



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
Российской академии
*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 поливинилпирролидиноном. 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 Аргонит на лабораторных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Препарат Аргонит (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 Аргонит 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 Аргонит 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 мг/кг. В качестве значения LD_{50} для белых мышей использовали дозу 700 мг/кг, установленную при интуброшном введении Аргонита [7]. Для белых крыс доза препарата варьировала от 4,0 до 45,56 мг/кг живой массы, доза $LD_{50} = 500$ 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 Аргонит. При введении препарата белым крысам на 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28-е сутки осуществляли взятие крови и проводили иммунохимические исследования сыворотки крови с определением содержания общего белка, глюкозы, холестерина, общих липидов, фосфора, кальция (биохимический анализатор StatFax 1904+) и глобулинов (д.л., в. у) 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», вводящую в пакет программ «Microsoft XP 2003».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Множественное введение дозы, равной от 0,1 до 0,51 LD_{50} , не вызвало отклонения в поведении и клиническом состоянии белых мышей. При введении дозы, равной 0,76–1,0 LD_{50} , 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 Аргонита белым мышам в дозах от 5,0 до 56,7 мг/кг

(от 0,1 до 1 LD_{50}) 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 Аргонита для белых мышей не вызвали 50%-й гибели животных, что не позволило рассчитать K_d по показателю смертности. Расчет K_d определяли как отношение количества препарата, введенного за весь период, к дозе 1,0 LD_{50} (16908/700 = 24,15). Согласно методике расчета, полученный показатель (больше 10) свидетельствует об отсутствии кумулятивного эффекта у Аргонита при определении субхронической токсичности на белых мышях.

В период наблюдения за белыми крысами при введении дозы от 0,1 до 0,76 LD_{50} отклонений в поведении и физиологическом состоянии животных не отмечено. При введении дозы, равной 1,0 LD_{50} , 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 Аргонита бе-

Таблица 1

Показатели субхронической токсичности Аргонита	Группы						
	1-а	2-а	3-а	4-а	5-а		
	Срок введения, сут						
	1-4-е	1-8-е	9-12-е	13-16-е	17-20-е	21-24-е	25-29-е
При исследовании на белых мышах							
Суточная доза, мг/кг живой массы	5,0	7,5	11,25	16,8	25,2	37,8	56,7
Доза LD_{50}	0,1	0,15	0,225	0,34	0,51	0,76	1,0
Суммарная доза за 4 дня, мг/кг живой массы	20,0	30,0	45,0	67,2	100,8	136,0	226,8
Суммарная доза по периодам введения, мг/кг живой массы	-	50,0	125,0	192,0	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 LD_{50} , мг/кг живой массы	700						
K_d	24,15						
Смертность, %	0	0	0	0	0	0	0
При исследовании на белых крысах							
Суточная доза, мг/кг живой массы	4,0	6,0	9,0	13,5	20,25	30,38	45,56
Доза LD_{50}	0,1	0,15	0,225	0,34	0,51	0,76	1,0
Суммарная доза за 4 дня, мг/кг живой массы	16,0	24,0	36,0	54,0	81,0	121,5	184,2
Суммарная доза по периодам введения, мг/кг живой массы	-	40,0	78,0	130,0	211,0	332,5	671,0
Количество препарата, введенного за весь период, мг/кг живой массы	192	480	962	1560	2532	3990	8052
1,0 LD_{50} , мг/кг живой массы	500						
K_d	16,1						
Смертность, %	0	0	0	0	0	0	0

Таблица 2

Биохимические показатели крови белых крыс при кумулятивном оральном введении препарата Аргонит

Показатель	Контроль	Срок введения препарата							
		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 ± 0,80	67,7 ± 1,77	70,5 ± 0,83	70,2 ± 1,62	69,2 ± 0,93	70,6 ± 1,72
Альбумин, г/л	32,2 ± 0,83	35,4 ± 0,23	36,4 ± 3,1	33,3 ± 2,32	33,3 ± 1,92	33,2 ± 3,1	35,3 ± 2,83	36,2 ± 3,51	36,1 ± 2,85
Глобулин, г/л	36,3 ± 0,1	33,2 ± 0,2	36,5 ± 1,2	34,9 ± 1,28	34,2 ± 0,59	37,1 ± 1,33	34,9 ± 1,38	34,5 ± 1,29	34,5 ± 1,18
α									
β									
γ									
Глюкоза, мм/л	10,7 ± 0,78	10,56 ± 0,54	10,2 ± 0,1	9,96 ± 1,51	10,6 ± 0,78	11,8 ± 1,22	9,96 ± 1,42	11,6 ± 1,18	10,9 ± 1,28
Холестерин, мм/л	10,1 ± 0,26	10,5 ± 0,16	9,84 ± 0,47	9,68 ± 0,89	9,41 ± 0,84	9,72 ± 0,71	9,93 ± 0,59	9,84 ± 0,7	9,64 ± 0,53
Холестерин, мм/л	1,28 ± 0,11	1,33 ± 0,06	1,44 ± 0,12	1,52 ± 0,1	1,35 ± 0,18	1,42 ± 0,15	1,33 ± 0,04	1,4 ± 0,1	1,32 ± 0,09
Общая липаза, г/л	2,2 ± 0,12	2,35 ± 0,14	2,22 ± 0,11	2,48 ± 0,17	2,32 ± 0,30	2,28 ± 0,07	2,40 ± 0,09	2,23 ± 0,13	2,40 ± 0,17
Фосфор, мм/л	2,3 ± 0,04	2,35 ± 0,11	2,81 ± 0,14	2,59 ± 0,17	2,43 ± 0,17	2,81 ± 0,17	2,72 ± 0,19	2,8 ± 0,17	2,73 ± 0,18
Кальций, мм/л	2,38 ± 0,18	2,33 ± 0,14	2,32 ± 0,12	2,44 ± 0,17	2,42 ± 0,17	2,39 ± 0,09	2,48 ± 0,17	2,35 ± 0,12	2,42 ± 0,1
	96,9 ± 2,9	85,7 ± 1,65	68,7 ± 4,33	68,2 ± 2,72	71,6 ± 3,67	68,2 ± 2,73	70,7 ± 4,22	70,5 ± 2,63	71,31 ± 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 нарушению функции желудка и перистальтической активности кишечника. При изучении кумулятивных свойств суммарное введенное количество Аргонита 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 Аргонита (см. табл. 1).

Иммунобиохимические исследования сыворотки крови белых крыс при оральном введении препарата Аргонит 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 Аргонит для белых мышей и крыс показало отсутствие кумулятивного эффекта при его введении в течение 29 сут.

2. Отсутствие кумулятивного эффекта при оценке субхронической токсичности Аргонита для белых крыс подтверждает незначительным изменением иммунобиохимических показателей в сыворотке крови.

3. Отсутствие кумулятивного эффекта Аргонита открывает возможность для его доклинических исследований с целью определения доз и способов его применения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Мазановский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1986. - С. 342-343.
- Чернов Д.К. Лекарственные средства в ветеринарии. - М.: Колос, 1977. - С. 132-133.
- Шваля Н.Н., Шваля Н.А., Куренцов В.А. и др. Антиоксидантные свойства, фармако-токсикологические характеристики и сравнительная эффективность препарата Аргонит при желудочно-кишечных болезнях собак // Ветеринарный сетевой электронный научный журнал Кубанского ГАУ. - Краснодар: КубГАУ, 2011. - № 04 (68). - С. 526-538. - [Электронный ресурс]. - <http://ej.kubagro.ru/2011/04/pdf/46.pdf>
- Хайров Р.У., Давыдов И.Н., Герасимов В.В. и др. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. - М.: ФГУ НИЭСМП Росздравнадзора, 2005.
- Муромов А.И. Руководство по проведению клинических исследований новых лекарственных средств. - М.: Грей и К, 2002. - 212 с.
- Хайров Р.У. Руководство по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ. - М.: Медицина, 2005. - 432 с.
- Савина М.Ю. Эффективность препарата Аргонит при гастроэнтеритах, вызванных патогенными энтеробактериями, у новорожденных телок: автореф. дис. ... канд. вет. наук. - Новосибирск, 2004. - 21 с.
- Титов В.Н., Амеличкина В.А. Электрофорез белков сыворотки крови. - М., 1994.

Получена в редакцию 30.04.2014