

ВПЛИВ РІЗНИХ ДОЗ ПРЕПАРАТУ БІОВІР НА ОРГАНІЗМ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН

В. І. Кушнір¹, здобувач

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних
препаратів та кормових добавок
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна

У статті висвітлені результати експериментального визначення ефективної дози біологічно активного засобу, виготовленого на основі пептидогліканів молочнокислих бактерій. За застосування препарату встановлені позитивні зміни гематологічних показників крові, зокрема у лабораторних тварин дослідних груп виявлено збільшення концентрації гемоглобіну, кількості лейкоцитів та еритроцитів, порівняно з тваринами контрольної групи. При визначенні концентрації загального білка та його фракцій в сироватці крові було встановлено зростання рівня загального білка, кількості альбумінів та концентрації γ -глобулінів у тварин усіх дослідних груп, що вказувало на активацію білоксинтезувальної функції печінки. Виражений фармакологічний ефект серед усіх дослідних груп виявили у тварин, які отримували препарат у дозі 12,5 мг/кг маси тіла.

Ключові слова: ЗАГАЛЬНИЙ БІЛОК, АЛЬБУМІН, ЕРИТРОЦИТИ, ЛЕЙКОЦИТИ, ГЕМОГЛОБІН, ЛАБОРАТОРНІ ЩУРИ, ПЕПТИДОГЛІКАН, ПРЕПАРАТ БІОВІР.

Упродовж останніх років фармацевтична промисловість України, у тому числі й ветеринарна, почала інтенсивно розвиватися. У зв'язку з цим, ринок ветеринарних препаратів представлений великою кількістю нових препаратів різноманітного походження та призначення. Проте, для успішного впровадження та використання новостворених препаратів у практиці ветеринарної медицини важливим є досягнення максимального фармакотерапевтичного ефекту. Крім того, лікарські засоби повинні бути нетоксичними, а спосіб їх введення в організм — якомога простішим. З огляду на це, всі новостворені препарати повинні проходити доклінічні випробування, які включають визначення гострої та хронічної токсичності, кумулятивних властивостей, встановлення побічної дії тощо [3, 4]. На сьогоднішній день новим та перспективним класом лікарських засобів є препарати природного походження. До таких відносять засоби, виготовлені на основі бактерійних клітинних стінок грампозитивних мікроорганізмів. Біологічно активні препарати здатні підвищувати загальну резистентність організму та проявляти імуностимулюючу дію на макроорганізм [1, 2]. Саме тому надзвичайно важливим етапом доклінічних досліджень препаратів природного походження є визначення ефективної дози досліджуваного препарату, тобто встановлення дози, яка викликає позитивний фармакологічний ефект.

Метою дослідження було вивчити вплив різних доз препарату Біовір на гематологічні показники, вміст загального білка та його фракцій у сироватці крові лабораторних тварин. Препарат розроблений науковцями НВП "Аріадна", м. Одеса і представляє собою унікальне поєднання пептидогліканів різних штамів молочнокислих бактерій.

Матеріали і методи. Дослідження проводили на білих безпородних щурах віком 2-3 місяці, масою тіла 160-180 г, які утримувались на стандартному раціоні віварію (з вільним доступом до води). За принципом аналогів було сформовано п'ять груп тварин, по 20 у

¹Науковий керівник — доктор ветеринарних наук, професор, членкор НААН І. Я. Коцюмбас

кожній. Тваринам I групи препарат вводили у дозі 5 мг/кг маси тіла, II групи — 10, III групи — 12,5, IV групи — 25 мг/кг. Тваринам контрольної групи задавали ізотонічний розчин натрію хлориду. Досліджуваний препарат вводили упродовж 14 діб, натще внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда для лабораторних тварин. Упродовж усього періоду експерименту за тваринами вели спостереження, враховуючи при цьому загальний стан, зміну маси тіла та апетиту, характер і ступінь активності [5].

З метою вивчення впливу різних доз препарату Біовір на організм лабораторних тварин на 7 та 14 доби введення препарату, а також після припинення застосування на 21 та 28 доби експерименту щурів, за умов легкого ефірного наркозу, декапітували і проводили відбір крові для досліджень. У крові визначали концентрацію гемоглобіну, кількість еритроцитів та лейкоцитів, концентрацію загального білка та його фракцій за загальноприйнятими методиками [6]. Отримані результати обробляли статистично із визначенням середніх величин, достовірного інтервалу при наявному рівні значимості $p < 0,05$ з урахуванням критерію Стьюдента [7].

Результати й обговорення. Упродовж усього періоду досліду загибелі дослідних тварин не реєстрували, щури були рухливі, активні, охоче поїдали корм, маса тіла дослідних тварин була на рівні величин контрольної групи. Шерсть у тварин була блискуча та гладка, явищ інтоксикації не спостерігали. Результати визначення гематологічних показників за введення різних доз препарату Біовір наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Гематологічні показники щурів під час застосування препарату Біовір ($M \pm m$, $n=5$)

Групи тварин	Гемоглобін г/л	Еритроцити т/л	Лейкоцити г/л
7 доба досліду			
Контрольна	96,8±2,12	6,12±0,10	9,9±0,37
I дослідна	97,4±2,62	6,16±0,19	10,08±0,29
II дослідна	97,6±3,78	6,21±0,24	10,40±0,44
III дослідна	98,2±2,27	6,36±0,28	10,79±0,45
IV дослідна	98,6±3,11	6,39±0,32	10,84±0,49
14 доба досліду			
Контрольна	96,4±1,79	6,09±0,19	9,52±0,44
I дослідна	98,2±1,91	6,19±0,24	10,4±0,47
II дослідна	101,1±2,35	6,28±0,32	11,00±0,60
III дослідна	106,02±2,61*	6,54±0,07*	11,3±0,62*
IV дослідна	107,3±3,24*	6,59±0,086*	11,7±0,74*

Примітка: у цій і наступних таблицях ступінь вірогідності до контролю: * - $p < 0,05$

Як видно з даних, наведених у таблиці 1, при визначенні гематологічних показників за введення препарату встановили тенденцію до збільшення концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів та лейкоцитів у тварин дослідних груп. Застосування препарату упродовж 7 діб у тварин I та II дослідних груп не спричинювало змін у гематологічних показниках. Лише у тварин III та IV дослідних груп, яким застосовували препарат у дозах, відповідно, 12,5 та 25 мг/кг маси тіла, відбувалося незначне збільшення гематологічних показників. Слід відмітити, що застосування препарату упродовж 14 діб у тварин III та IV дослідних груп спричиняло вірогідне збільшення концентрації гемоглобіну, відповідно, на 10,0 та 11,3% ($p < 0,05$). При підрахунку кількості еритроцитів у тварин цих груп встановлено їх збільшення, відповідно, на 7,4 та 8,2% ($p < 0,05$), а при визначенні загальної кількості лейкоцитів цей показник зростав, відповідно, на 18,7 та 22,9% ($p < 0,05$), порівняно до величин контрольної групи.

Наступним етапом досліджень було встановлення впливу препарату Біовір на організм щурів після припинення його застосування. Результати гематологічних досліджень

на 21 та 28 доби досліді наведено у таблиці 2.

Таблиця 2

Гематологічні показники щурів після припинення застосування препарату Біовір (M±m, n=5)

Групи тварин	Гемоглобін г/л	Еритроцити т/л	Лейкоцити г/л
21 доба досліді			
Контрольна	97,8±1,93	6,02±0,13	9,40±0,29
I дослідна	98,9±2,06	6,12±0,18	9,87±0,32
II дослідна	99,2±2,71	6,21±0,26	10,2±0,419
III дослідна	104,02±2,21*	6,37±0,052*	10,8±0,428*
IV дослідна	105,6±2,94*	6,39±0,079*	10,9±0,49*
28 доба досліді			
Контрольна	97,7±1,97	6,11±0,22	9,81±0,36
I дослідна	98,2±2,21	6,17±0,4	10,01±0,38
II дослідна	98,4±3,59	6,20±0,17	10,12±0,43
III дослідна	100,2±3,12	6,28±0,25	10,31±0,43
IV дослідна	101,4±3,27	6,29±0,18	10,35±0,36

Як видно з даних таблиці 2, після припинення застосування різних доз препарату концентрація гемоглобіну, кількість еритроцитів та лейкоцитів у тварин III та IV дослідних груп продовжувала залишатися на високому рівні, тоді як у I та II дослідних групах ці показники були на рівні з показниками тварин контрольної групи.

На 21 добу досліді рівень гемоглобіну, кількість лейкоцитів та еритроцитів у тварин III та IV дослідних групах залишався практично як на 14 добу застосування препарату. Зокрема, на 21 добу досліді рівень гемоглобіну був вищим, відповідно, на 6,4 та 8,0% ($p<0,05$), концентрація еритроцитів відповідно, на – 5,8 та 6,2% ($p<0,05$), а кількість лейкоцитів, відповідно, на 14,8 та 15,8% ($p<0,05$), порівняно з тваринами контрольної групи. На 28 добу експерименту у тварин дослідних тварин гематологічні показники дещо знижувались, проте залишались вищими, ніж у тварин контрольної групи.

Одним із важливим показників функціонального стану печінки є визначення вмісту загального білка та його фракцій. Результати визначення вмісту загального білка та його фракцій наведено у таблиці 3.

Таблиця 3

Загальний білок та його фракції в сироватці крові щурів під час застосування препарату Біовір (M±m, n=5)

Групи тварин	Білок загальний, г/л	Альбуміни, %	α -глобуліни, %	β -глобуліни, %	γ -глобуліни, %
7 доба досліді					
Контрольна	68,2±2,41	43,5±0,51	17,78±0,55	19,7±0,83	18,8±0,37
I дослідна	69,8±3,07	44,7±0,68	17,38±0,57	18,36±0,84	19,4±0,49
II дослідна	73,2±3,05	44,88±0,68	17,1±0,53	18,1±0,48	19,7±0,48
III дослідна	74,2±3,57	45,5±0,71	16,2±0,40	17,9±0,63	20,2±0,54
IV дослідна	74,8±3,36	45,9±0,97	15,9±0,64	17,6±0,85	20,4±0,75
14 доба досліді					
Контрольна	69,2±2,61	43,3±0,61	18,52±0,44	19,3±0,53	18,7±0,28
I дослідна	74,2±2,89	44,6±0,66	17,1±0,48	18,58±0,174	19,5±0,58
II дослідна	76,3±3,04	44,8±0,64	16,9±0,59	17,4±0,86	20,7±0,85
III дослідна	79,2±3,63*	45,8±0,90	16,5±0,69*	16,06±0,88*	21,4±1,02*
IV дослідна	80,2±2,26*	45,88±0,93	16,42±0,48*	15,9±0,94*	21,6±1,12*

Як видно з даних таблиці 3, у сироватці крові щурів, яким вводили препарат у різних дозах упродовж усього періоду експерименту встановлено зростання концентрації загального білка, альбумінів та γ -глобулінів.

Зокрема, на 7 добу введення препарату встановлено незначне підвищення вмісту

загального білка у тварин усіх дослідних груп. Проте, вже на 14 добу досліду рівень загального білка у тварин III та IV груп вірогідно зростав, відповідно, на 14,5 та 15,9 % ($p<0,05$), порівняно з величинами контрольної групи.

Застосування препарату упродовж 14 діб спричиняло збільшення кількості альбумінів у тварин дослідних груп. При визначенні кількості γ -глобулінів на 7 добу встановлена тенденція до збільшення цього показника в усіх дослідних групах, на 14 добу експерименту цей показник зростав, відповідно, на 14,4 та 15,5% ($p<0,05$), порівняно з тваринами контрольної групи.

Необхідно відмітити, що за цих умов відмічали зниження α - та β -глобулінів у тварин дослідних груп, що імовірно було пов'язано з перерозподілом білкових фракцій на користь γ -глобулінів.

Результати визначення загального білка та його фракцій у сироватці крові щурів на 21 та 28 доби, наведено в таблиці 4.

Таблиця 4

Визначення загального білка та його фракцій у сироватці крові щурів після припинення застосування препарату Біовір ($M\pm m, n=5$)

Групи тварин	Білок загальний г/л	Альбуміни, %	α -глобуліни, %	β -глобуліни, %	γ -глобуліни, %
21 доба досліду					
Контрольна	71,3 \pm 2,55	43,22 \pm 0,72	17,54 \pm 0,51	20,9 \pm 0,94	18,2 \pm 0,32
I дослідна	74,4 \pm 2,22	44,1 \pm 0,62	17,36 \pm 0,477	18,8 \pm 0,39	19,5 \pm 0,55
II дослідна	75,7 \pm 2,96	44,38 \pm 0,87	16,48 \pm 0,608	18,3 \pm 0,659	20,7 \pm 1,13
III дослідна	80,8 \pm 3,05*	44,9 \pm 0,96	16,1 \pm 0,34*	17,6 \pm 0,40*	21,2 \pm 1,27*
IV дослідна	81,4 \pm 1,65*	45,1 \pm 1,20	15,88 \pm 0,38*	17,5 \pm 0,58*	21,26 \pm 1,41**
28 доба досліду					
Контрольна	70,2 \pm 2,78	43,8 \pm 0,61	18,5 \pm 0,268	19,78 \pm 0,70	17,8 \pm 0,35
I дослідна	72,1 \pm 2,85	44,3 \pm 0,79	18,4 \pm 0,57	18,9 \pm 0,51	18,2 \pm 0,42
II дослідна	73,7 \pm 3,24	44,6 \pm 0,709	17,86 \pm 0,59	18,5 \pm 0,57	18,8 \pm 0,45
III дослідна	74,2 \pm 2,69	45,1 \pm 0,61	17,4 \pm 0,49	17,58 \pm 0,67	19,7 \pm 0,85
IV дослідна	74,5 \pm 2,18	45,3 \pm 0,88	17,2 \pm 0,56	17,48 \pm 0,92	19,8 \pm 0,838

Примітка: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$

Як видно з даних таблиці 4, після припинення введення препарату на 21 добу експерименту концентрація загального білка, альбумінів та γ -глобулінів у тварин усіх дослідних груп була вища, порівняно з величинами контрольної групи. Більш виражений вплив на організм щурів спостерігали на 21 добу експерименту в тварин III та IV дослідних груп, де концентрація загального білка була практично на одному рівні з величинами 14-добового застосування препарату. Концентрація загального білка на 21 добу, у тварин III та IV дослідних груп була вірогідно вищою, і становила, відповідно, 80,8 \pm 3,05 та 81,4 \pm 1,65 г/л.

У період відновлення рівень γ -глобулінів у тварин III та IV дослідних груп на 21 добу був найвищим за увесь час експерименту і становив, відповідно, 16,5 ($p<0,05$) та 17,03% ($p<0,01$) порівняно з величинами тварин контрольної групи. На 28 добу експерименту у тварин дослідних груп концентрація загального білка та його фракцій в сироватці крові дещо знижувалась, проте залишалася вищою, порівняно з тваринами контрольної групи.

ВИСНОВКИ

1. Застосування препарату Біовір у дозі 12,5 та 25 мг/кг маси тіла позитивно впливало на гематологічні показники білих щурів, що ймовірно створювало передумови для більш інтенсивного перебігу окисно-відновлюваних і обмінних процесів.

2. Збільшення концентрації загального білка, альбумінів та підвищення рівня γ -глобулінів у сироватці крові щурів, які отримували препарат у дозі 12,5 та 25 мг/кг маси тіла, вказувало на активацію білоксинтезувальної функції печінки.

Перспективи подальших досліджень Проведення досліджень із вивчення кумулятивних властивостей препарату на основі пептидогліканів молочнокислих бактерій.

THE INFLUENCE OF DIFFERENT DOSES OF BIOVIR ON LABORATORY ANIMALS

V. I. Kushnir

State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives
11, Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine

S U M M A R Y

The article presents the results of experimental determination of an effective dose of a biologically active product, that was made of peptidoglycans lactic acid bacteria. During the introduction of the drug was set the positive changes in hematological blood parameters, particularly in laboratory animals found an increase in concentration of hemoglobin, amount of leukocytes and erythrocytes in comparison to the animals of the control group. By the determination the concentration of total protein and their fractions in blood serum was set an increase the level of total protein, an amount of albumin and concentration of γ -globulin in animals of the all experimental groups, that indicate on activation of protein synthesis function of liver. Expressed pharmacological effect among all research groups found out in animals that get drug in the dose of 12.5 mg/kg of body weight.

Keywords: TOTAL PROTEIN, ALBUMIN, RED BLOOD CELLS, WHITE BLOOD CELLS, HAEMOGLOBIN, LABORATORY RATS, PEPTIDOGLYCAN, BIOVIR.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ ПРЕПАРАТА БИОВИР НА ОРГАНИЗМ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

В. И. Кушнир

Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных
препаратов и кормовых добавок
ул. Донецкая, 11, г. Львов, 79019, Украина

А Н Н О Т А Ц И Я

В статье освещены результаты экспериментального определения эффективной дозы биологически активного средства, изготовленного на основе пептидогликана молочнокислых бактерий. За применение препарата установлено положительные изменения гематологических показателей крови, в частности у лабораторных животных исследовательских групп выявлено увеличение концентрации гемоглобина, количества лейкоцитов и эритроцитов по сравнению с животными контрольной группы. При определении концентрации общего белка и его фракций в сыворотке крови было установлено повышение уровня общего белка, количества альбуминов и концентрации γ -глобулинов у животных всех исследовательских групп, что указывало на активацию белоксинтезующей функции печени и повышение резистентности организма лабораторных животных. Выраженный фармакологический эффект всех исследовательских групп обнаружили у

животных, получавших препарат в дозе 12,5 мг/кг массы тела.

Ключевые слова: ОБЩИЙ БЕЛОК, АЛЬБУМИН, ЭРИТРОЦИТЫ, ЛЕЙКОЦИТЫ, ГЕМОГЛОБИН, ЛАБОРАТОРНЫЕ КРЫСЫ, ПЕПТИДОГЛИКАН, ПРЕПАРАТ БИОВИР.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Dziarski R.* Staphylococcus aureus peptidoglycan is a toll-like receptor 2 activator: a reevaluation / R. Dziarski, D. Gupta // *Infect. and Immun.* — 2005. — Vol. 73. — P. 5212–5216.

2. *Kim H. J.* Lipoteichoic acid and muramyl dipeptide synergistically induce maturation of human dendritic cells and concurrent expression of proinflammatory cytokines / H. J. Kim, Jae Seung Yang, Sang Su Woo et al. // *J. Leukoc. Biol.* — 2007. — Vol. 81. — P. 983–989.

3. Доклінічні досліджень ветеринарних лікарських засобів / І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, І. П. Патерега та ін.; За ред. І. Я. Коцюмбаса. — Львів: Тріада плюс, 2006. — 360 с.

4. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: Методичні рекомендації / М. В. Косенко, О. Г. Малик, І. Я. Коцюмбас та ін. — К., 1997 — 34с.

5. Вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів: Наказ МОЗ України від 14.12.2009 № 944 — Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z0053-10>.

6. Биохимические методы исследования в клинике / под ред. А. А. Покровского. — 1969. — М.: Медицина. — 651 с.

7. Практикум з основ наукових досліджень у тваринництві / В. К. Кононенко, І. І. Ібатулін, В. С. Патров та інші — К., 2000. — 96 с.

Рецензент — В. О. Величко, д. вет. н., ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок.