исследование фармакологической активности композиций дигидрокверцетина и арабиногалактана (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 2015. – 112 с.
5. Душкин А.В., Сунцова Л.П., Халиков С.С. Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 1 (ч. 2) – С. 448–457.
6. Механохимическая модификация свойств антигельминтных препаратов / С.С. Халиков, М.С. Халиков, Е.С. Метелева [и др.] // Химия в интересах устойчивого развития. – 2011. – Т. 19, № 6. – С. 699–703.
7. Метелева Е.С. Механохимическое получение и свойства композиций полисахаридов и малорастворимых лекарственных веществ: автореф. дис. ... канд. хим. наук. – Новосибирск, 2010. – 139 с.
8. Разработка ветеринарных препаратов на основе биологически активных соединений лиственницы: Отчет о НИР (окончательный). – Иркутск, 2018. – 99 с.
9. Бабкин В.А. Теоретические основы и практические разработки новых препаратов для медицины на основе экстрактивных веществ биомассы лиственницы // Химия растительного сырья. – 2014. – № 3. – С. 111–119.
10. Эффективность супрамолекулярных комплексов антигельминтиков при желудочно-кишечных стронгилятозах овец в производственных условиях / А.И. Варламова, В.А. Долгошев, К.М. Садов [и др.] // Российский паразитологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 71–74.
11. Колесников А.В. Влияние Дигидрокверцетина и Воднита на адаптационную способность телят черно-пестрой породы в условиях Среднего Поволжья: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2014. – 19 с.
12. Краснова О.А. Повышение молочной и мясной продуктивности крупного рогатого скота при использовании биологически активных веществ: автореф. дис. ... д-ра с.-х. наук. – Ижевск, 2017. – 285 с.
13. Хардина Е.В. Влияние дигидрокверцетина и ионола на рост, развитие и мясную продуктивность бычков черно-пестрой породы: автореф. дис. ... канд. с.-х. наук. – Ижевск, 2013. – 116 с.
14. Никанова Л.А., Фомичев Ю.П. Биопротекторное действие ДКВ и АГ в ослаблении влияния экстремальных факторов среды на организм свиней // Сб. науч. тр. ФГБНУ СКНИИЖ. – 2016. – № 2. – С. 273–277.

REFERENCES

1. Lim S.H., Han M.J., Lee Y.M. Protective effects of arabihogalactan-peptide isolated from wheat flour against myocardial injury in an ischemia, *Preventive nutrition and food*, 2018, No. 23 (4), pp. 309–316.
2. Fomichev Yu.P., Nikanova L.A., Dorozhkin V.I., Torshkov A.A., Romanenko A.A., Es'kov E.K., Semenova A.A., Gonockij V.A., Dunaev A.V., Yaroshevich G.S., Lashin S.A., Stol'naya N.I., *Digidrokvercetin i arabinogalaktan – prirodnye bioregulyatory v zhiznedeyatel'nosti cheloveka i zhivotnyh, primeneniye v sel'skom hozyajstve i pishchevoj promyshlennosti* (Dihydroquercetin and arabinogalactan are natural bioregulators in human and animal life, used in agriculture and food industry), monografiya, Moscow, Nauchnaya biblioteka, 2017, 702 p.
3. Fomichev Yu.P., Nikanova L.A., Lashin S.A., *Vestnik Michurinskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*, 2018, No. 3, pp. 21–32. (In Russ.)
4. Shamanaev A.Yu. *Issledovanie farmakologicheskoy aktivnosti kompozitsiy digidrokvercetina i arabinogalaktana (eksperimental'noe issledovanie)* (Investigation of the pharmacological activity of dihydroquercetin and arabinogalactan compositions (experimental study)), Extended abstract of candidate's thesis, Tomsk, 2015, 112 p. (In Russ.)
5. Dushkin A.V., Suncova L.P., Halikov S.S., *Fundamental'nye issledovaniya*, 2013, No. 1, part, pp. 448–457. (In Russ.)
6. Halikov S.S., Halikov M.S., Meteleva E.S., Gus'kov S.A., Evseenko V.I., Dushkin A.V., Buranbaev B.S., Fazlaev R.G., Galimova V.Z., Galiullina A.M., *Himiya v interesah ustojchivogo razvitiya*, 2011, Vol. 19, No. 6, pp. 699–703. (In Russ.)

7. Meteleva E.S. *Mekhanohimicheskoe poluchenie i svoystva kompozitsij polisaharidov i malorastvorimyh lekarstvennykh veshchestv* (Mechanochemical preparation and properties of compositions of polysaccharides and poorly soluble medicinal substances), Extended abstract of candidate's thesis, Novosibirsk, 2010, 139 p. (In Russ.)
8. *Razrabotka veterinarnykh preparatov na osnove biologicheskii aktivnykh soedinenij listvennitsy: Otchet o NIR (okonchatel'nyy)* (Development of veterinary drugs based on biologically active compounds of larch), Research Report, Irkutsk, 2018, 99 p.
9. Babkin V.A. *Himiya rastitel'nogo syr'ya*, 2014, No. 3, pp. 111–119. (In Russ.)
10. Varlamova A.I., Dolgoshev V.A., Sadov K.M., Belova E.E., Glamazdin I.I., Halikov S.S., Chistyachenko Yu.S., Dushkin A.V., Durdusov S.D., Arhipov I.A., *Rossiiskij parazitologicheskij zhurnal*, 2015, No. 1, pp. 71–74. (In Russ.)
11. Kolesnikov A.V. *Vliyanie Digidrokvercetina i Vodnita na adaptatsionnuyu sposobnost' telyat cherno-pestroj porody v usloviyakh Srednego Povolzh'ya* (The influence of Dihydroquercetin and Vodnite on the adaptive ability of black-and-white calves in the conditions of the Middle Volga region), Extended abstract of candidate's thesis, Moscow, 2014, 19 p. (In Russ.)
12. Krasnova O.A. *Povyshenie molochnoj i myasnoj produktivnosti krupnogo rogatogo skota pri ispol'zovanii biologicheskii aktivnykh veshchestv* (Increase of dairy and meat productivity of cattle with the use of biologically active substances), Extended abstract of Doctor's thesis, Izhevsk, 2017, 285 p.
13. Hardina E.V. *Vliyanie digidrokvercetina i ionola na rost, razvitie i myasnuyu produktivnost' bychkov cherno-pestroj porody* (The effect of dihydroquercetin and ionol on the growth, development and meat productivity of black-and-white bulls), Extended abstract of candidate's thesis, Izhevsk, 2013, 116 p.
14. Nikanova L.A., Fomichev Yu.P., *Sb. nauch. tr. FGBNU SKNIIZH*, 2016, No. 2, pp. 273–277. (In Russ.)