



037. Улучшение показателей яйценоскости и качества яйца при введении в рацион кур-несушек нетрадиционных кормовых источников.

6. Антипова, Л.В. Биомодификация малоценного перо - пухового сырья в получении препаратов аминокислот различной степени чистоты / Л.В.Антипова, Е.В.Сиволоцкая, С.В.Полянских // Хранение и переработка сельхозсырья. 2008. №1. С.59-61.
7. Бессарабов, Б.Ф. Инкубация сельскохозяйственной птицы. Справочник. – М.: МГАВМиБ им.К.И.Скрябина. Издательство «ЗооМедВет», 2001. 85.с.
8. Имангулов, Ш.А., Егоров, И.А., Околелова, Т.М., и др. Методика проведения научных и производственных исследований по кормлению сельскохозяйственной птицы. Москва: Сергиев Посад, 2004.
9. Надточий, А.Ю. Применение нетрадиционных кормовых добавок в птицеводстве Омской области. В: Национальная ассоциация ученых (НАУ), 2016, 1 (17), с. 155-156.
10. Чепрасова, О.В. Зоотехническая оценка использования сорго и нута в рационах сельскохозяйственной птицы (текст)/ О.В.Чепрасова, И.Ф.Горлов, Н.В.Короткова//Кормопроизводство. 2011. №3. С. 46-48.

УДК 615.777.98:579.61

<https://orcid.org/0000-0002-4641-4757>

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И БЕЗВРЕДНОСТИ СЕРЕБРОСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Красочко П.А

доктор ветеринарных наук
доктор биологических наук
профессор

e-mail: krasochko@mail.ru

orcid id: 0000-0002-4641-4757

Шиенок М.А.

Старший преподаватель
e-mail: mshienok@mail.ru

orcid id 0000-0002-2967-3845

Понаськов М.А.

магистр ветеринарных наук
e-mail: cool.m1hail@yandex.by

orcid id: 0000-0002-9947-7639

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», г. Витебск, Республика Беларусь

Abstract. The aim of our research was to study the harmless (toxicity) of a constructed substance based on sodium dithiosulfate (I) in the presence of iodide ions, protargol and silver nitrate in comparison with protargol and silver nitrate. To assess the harmless of silver-containing drugs on white rats, the drugs were administered once intramuscularly in a volume of 0.1 cm³ / head. The study of acute toxicity of sodium dithiosulfate (I) was carried out according to the "Guidelines for the toxicological assessment of chemicals and pharmacological preparations used in veterinary medicine" on clinically healthy white mice weighing 18-20 g. They were given a compound in the stomach on starch paste in a volume of 0.5 cm³ different doses of the compound - from 5,000,0 mg / kg to 30 000,0 mg/kg, starch paste was injected into mice of the control group. It has been established that the silver-containing compound dithiosulfatoargentate (I) sodium in the presence of iodide ions is



harmless and has no reactogenicity in relation to laboratory animals, its LD50 was 15,500 mg/kg of body weight, – the compound belongs to low-hazard substances (Class IV). Silver-containing preparations protargol, silver nitrate have reactogenicity at the injection site and at the same time are harmless to laboratory animals.

Keywords. Harmlessness, sodium dithiosulfate (I), rats, protargol, silver nitrate

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 иод обладают сильно выраженными антибактериальными, противовирусными и противогрибковыми свойствами.

Об антибактериальных свойствах серебра и его соединений было известно народной медицины. Так серебросодержащие препараты активно использовались в гуманной и ветеринарной медицины до изобретения антибиотиков в 40-ые годы XX века [П.А.Красочко и др., 2019, 2020, Е.М.Гордина и др., 2021).

Но широкое использование антибактериальных препаратов показало их ряд недостатков. Во-первых, появление и быстрое распространение антибиотико-резистентных штаммов микроорганизмов вызывает необходимость разработки новых антибиотиков. Во-вторых, антибиотики негативно влияют на макроорганизм в целом, вызывая дисбактериозы, снижают иммунный статус. В-третьих, антибиотики не действуют на вирусы.

Этот ряд недостатков стимулируют поиск новых препаратов, обладающих антибактериальными и противовирусными свойствами, но не вызывающие резистентность. В этом плане очень перспективным направлениям исследований являются серебросодержащие препараты. Также положительным эффектом серебросодержащих препаратов является очень большое различие в токсичности соединений серебра для низших форм жизни (одноклеточные, бактерии, вирусы и т.д.), и для высших организмов (животные, человек), достигающее 5-6 порядков (в 10⁵-10⁶ раз) [П.А.Красочко и др., Е. Н. Петрицкая и др., 2016; Д. Т. Реджепов и др., 2021; M. Herisse et al., 2017), так как концентрации соединений серебра, летальные для микроорганизмов, практически безвредны для животных.

Кроме этого, установлено, что ионы серебра губительно действуют более чем на 650 видов бактерий, а действие любого антибиотика ограничено 5-10 бактериями. Также ионы серебра биоцидно действуют на вирусы, патогенные грибы при сохранении жизнедеятельности полезных микроорганизмов – пробиотиков (эубиотиков), т.е. не развивается дисбактериоз, который является постоянным спутником при применении антибиотиков. Сравнительный анализ противомикробных свойств ионизированного серебра выявил, что его бактерицидный эффект в 1750 раз сильнее карбоновой кислоты (фенола) и в 3,5 раза сулемы и хлорной извести [Н.Н.Щкиль и др., 2011; Д.А.Евгелевский и др., 2015; П.А.Красочко и др., 2020).

Согласно литературным данным, чистое металлическое серебро инертно и не реагирует с тканями человека, животных или микроорганизмами до ионизации. Антибактериальные свойства соединений серебра определяются биологической активностью ионов серебра, образующихся при диссоциации соединений серебра в воде. Активность катионов серебра зависит от их биодоступности [Е.Н.Петрицкая и др., 2016).

После открытия в 1881 году немецким акушером, доктором медицины К. Креде противомикробного действия 1 % раствора азотнокислого серебра (AgNO₃) различные соли серебра стали активно применяться, вплоть до изобретения антибиотиков, как сильные антибактериальные средства [(А.Евгелевский и др., 2015). В конце XIX – начале XX века был разработан целый ряд субстанций и лекарственных препаратов на основе серебра: колларгол,



протаргол, альбаргил, эларгол, силаргель, аргосульфан и другие. Некоторые из них с успехом применяются и в настоящее время (А.Ю.Айдиев и др. . 2015).

Серебросодержащие соединения не оказывают заметного токсического влияния на макроорганизм, в малых концентрациях серебро необходимо для полноценного функционирования органов и систем животного и человека. Соединения иода 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 безвредности разработанной субстанции на основе комплексного соединения серебра в присутствии иодид-ионов.

Целью наших исследований явилось изучение безвредности (токсичности) сконструированной субстанции на основе дитиосульфатоаргентата (I) натрия в присутствии иодид-ионов, протаргола и нитрата серебра в сравнении с протарголом и нитратом серебра.

Материалы и методы исследований.

Исследования проводились на базе кафедр химии, эпизоотологии и инфекционных болезней УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины».

Для исследований использовали серебросодержащие препараты (дитиосульфатоаргентат (I) натрия в присутствии иодид-ионов, протаргол и нитрат серебра)

Для оценки безвредности серебросодержащих препаратов использовали 24 белых крыс с массой 160-170 г. Из опытных групп был 4 группы (3 опытных и 1 контрольная). Крысам первой опытной группы вводили однократно внутримышечно дитиосульфатоаргентат (I) натрия в присутствии иодид-ионов, второй – протаргол, третьей – нитрат серебра, контрольной – физиологический раствор в объеме по 0,1 см³/гол. За белыми крысами вели клиническое наблюдение в течение 10 сут. При этом особое внимание уделяли общему состоянию животных и местной реакции на месте введения препарата. По истечении срока наблюдения их умерщвляли согласно национальным и международным требованиям по биоэтике, производили патологоанатомическое вскрытие и осмотр места введения препаратов.

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 внутрижелудочно 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. По истечении срока наблюдения их умерщвляли согласно национальным и международным требованиям по биоэтике, производили патологоанатомическое вскрытие и осмотр места введения препаратов.

Павших животных подвергали патолого-анатомическим исследованиям.

Результаты исследований

Одним из важнейших показателей препаратов является безвредность. Результаты исследований на лабораторных животных представлены в таблице 1.

Таблица 1. Оценка безвредности и реактогенности серебросодержащих препаратов на белых крысах

Испытуемый препарат	Результаты наблюдения за животными (местная реакция)	Тканевая реакция в месте введения вакцины (вскрытие)
Дитиосульфатоаргентат (I) натрия в присутствии иодид-ионов	–	–
Протаргол	Припухлость в первые 2 дня после введения	–
Нитрат серебра	Припухлость в первые 5 дней после введения	Воспалительная реакция на месте введения
Контрольная	–	–

Примечание: «–» - отсутствие реакции

Как видно из данных таблицы, белые крысы после подкожного введения серебросодержащих препаратов в течение опыта оставались живыми и на месте введения препаратов при вскрытии, тканевая реакция не отмечена.

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, LD_{50} составило 15 500 мг/кг массы тела. Таким образом, препарат относится к веществам малоопасным (IV класс) с LD_{50} более 5000 мг/кг, согласно ГОСТ 12.1.007-76.

Проведенными исследованиями установлено, что у разработанного препарата на основе натрия дитиосульфатоаргентата для лечения акушерско-гинекологических заболеваний коров LD_{50} составило 15 500 мг/кг массы тела. Таким образом, препарат относится к веществам малоопасным (IV класс) с LD_{50} более 5000 мг/кг, согласно ГОСТ 12.1.007-76.

Выводы. По результатам проведенных опытов были сделаны следующие выводы:

1. Серебросодержащее соединение дитиосульфатоаргентат (I) натрия в присутствии иодид-ионов является безвредным и не обладает реактогенностью в отношении лабораторных животных;

2. Серебросодержащие препараты протаргол, нитрат серебра обладают реактогенностью на месте введения и в то же время являются безвредными для лабораторных животных.

3. LD_{50} Натрия дитиосульфатоаргентата составило 15 500 мг/кг массы тела – соединение относится к веществам малоопасным (IV класс) с LD_{50} более 5000 мг/кг, согласно ГОСТ 12.1.007-76.

Библиография:

1. Антимикробные свойства, фармакотоксикологические характеристики и терапевтическая эффективность препарата арговит при желудочно-кишечных болезнях телят / Н.Н. Шкиль [и др.] // Научный журнал КубГАУ. – 2011. – №68. – С.3–14.
2. Биомедицинское применение наночастиц серебра (обзор) / Д. Т. Реджепов [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 176-187. Поступила в редакцию 10.03.2021
3. Биотехнологические основы и этапы применения ионов серебра / А.Ю. Айдиев [и др.] // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2015. – №8. – С. 198–199.
4. Гордина, Е. М. Сравнительная оценка антибактериальной активности оксидов серебра с различным содержанием кислорода / Е. М. Гордина, С. А. Божкова, А. А. Ерузин // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 2 (128). – С. 23–28.
5. Евглевский, Д.А. Эффективность лечения коров, больных маститом с использованием коллоидных ионов серебра и антиоксидантов / Д.А. Евглевский, С.И. Соколовский, И.И. Смирнов // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2015. – №8. – С. 199–200.
6. 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 Почёта» государственная академия ветеринарной медицины»: научно-практический журнал. – Витебск, 2020. – Т.56, вып. 1. – С. 61–64.
7. 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». – 2020. – Т.56, вып. 1. – С. 61–64.

8. Красочко, П. А. Использование наночастиц серебра и меди при конструировании комплексных ветеринарных препаратов (аналитический обзор) / П. А. Красочко, М. А. Понаськов, Р. Б. Корочкин // Актуальные проблемы лечения и профилактики болезней молодняка: материалы Международной научно-практической конференции, г. Витебск, 2–4 ноября 2020 г. / УО ВГАВМ; ред. кол. : Н. И. Гавриченко (гл. ред.) [и др.]. – Витебск: ВГАВМ, 2020. – С. 63-69.

9. Петрицкая, Е. Н. Сравнительная характеристика антибактериального действия препаратов серебра и наносеребра *in vitro* / Е. Н. Петрицкая, Д. А. Рогаткин, Е. В. Русанова // Альманах клинической медицины. – 2016. – № 2. – С. 110–117.

10. Silver potentiates aminoglycoside toxicity by enhancing their uptake / M. Herisse [et al.] // Mol. Microbiol. – 2017. – V. 105. – P. 115–126.

УДК 57.085.23:612.017.1:615.076 (043.3)

<https://orcid.org/0000-0002-4641-4757>

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ЛИПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ *SACCHAROMYCES CEREVISI* ПУТЕМ ОЦЕНКИ ЭКСПРЕССИИ ПОВЕРХНОСТНЫХ МАРКЕРОВ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК КРОВИ

Красочко П.А.

доктор ветеринарных наук

доктор биологических наук

профессор

e-mail: krasochko@mail.ru

orcid id 0000-0002-4641-4757

²Гончаров А.Е.

кандидат медицинских наук,

доцент,

orcid id 0000-0002-4869-9864

²Дуж Е.В.

кандидат биологических наук

lenaduzh@gmail.com

orcid id 0000-0002-8172-9092

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», г. Витебск, Республика Беларусь

²ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь

Abstract. The purpose of this research is to evaluate the immunostimulating effect of lipopolysaccharide from *Saccharomyces cerevisi* by the expression of surface markers of immunocompetent cells. Bacterial lipopolysaccharides of the producer strain *Saccharomyces cerevisi* are obtained by thermal hydrolysis in a 1% sodium hydroxide solution at 100 °C. Isolation of mononuclear cells from peripheral blood and obtaining immature DCs. A sterile Ficoll-Pak gradient with a density of 1077 g/l was poured into 15 ml propylene tubes. Monocytes were isolated from the MPC fraction by the adhesion method. A suspension of mononuclear cells (3×10⁶/ml) in a nutrient medium was poured into 12-well plates. The cells were incubated in a CO₂ incubator for 45 minutes to ensure complete adhesion of monocytes. After that, the medium with unattached cells was removed