

Клещевые инфекции в Беларуси: эпидемиология, клиника, профилактика [Электронный ресурс] / А. Н. Астапов. – Режим доступа : <https://www.bsmtu.by/page/6/4704/>. – Дата доступа : 05.08.2020. 3. Организм иксодовых клещей (*Acarina, Ixodidae*) как среда обитания биоразнообразия патогенных агентов / Н. П. Мишаева [и др.] // Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики паразитарных заболеваний; под ред. проф. В. Я. Бекиша. – Витебск: ВГМУ, 2014. – С.140–143. 4. Бычкова, Е. И. Иксодовые клещи (*Ixodidae*) в условиях Беларуси / Е. И. Бычкова, И. А. Федорова, М. М. Якович; Нац. акад. наук Беларуси, Науч.-практ. центр НАН Беларуси по биоресурсам. – Минск: Беларуская навука, 2015. – 191 с. 5. Диагностика инфекционных болезней сельскохозяйственных животных: вирусные заболевания : монография / А. А. Шевченко [и др.] ; Кубанский государственный аграрный университет им. И. Т. Трубилина, Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности, Витебская государственная академия ветеринарной медицины. – Краснодар : КубГАУ, 2018. – 484 с. 6. Инфицированность иксодовых клещей боррелиями, флавивирусами и риккетсиями в природных очагах Республики Беларусь / О. Р. Князева, Ю. В. Погоцкая, А. Г. Красько, Н. Н. Полещук // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии. – Минск, 2019. – Вып. 12. – С. 166-170.

## ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДИТИОСУЛЬФАТОАРГЕНТАТА НАТРИЯ В ПРИСУТСТВИИ ИОДИД-ИОНОВ

<sup>1</sup>КРАСОЧКО П.А., <sup>1</sup>ШИЕНОК М.А., <sup>2</sup>КУЗЬМИНСКИЙ И.И., <sup>2</sup>СТЕПАНОВА Е.А.

<sup>1</sup>УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», г. Витебск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им С.Н.Вышелесского», г. Минск, Республика Беларусь

Субстанция на основе комплексного соединения серебра дитиосульфатоаргентата натрия в присутствии иодид-ионов в опыте *in vitro* показала высокую активность в отношении бактерий и дрожжеподобных грибов, вызывающих эндометрит у коров и может быть рекомендован для конструирования антибактериальных лечебных средств. ЛД<sub>50</sub> разработанного препарата составило 15 500 мг/кг массы тела + *in vivo*. **Ключевые слова:** субстанция, токсичность, чувствительность, йод, серебро, дитиосульфатоаргентат натрия.

## STUDY OF THE TOXICOLOGICAL PROPERTIES OF SODIUM DITHIOSULFATOARGENATE IN THE PRESENCE OF IODIDE IONS

<sup>1</sup>KRASOCHKO P.A., <sup>1</sup>SHYIONAK M.A., <sup>2</sup>KUZMINSKY I.I., <sup>2</sup>STEPANOVA E.A.

<sup>1</sup>Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>RUE «Institute of Experimental Veterinary Medicine named S.N. Vyshelessky», Minsk, Republic of Belarus

A substance based on a complex compound of silver sodium dithiosulfate in the presence of iodide ions in an *in vitro* experiment showed high activity against bacteria and yeast-like fungi that cause endometritis in cows and can be recommended for the design of antibacterial therapeutic agents. LD<sub>50</sub> of the developed drug was 15,500 mg/kg body weight + *in vivo*. **Keywords:** substance, toxicity, sensitivity, iodine, silver, sodium dithiosulfate.

**Введение.** В настоящее время в мировой практике накопилось достаточно фактов и имеется множество научных публикаций о развитии резистентности микроорганизмов к различным химиотерапевтическим препаратам, вследствие чего эффективность их значительно снижается. При этом разработка более «сильных» и высокодозных препаратов не обеспечивает биоцидный и лечебный эффект на фоне повышенной токсичности и аллергенности.

Из микроэлементов серебро и йод обладают сильно выраженными антибактериальными, противовирусными и противогрибковыми свойствами. Серебросодержащие соединения не оказывают заметного токсического влияния на макроорганизм, в малых концентрациях серебро необходимо для полноценного функционирования органов и систем животного и человека. Соединения йода имеют широкий антимикробный спектр действия - они с одинаковой эффективностью подавляют грамположительные, грамотрицательные бактерии, грибковую микрофлору; не наблюдается появление

устойчивых к иоду штаммов микроорганизмов; а иодполимерные соединения не оказывают прижигающего, раздражающего и токсического действия ни на отдельные ткани и органы, ни на организм животных в целом даже в концентрациях, в десятки раз превышающих терапевтические. С учетом совместимости растворов иода с многочисленными соединениями и недостаточной изученности использования иода с ионами серебра возникла необходимость изучения его биоцидного и лечебного действия в комплексе с современными препаратами. Сконструированный состав субстанции на основе дитиосульфатоаргентата натрия в присутствии иодид-ионов обеспечивает стабильное антибактериальное действие (в разведениях  $10^1$ – $10^6$ ) в отношении всех тестируемых микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*). В связи с вышеизложенным, представляется вполне обоснованным и актуальным направлением исследований - оценка токсичности и ..... разработанной субстанции на основе комплексного соединения серебра в присутствии иодид-ионов.

**Материалы и методы исследований.** Изучение острой токсичности субстанции провели согласно «Методических указаний по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии» (Минск, 2007).

Для изучения острой токсичности в опыте использовали 70 клинически здоровых белых мышей обоего пола, массой 18-20 г. Животные содержались на стандартном рационе со свободным доступом к корму и воде.

Для определения острой токсичности при введении в желудок, препарат задавали на крахмальном клейстере внутривентриально натошак при помощи шприца с зондом однократно. Для чего было сформировано шесть опытных и одна контрольная группа по 10 белых мышей в каждой. Мышам 1 группы ввели препарат в дозе 5 000,0 мг/кг, 2 группы – 10 000,0 мг/кг, 3 группе – 15 000,0 мг/кг, 4 группе – 20 000,0 мг/кг, 5 группы – 25 000,0 мг/кг, 6 группы – 30 000,0 мг/кг, мышам контрольной группы вводили крахмальный клейстер в объеме, соответствующем объему вводимого препарата.

За животными вели постоянное клиническое наблюдение в течение 14 дней, при этом учитывали поведенческие реакции (возбуждение или угнетение), характер поедаемости корма, степень проявления реакции на внешние раздражители, клинический статус, время возникновения и характер проявления интоксикации, сроки наступления гибели животных. Павших животных подвергали патолого-анатомическим исследованиям.

Изучение чувствительности микрофлоры, вызывающей эндометрит у коров, к исследуемому препарату проводили на коллекционных и полевых штаммах микроорганизмов.

В качестве тест-культур были выбраны Штаммы КМИЭВ: *Proteus vulgaris* (КМИЭВ В153), *Staphylococcus aureus* (КМИЭВ В161), *Escherichia coli* (КМИЭВ В88), выращенные на МПА и *Candida albicans* (полевой штамм) выращенная на агаре Сабуру без антибиотиков.

Исследования провели согласно Методическим указаниям МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» и Методическим указаниям по определению чувствительности к антибиотикам возбудителей инфекционных болезней сельскохозяйственных животных утвержденных ГУВ Министерства сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь № 10-2-5/1112 от 17.12.2007.

Определение чувствительности исследуемых образцов проводили с использованием метода «колодцев» (метод диффузии в агар). В толще агара, содержащего суточную культуру микроорганизмов в дозе 200 млн. клеток/мл, стерильно делали лунки диаметром 6 мм. В лунки вносили исследуемые образцы и помещали в термостат при 37°C на 18-20 часов (агар Сабуру при температуре 20-25°C на 48 часов). Результаты оценивали по зоне задержки роста тест-культуры вокруг лунки.

На контрольные чашки Петри с агаром засеивали по 1 мл суспензий, содержавших по 200 млн. клеток культуры тест-штамма. Через 18-20 часа инкубирования при 37°C проводили учет роста.

Учет результатов – визуальная оценка наличия роста тест-штамма в опытных пробах в сопоставлении с ростом тест-штамма в положительном контроле (питательная среда с тест-штаммом без препарата).

**Результаты исследований.** В процессе проведения опыта получены следующие результаты: выявлено, что у мышей в 1 группе, получавших препарат в дозе 5 000,0 мг/кг, в течение всего срока наблюдения (14 дней) не было клинических признаков интоксикации. Клинико-функциональный статус у всех животных не имел отклонений от физиологического состояния, присущего мышам данной возрастной группы. В течение опытного периода гибели мышей в группе 1 не было. У животных 2-группы (доза 10 000,0 мг/кг) была отмечена гибель 1 особи на 1 сутки наблюдения. У животных 3-группы (доза 15 000,0 мг/кг) в течение первых суток, а также на 2-4 сутки наблюдалось снижение двигательной активности и реакции на внешние раздражители, после чего произошла нормализация выявленных нарушений, а через 16 часов и на 2-е сутки была отмечена гибель по 1 и 3 мыши в указанные сроки. У

животных 4-группы (доза 20 000,0 мг/кг) в течение первых суток, а также на 2-5 сутки наблюдалось снижение двигательной активности и реакции на внешние раздражители, после чего произошла нормализация выявленных нарушений, а через 12 часов и на 2-е сутки была отмечена гибель по 2 и 3 мыши в указанные сроки. У животных 5-группы (доза 25 000,0 мг/кг) в течение первых суток, а также на 2-6 сутки наблюдалось снижение двигательной активности и реакции на внешние раздражители, после чего произошла нормализация выявленных нарушений, а через 12 часов и на 2-е сутки была отмечена гибель по 4 и 2 мыши в указанные сроки. У животных 5-группы (доза 25 000,0 мг/кг) в течение первых 48-и часов наблюдалось снижение двигательной активности и реакции на внешние раздражители, а через 5, 18 и 24 часа, а также на 2 сутки после введения препарата была отмечена гибель по 3, 2, 3, 2 мыши в указанные сроки.

Животные контрольной группы оставались клинически здоровы.

Павших животных подвергали вскрытию, при этом установлено, что печень, почки, селезенка темно-вишневого цвета и кровенаполнены, катарально-геморрагические изменения в желудочно-кишечном тракте, содержимое в желудке и кишечнике отсутствовало. У выживших мышей при вскрытии патологоанатомических изменений внутренних органов отмечено не было.

При расчете параметров острой токсичности методом Г.Н. Першина установлено, что при пероральном введении препарата мышам, ЛД<sub>50</sub> составило 15 500 мг/кг массы тела. Таким образом, препарат относится к веществам малоопасным (IV класс) с LD50 более 5000 мг/кг, согласно ГОСТ 12.1.007-76.

Чувствительность испытанного образца препарата в опыте *in vitro* на разные тест-штаммы представлена в таблице.

**Таблица 1 - Сравнение чувствительности микрофлоры, вызывающей и эндометрит у коров, испытанного образца препарата на разных тест-штаммах (микробная нагрузка 200 млн. кл/мл)**

Тест-культура	Зона задержки роста, мм
Staphylococcus aureus	23
Escherichia coli	28
Proteus vulgaris	26
Candida albicans	12

Отрицательный контроль (питательная среда без тест-штамма, контроль стерильности питательной среды) везде был отрицательный. На контрольных чашках без препарата тест-штаммы дали сплошной газонный рост.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования исследуемого образца как потенциального препарата при лечении коров при эндометрите.

**Заключение.** Проведенными исследованиями установлено, что у разработанного препарата на основе натрия дитиосульфатоаргентата для лечения акушерско-гинекологических заболеваний коров ЛД<sub>50</sub> составило 15 500 мг/кг массы тела. Таким образом, препарат относится к веществам малоопасным (IV класс) с LD<sub>50</sub> более 5000 мг/кг, согласно ГОСТ 12.1.007-76. Исследуемый препарат в опыте *in vitro* показал высокую активность в отношении всех изучаемых микроорганизмов, вызывающих эндометрит у коров, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии и грибы.

**Литература.** 1. Влияние раствора серебра на выживаемость и морфологию популяций патогенных бактерий / И. Б. Павлова [и др.] // Вестник Российской академии сельскохозяйственных наук. – 2010. – № 5. – С. 63–66. 2. Евглевский Д.А. Валидация биоцидных и лечебных свойств соединений йода, ионов серебра и ДМСО / Д.А. Евглевский, А.Ю. Королева, Р.В. Евглевский // Вестник Курской ГСХА – 2018. - №6. – С.106. 3. Красочко, П. А. Антибактериальная активность комплексного соединения на основе серебра и йода / П. А. Красочко, М. А. Шиёнок, М. А. Понаськов // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»: научно-практический журнал / Витебская государственная академия ветеринарной медицины. – Витебск, 2020. – Т. 56, вып. 1. – С. 61–64. 4. Кузьминский, И.И. Определение острой токсичности и антимикробной активности препарата на основе натрия дитиосульфатоаргентата для лечения акушерско-гинекологических заболеваний коров. // И.И. Кузьминский, Е.А. Степанова, П.А. Красочко, М.А. Шиёнок // Проблемы репродуктивного здоровья животных и пути их решения: материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 95-летию кафедры акушерства, гинекологии и биотехнологии размножения животных и 45-летию ветеринарной и научно-практической деятельности профессора Р. Г. Кузьмича, Витебск, 2 – 4 ноября 2022 г. / УО ВГАВМ ; редкол. : Н. И. Гаевиченко (гл. ред.) [и др.]. – Витебск : ВГАВМ, 2022. С.45-48. 5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ», Москва 2005, ЗАО ИИА «Ремедиум», 398 с.