



УДК 619:616.775.26

Н.Н. ШКИЛЬ, кандидат ветеринарных наук, заведующий лабораторией,
Н.А. ШКИЛЬ, доктор ветеринарных наук, заведующий лабораторией,
В.А. БУРМИСТРОВ*, кандидат химических наук, научный сотрудник

*ГНУ Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока
Россельхозакадемии,*

**ООО НПЦ «Вектор-Вита»
e-mail: nicola07@mail.ru*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА АРГОВИТ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Определены параметры субхронической токсичности серебросодержащего препарата Арговит на лабораторных животных. Изучение проводили на самцах и самках беспородных белых мышей ($n = 70$) массой 18,0–20,0 г и белых крыс ($n = 70$) массой 180,0–200,0 г. При введении препарата белым крысам на 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28-й дни осуществляли иммунобиохимические исследования сыворотки крови с определением показателей общего белка, глюкозы, холестерина, общих липидов, фосфора, кальция, глобулинов (α , β , γ). Белым мышам ($n = 10$) и белым крысам ($n = 20$) контрольной группы в течение 29 дней перорально вводили 0,85%-й водный раствор хлорида натрия в дозе, равной вводимому препарату Арговит. Для белых мышей коэффициент кумуляции (K_k) составил 24,15, для белых крыс – 16,1, что позволяет отнести испытуемый препарат к некумулятивным. При длительном введении нарастающих токсических доз препарата Арговит белым крысам у них установлено отсутствие существенных достоверных изменений иммунобиохимических показателей сыворотки крови. В течение всего срока исследований не выявлено смертности лабораторных животных, а также нарушений функции их желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: серебро, субхроническая токсичность, Арговит, кумулятивная доза.

Широкое применение антибактериальных препаратов при лечении инфекционных заболеваний животных вызвало увеличение количества антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов. Сложившаяся ситуация обусловила поиск новых препаратов с выраженной антимикробной активностью, обладающих значительной терапевтической широтой и низкими характеристиками токсичности.

Металлы и их химические соединения (соли) используются для терапии и профилактики различных заболеваний человека и животных – желудочно-кишечных, респираторных, ожогов, травм, язв, эндометритов, хронических воспалений, иммунодефицитов. Широко известны препараты на основе серебра – нитрат серебра, альбаргин, колларгол, протаргол [1, 2].

Препарат Арговит представляет собой концентрированный водный раствор высокодисперсного кластерного металлического серебра, стабилизированного полимером поливинилпирролидоном. Препарат обладает антимикробным действием в отношении стафилококков, сальмонелл, шигелл, кишечной палочки и других возбудителей бактериальных инфекций, проявляет фунгицидную активность, оказывает выраженное противовос-

палительное действие. В настоящее время изучена острая и хроническая токсичность препарата [3], однако не определены параметры субхронической токсичности и способности кумуляции в организме животных.

Цель исследований – определить параметры субхронической токсичности и коэффициент кумуляции препарата Арговит на лабораторных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Препарат Арговит (ООО НПЦ «Вектор-Вита», Новосибирск) – жидкость темно-коричневого цвета с зеленовато-сероватым оттенком, с содержанием кластерного (коллоидного) серебра в концентрированном растворе 1,2–1,4 % (12–14 мг/мл) поливинилпирролидона медицинского 20 %, дистиллированной воды – до 100 %. Оценку субхронической токсичности препарата Арговит проводили в соответствии с руководствами [4, 5]. Лабораторным животным контрольных и опытных групп назначали стандартную диету в соответствии с действующими нормами и содержали по санитарным правилам [6].

При изучении токсичности препаратов Арговит использовали самцов и самок беспородных белых мышей ($n = 70$) массой тела 18,0–20,0 г и белых крыс ($n = 70$) массой 180,0–200,0 г. Для опыта сформировали по семь опытных групп белых мышей и белых крыс.

Доза испытуемого препарата при определении токсикологических характеристик для белых мышей варьировала от 5,0 до 56,7 мл/кг. В качестве значения ЛД₅₀ для белых мышей использовали дозу 700 мг/кг, установленную при внутрибрюшинном введении Арговита [7]. Для белых крыс доза препарата варьировала от 4,0 до 45,56 мл/кг живой массы, доза ЛД₅₀ – 500 мг/кг [7]. Опыт проводили в течение 29 сут с последующим наблюдением за клиническим состоянием животных в течение 10 сут.

Контрольной группе белых мышей ($n = 10$) и белых крыс ($n = 20$) в течение 29 дней перорально вводили 0,85%-й водный раствор хлорида натрия в дозах, равных дозам вводимого препарата Арговит. При введении препарата белым крысам на 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28-е сутки осуществляли взятие крови и проводили иммунобиохимические исследования сыворотки крови с определением содержания общего белка, глюкозы, холестерина, общих липидов, фосфора, кальция (биохимический анализатор StatFax 1904+) и глобулинов (α , β , γ) методом электрофореза в агаровом геле [8]. У крыс контрольной группы определяли указанные показатели крови на 1-й и 28-й дни опыта. Статистическую обработку данных производили в «Microsoft Excel», входящую в пакет программ «Microsoft XP 2003».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Многократное введение дозы, равной от 0,1 до 0,51 ЛД₅₀, не вызывало отклонения в поведении и клиническом состоянии белых мышей. При введении дозы, равной 0,76–1,0 ЛД₅₀, наблюдали кратковременное угнетение, снижение аппетита и двигательной активности в течение от 20 мин до 2 ч. Расчет коэффициента кумуляции показал, что как однократное, так и длительное введение Арговита белым мышам в дозах от 5,0 до 56,7 мл/кг

(от 0,1 до 1 ЛД₅₀) в течение 20 сут не приводит к нарушениям моторно-эвакуаторной функции желудка и не влияет на активность перистальтики кишечника, а также не изменяет распределение содержимого в пищеварительном тракте (табл. 1).

Суммарно введенные дозы Арговита для белых мышей не вызвали 50%-й гибели животных, что не позволило рассчитать K_k по показателю смертности. Расчет K_k определяли как отношение количества препарата, введенного за весь период, к дозе 1,0 ЛД₅₀ ($16908/700 = 24,15$). Согласно методике расчета, полученный показатель (больше 10) свидетельствует об отсутствии кумулятивного эффекта у Арговита при определении субхронической токсичности на белых мышах.

В период наблюдения за белыми крысами при введении дозы от 0,1 до 0,76 ЛД₅₀ отклонений в поведении и физиологическом состоянии животных не отмечено. При введении дозы, равной 1,0 ЛД₅₀, наблюдали кратковременное снижение аппетита и двигательной активности в течение от одного до 3 ч после введения препарата. Расчет коэффициента кумуляции показал, что как однократное, так и многократное введение Арговита бе-

Таблица 1

Показатели субхронической токсичности Арговита							
Показатель	Группа						
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я
	Срок введения, сут						
	1-4-е	5-8-е	9-12-е	13-16-е	17-20-е	21-24-е	25-29-е
<i>При исследовании на мышах</i>							
Суточная доза, мл/кг живой массы	5,0	7,5	11,25	16,8	25,2	37,8	56,7
Доза ЛД ₅₀	0,1	0,15	0,225	0,34	0,51	0,76	1,0
Суммарная за 4 дня, мл/кг живой массы	20,0	30,0	45,0	67,2	100,8	136,0	226,8
Суммарная доза по периодам введения, мл/кг живой массы	—	50,0	125,0	192,2	293,0	444,2	671,0
Количество препарата, введенного за весь период, мг/кг живой массы	280	680	1280	2180	3580	5708	16908
1,0 ЛД ₅₀ , мг/кг живой массы	700						
K_k	24,15						
Смертность, %	0	0	0	0	0	0	0
<i>При исследовании на белых крысах</i>							
Суточная доза, мл/кг живой массы	4,0	6,0	9,0	13,5	20,25	30,38	45,56
Доза ЛД ₅₀	0,1	0,15	0,225	0,34	0,51	0,76	1,0
Суммарная доза за 4 дня, мл/кг живой массы	16,0	24,0	36,0	54,0	81,0	121,5	184,2
Суммарная доза по периодам введения, мл/кг живой массы	—	40,0	76,0	130,0	211,0	332,5	671,0
Количество препарата, введенного за весь период, мг/кг живой массы	192	480	912	1560	2532	3990	8052
1,0 ЛД ₅₀ , мг/кг живой массы	500						
K_k	16,1						
Смертность, %	0	0	0	0	0	0	0

Таблица 2
Биохимические показатели крови белых крыс при многократном оральном введении препарата Арговит

Показатель	Контроль	Сутки взятия крови						
		4-е	8-е	12-е	16-е	20-е	24-е	28-е
Общий белок, г/л	65,9 ± 0,85 – 68,6 ± 0,62	67,5 ± 0,83	68,4 ± 1,02	67,7 ± 1,77	70,5 ± 0,83	70,2 ± 1,62	69,2 ± 0,93	70,6 ± 1,72
Альбумины, г/л	32,9 ± 0,83 – 35,4 ± 0,22	31,4 ± 3,1	35,1 ± 2,32	33,3 ± 1,92	33,5 ± 3,1	35,1 ± 2,83	36,2 ± 3,51	36,1 ± 2,93
Глобулины, г/л: α β γ	16,3 ± 0,1 – 15,2 ± 0,2	16,5 ± 1,2	14,8 ± 1,28	16,2 ± 0,59	15,7 ± 1,33	15,8 ± 1,38	16,5 ± 1,29	14,8 ± 1,18
Глюкоза, мм/л	10,7 ± 0,78 – 10,56 ± 0,54	10,2 ± 1,1	9,96 ± 1,51	10,6 ± 0,78	11,8 ± 1,21	9,96 ± 1,42	11,6 ± 1,18	10,9 ± 1,21
Холестерин, мм/л	10,1 ± 0,21 – 10,5 ± 0,16	9,84 ± 0,47	9,68 ± 0,69	9,41 ± 0,84	9,72 ± 0,71	9,93 ± 0,59	9,84 ± 0,7	9,64 ± 0,53
Общие липиды, г/л	1,25 ± 0,11 – 1,33 ± 0,06	1,44 ± 0,12	1,32 ± 0,1	1,35 ± 0,18	1,42 ± 0,15	1,33 ± 0,14	1,4 ± 0,1	1,32 ± 0,09
Фосфор, мм/л	2,3 ± 0,12 – 2,35 ± 0,14	2,22 ± 0,11	2,41 ± 0,17	2,32 ± 0,10	2,25 ± 0,07	2,41 ± 0,09	2,23 ± 0,11	2,40 ± 0,17
Кальций, мм/л	2,3 ± 0,04 – 2,55 ± 0,11	2,81 ± 0,14	2,55 ± 0,17	2,43 ± 0,17	2,81 ± 0,17	2,72 ± 0,19	2,8 ± 0,17	2,73 ± 0,18
	2,36 ± 0,18 – 2,33 ± 0,14	2,32 ± 0,12	2,44 ± 0,17	2,42 ± 0,17	2,35 ± 0,09	2,46 ± 0,17	2,35 ± 0,12	2,42 ± 0,1
	66,9 ± 2,91 – 65,7 ± 1,65	69,7 ± 4,33	68,3 ± 2,72	71,6 ± 3,67	68,2 ± 2,73	70,7 ± 4,22	70,5 ± 2,63	71,3 ± 5,2

Примечание. $p < 0,05$.

лым крысам в дозах от 4,0 до 45,56 мл/кг (от 0,1 до 1 ЛД₅₀) в течение 29 сут не приводит к нарушениям функции желудка и перистальтической активности кишечника. При изучении кумулятивных свойств суммарное введенное количество Арговита белым крысам не вызвало 50%-й гибели белых крыс. Расчет коэффициента кумуляции определяли по отношению количества препарата, введенного за весь период, к дозе 1,0 ЛД₅₀ ($8052/500 = 16,1$). Показатель при определении субхронической токсичности у белых крыс свидетельствует об отсутствии кумулятивного эффекта у Арговита (см. табл. 1).

Иммунобиохимические исследования сыворотки крови белых крыс при оральном введении препарата Арговит в течение 28 дней позволили установить незначительные изменения показателей в период всего срока исследования. В конце срока наблюдения в сыворотке крови крыс опытной группы выявлен рост уровня белка на 4,6 %, холестерина на 8,1, альбумина на 15,0 %, при этом отмечено снижение уровня α -глобулина на 10,3 % (табл. 2). Введение препарата в различных дозах при оценке субхронической токсичности у белых крыс существенно не повлияло на изменения иммунобиохимических показателей крови, которые соответствовали или были близки к показателям контрольной группы, что свидетельствует об отсутствии выраженного влияния на процессы обмена веществ.

ВЫВОДЫ

1. Изучение субхронической токсичности препарата Арговит для белых мышей и крыс показало отсутствие кумулятивного эффекта при его введении в течение 29 сут.
2. Отсутствие кумулятивного эффекта при оценке субхронической токсичности Арговита для белых крыс подтверждается незначительным изменением иммунобиохимических показателей в сыворотке крови.
3. Отсутствие кумулятивного эффекта Арговита открывает возможность для его доклинических исследований с целью определения доз и способов его применения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина, 1986. – С. 342–343.
2. Червяков Д.К. Лекарственные средства в ветеринарии. – М.: Колос, 1977. – С. 132–133.
3. Шкиль Н.Н., Шкиль Н.А., Бурмистров В.А. и др. Антимикробные свойства, фармако-токсикологические характеристики и терапевтическая эффективность препарата Арговит при желудочно-кишечных болезнях телят / Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского ГАУ. – Краснодар: КубГАУ, 2011. – № 04 (68). – С. 526–536. – [Электронный ресурс]. – <http://ej.kubagro.ru/2011/04/pdf/46.pdf>
4. Хабриев Р.У., Денисов И.Н., Герасимов В.Б. и др. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. – М.: ФГУ НЦЭСМП Росздравнадзора, 2005.
5. Миронов А.Н. Руководство по проведению клинических исследований новых лекарственных средств. – М.: Гриф и К, 2012. – 212 с.
6. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ. – М.: Медицина, 2005. – 432 с.
7. Соколов М.Ю. Эффективность препарата Арговит при гастроэнтеритах, вызываемых патогенными энтеробактериями, у новорожденных телят: автореф. дис. ... канд. вет. наук. – Новосибирск, 2004. – 21 с.
8. Титов В.Н., Амелюшкина В.А. Электрофорез белков сыворотки крови. – М., 1994.

Поступила в редакцию 30.04.2014

**N.N. SHKIL, Candidate of Science in Veterinary Medicine, Laboratory Head,
N.A. SHKIL, Doctor of Science in Veterinary Medicine, Laboratory Head,
V.A. BURMISTROV*, Candidate of Science in Chemistry, Researcher**

*Institute of Experimental Veterinary Science of Siberia and the Far East,
Russian Academy of Agricultural Sciences,*

** Vector-Vita NPC Co Ltd
e-mail: nicola07@mail.ru*

SUBCHRONIC TOXICITY TESTING OF THE DRUG ARGOVIT ON LABORATORY ANIMALS

Subchronic toxicity parameters of the silver-containing drug Argovit were determined in laboratory animals. The study was conducted on male and female outbred albino mice ($n = 70$) weighing 18.0–20.0 g, and male and female albino rats ($n = 70$) weighing 180.0–200.0 g. The drug was administered to white rats, and immunobiochemical investigations of their blood serum were conducted in 4th, 8th, 12th, 16th, 20th, 24th and 28th days after drug administration for determining total protein, glucose, cholesterol, total lipids, phosphorus, calcium, globulins (α , β , γ). During 29 days, white mice ($n = 10$) and white rats ($n = 20$) of the control group were orally administered with 0.85% aqueous solution of sodium chloride at a dose equal to administered drug Argovit. In white mice, the cumulation coefficient (Kc) made up 24.15, in white rats 16.1, which allowed attributing the drug tested to non-cumulative ones. Long-term administration of increasing toxic doses of the drug Argovit to white rats did not result in true significant changes in immunobiochemical parameters of their blood serum. During the whole studying period, deaths of laboratory animals, as well as dysfunctions of their gastrointestinal tracts, were not revealed.

Keywords: silver, subchronic toxicity, Argovit, cumulative dose.

УДК 619:616.981:42

**А.С. ДИМОВА, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник,
А.А. СИЗОВ, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник,
С.К. ДИМОВ, доктор ветеринарных наук, заведующий лабораторией,
Г.М. СТЕБЛЕВА, кандидат ветеринарных наук, ученый секретарь,
Н.И. КУРЕНСКАЯ, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник,
Д.А. СИЗОВ, младший научный сотрудник,
Д.П. МЕЛЬНИКОВ, соискатель,
П.К. АРАКЕЛЯН*, доктор ветеринарных наук, заведующий лабораторией,
А.А. ГРИЦАН**, директор,
И.Н. ЕМЕЛЬЯНОВА**, заведующая отделом**

*ГНУ Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока
Россельхозакадемии,*

**ГНУ Всероссийский научно-исследовательский институт бруцеллеза
и туберкулеза животных Россельхозакадемии,*

***Томская областная ветеринарная лаборатория
e-mail: referent@ievsvd.ru*

ЭКСПРЕСС-МЕТОД МАССОВОЙ ДИАГНОСТИКИ БРУЦЕЛЛЕЗА ЖИВОТНЫХ НА ОСНОВЕ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА

Разработана новая тест-система ИФА для диагностики бруцеллеза животных. Представлены результаты исследований, доказывающие, что данная тест-система может быть исполь-