

УДК 619:616

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОЛЕЙКОЗНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО СЕРЕБРОСОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА НА МОДЕЛИ ВИРУСНОГО ЛЕЙКОЗА КРС

¹Плотников Е.В., ²Плотников В.М.

¹*Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск,
e-mail: plotnikov.e@mail.ru;*

²*ООО «Политек», Томск*

Вирусный лейкоз крупного рогатого скота является одним из самых распространённых и тяжелых патологий, приводящих к серьезному экономическому ущербу в отрасли. Основным способом борьбы с лейкозом остается выбраковка стада и проведение профилактических мероприятий по предотвращению заражения. В тоже время вирусный лейкоз может рассматриваться как удобная модель для поиска новых химиотерапевтических средств. В данной работе проведено изучение противолейкозного действия *in vivo* серебросодержащего препарата Сильверол®, обладающего антибактериальным эффектом. Исследования проведены на КРС черно-пестрой породы. Опытная группа отбиралась с учетом гематологически и серологически подтвержденного диагноза лейкоза КРС. Препарат применялся в виде водного раствора в условиях однократного и курсового внутривенного введения. Курсовое применение препарата привело к нормализации гематологических показателей у подопытных животных с вирусным лейкозом КРС. Гематологический контроль через 3 месяца после курса введений препарата показал сохранение достигнутых нормальных значений, подтверждая стабильную клинико-гематологическую ремиссию. В работе показана перспективность применения препарата при вирусном лейкозе КРС. Показано, что использование вирусного лейкоза, как экспериментальной модели является перспективным подходом для оценки комплексного действия противолейкозных препаратов *in vivo*.

Ключевые слова: вирусный лейкоз КРС, Сильверол, черно-пестрая порода, противолейкозное действие

INVESTIGATION OF SILVER-BASED DRUG ANTILEUCAEMIC ACTION ON THE MODEL OF VIRAL BOVINE LEUKEMIA

¹Plotnikov E.V., ²Plotnikov V.M.

¹*Tomsk Polytechnic University, Tomsk, e-mail: plotnikov.e@mail.ru;*

²*Politech ltd., Tomsk*

Bovine leukemia is one of the most common and severe diseases of cattle, leading to serious economic losses in the farm industry. Until now, the main way to fight against leukemia is culling the herd and carrying out prophylactic measures to prevent infection. It requires investment and takes time, but not necessary effective. At the same time, viral leukemia can be considered as a model for the search and test of new chemotherapeutic agents, which is an urgent task. In this work, new silver-based drug Silverol® with bactericidal properties was investigated. Investigations were carried out on cattle of black-motley breed. Experimental group was selected based on haematologically and serologically confirmed diagnosis of bovine leukosis. Drug was administrated by intravenous injection. Course application resulted in normalization of hematologic parameters in experimental animals, without causing toxic side effects on animals. This work shows the perspective of using the drug for malignant diseases of the blood of animals and practical importance of the continuation of work, including the study of the direct antiviral effect. It is shown that the use of viral leukemia as an experimental model is a promising approach for the evaluation of complex action anti-leukemic drugs *in vivo*.

Keywords: bovine leukemia, Silverol, black-motley breed, antileukosis effect, leukocytosis

В настоящее время вопросам экологической и продовольственной безопасности уделяется большое значение, остро стоит проблема инфекционных и злокачественных заболеваний в животноводстве [4,7]. Необходимо особо отметить проблему вирусного лейкоза крупного рогатого скота [1]. Вирусный лейкоз в России является основной заразной болезнью КРС, достигая доли в 41,7% от всех нозологий [3]. Лейкоз КРС характеризуется неопластической пролиферацией кроветворных клеток с появлением в крови малодифференцированных клеток лимфоидного или миелоидного ряда, наблюдается диффузная инфильтрация органов этими клетками и опухолевый рост. Несмотря на внедрение

в практику усовершенствованных «Правил по профилактике и борьбе с лейкозом», процент инфицированности животных вирусом в разных регионах РФ достигает половины поголовья, при этом гематологические проявления лейкоза наблюдается в 10–15% [3]. Лейкоз КРС наносит тяжелый ущерб животноводству вследствие выбраковки и утилизации больших животных, снижения продуктивности молочного стада, ограничения срока хозяйственного использования и т.п. [10, 8]. В настоящее время основным средством борьбы с лейкозом является выбраковка стада [9]. Омоложение оздоравливаемого стада за счет выведения из товарного производства половозрелых коров и замены их нетелями, так-

же снижает валовое производство молока. Отсутствие средств терапии и профилактики, определяют актуальность фундаментальных и прикладных исследований по данной проблеме [6]. Вместе с тем, вирусный лейкоз КРС можно рассматривать как оригинальную модель лимфопролиферативных заболеваний и разработки средств их лечения. В данной работе модель вирусного лейкоза КРС использована для оценки эффективности нового препарата «Сильверол» [5, 2]. Ранее была показана высокая антибактериальная активность данного препарата. Целью данной работы является изучение противолейкозной активности серебросодержащего препарата Сильверол в опытах *in vivo* на КРС с вирусным лейкозом.

Материалы и методы исследования

Препарат «Сильверол» разработан в соответствии с инновационной программой «Разработка технологии оздоровления сельскохозяйственных животных и птиц при инфекционных и опухолевых заболеваниях на основе металлопрепаратов новой генерации и доведение ее до стадии практического использования». Препарат представляет собой серебросодержащую фармацевтическую композицию на основе фармакопейных средств разрешенных к применению в Российской Федерации. Препарат использовался в виде 0,5% и 1% прозрачного водного раствора для инъекций (ОАО «ФИБР-Мед», ООО «Политек»). Проведение клинического тестирования препарата Сильверол разрешено Минсельхозом РФ и Россельхознадзором.

Эксперименты проведены на КРС с подтвержденным гематологическим диагнозом вирусного лейкоза (коровы черно-пестрой породы, возраст

2–6 лет, масса 450–670 кг, стандартный рацион) и РИД-положительной реакцией, разделенных в соответствии с задачами тестирования на две опытные группы (по 15–20 голов в каждой). Контролем служила группа здоровых КРС (15 голов).

Препарат вводился внутривенно в яремную вену однократно (1 группа) в дозе 1 мг/кг и трехкратно (2 группа) в дозе 1 мг/кг в виде курса с интервалом в 72 часа. Выбор экспериментальной дозы проведен с учетом данных по определению острой токсичности препарата на лабораторных животных. Характеристики острой токсичности определяли на неимбредных белых мышках при внутрибрюшинном введении 1% водного раствора препарата. Установлены следующие токсикологические параметры стандартным методом пробит-анализа, $LD_{50}=112$ мг/кг, $LD_{16}=94$ мг/кг, $LD_{84}=129$ мг/кг. В соответствии с этими данными, для тестирования выбрана токсикологически безопасная вышеуказанная доза в 1 мг/кг.

Испытания препарата на модели вирусного лейкоза КРС проводились при обязательном гематологическом контроле перед началом экспериментальной терапии, после завершения курса введений и, дополнительно, через 90 дней после введения. Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Однократная инъекция экспериментальной дозы препарата 1 мг/кг, приводило к снижению количества лейкоцитов (до 14,8 тыс/мкл) и абсолютного числа лимфоцитов (до 12,4 тыс/мкл). Исходные показатели лейкоцитов в среднем составляли $21,6 \pm 2,4$ тыс/мкл, лимфоцитов – $18,2 \pm 1,9$ тыс/мкл. Отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие токсических эффектов у всех подопытных животных.

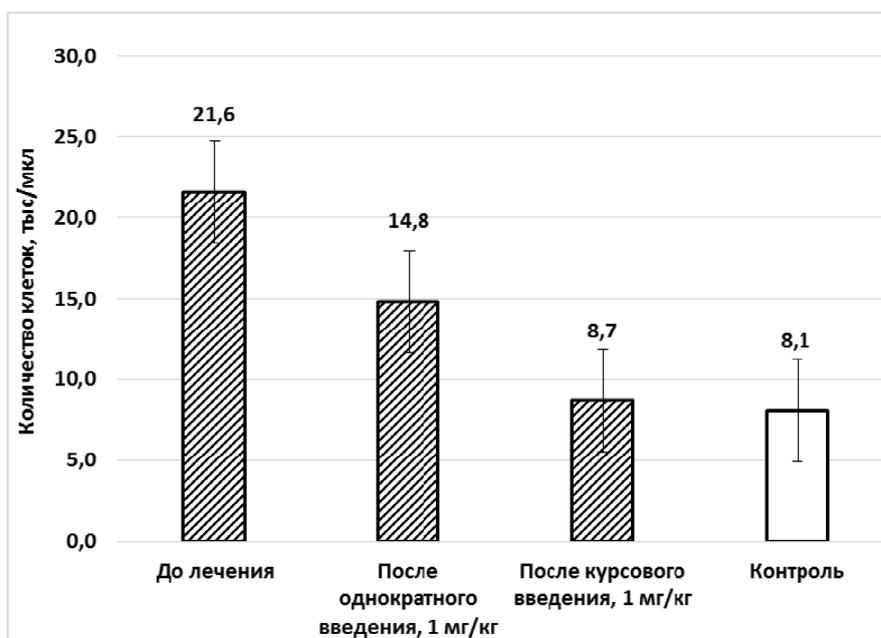


Рис. 1. Влияние внутривенных инъекций препарата «Сильверол» на общее количество лейкоцитов у животных с лейкозом

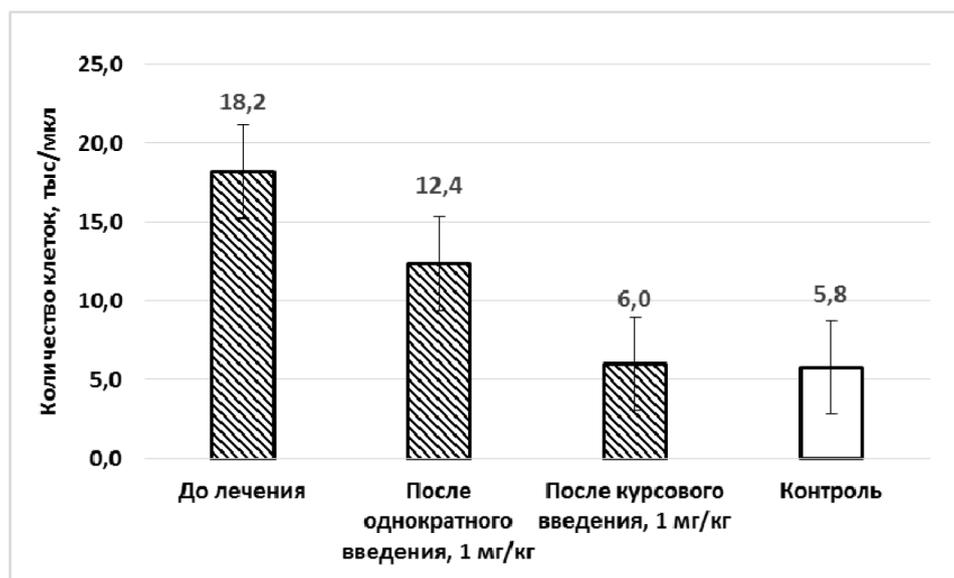


Рис. 2. Влияние внутривенных инъекций препарата «Сильверол» на абсолютное количество лимфоцитов у животных с лейкозом

Курсовое трехкратное введение препарата в дозе 1 мг/кг сопровождалась более выраженным воздействием на уровень гематологических показателей со снижением количества лейкоцитов (до $8,7 \pm 0,8$ тыс/мкл), абсолютного числа лимфоцитов (до $6,0 \pm 0,7$ тыс/мкл) и отсутствием незрелых лимфоидных клеток. Показатели существенно не отличались от таковых в группе контрольных животных, общее количество лейкоцитов у которых составляло $8,1 \pm 0,9$ тыс/мкл, абсолютное количество лимфоцитов $5,8 \pm 0,6$ тыс/мкл. Результаты эксперимента показаны на рис. 1, 2.

После применения препарата не выявлено побочного токсического эффекта на организм животных, в т.ч. воспалительных реакций, повышения температуры, снижения аппетита. Контроль динамики лейкоцитов через 3 месяца после курса введений препарата и их анализ показали сохранение их нормальных значений, подтверждая стабильную клинико-гематологическую ремиссию. Анализ полученных данных, показал наличие положительной динамики влияния препарата с нормализацией картины крови у подопытных животных.

Заключение

Эксперимент *in vivo* на модели вирусного лейкоза КРС показал, что изученный препарат обладает противолейкозной активностью, не оказывая при этом существенного токсического влияния на организм. Важно подчеркнуть, что работа в этом направлении представляет интерес с точки зрения, как ветеринарии, так и медицинской онкоге-

матологии, позволяя рассматривать лейкоз КРС как перспективную модель для изучения эффективности препаратов и создания новых схем химиотерапии злокачественной патологии крови. Целесообразно продолжить исследование клеточных и молекулярных механизмов действия препарата.

Список литературы

1. Апалькин В.А., Гулюкин М.И., Петров Н.И. Лейкоз крупнорогатого скота. – СПб.: Петролазер, 2005. – 106 с.
2. Бадулин Н.А. Разработка и производство инновационного ветеринарного препарата на основе координационных соединений металлов // Сборник трудов Российско-Индийского круглого стола, 16–18 октября 2012, Дели, Индия.
3. Боровой В. Проблемы профилактики и ликвидации лейкоза крупного рогатого скота на территории РФ // *Farm animals*. – 2015. – №1. – С. 30–37.
4. Панин А.Н., Мельников В.А. Проблема обеспечения продовольственной безопасности Российской Федерации и безопасности продовольствия // *Ветеринария*. – 2011. – №1. – С. 12–15.
5. Плотников В.М. Сильверол: инновационный препарат противoinфекционного и онкогематологического спектра // *ВетФарма*. – 2011. – №1. – С. 43–44.
6. Плотников В.М., Костеша Н.Я. Поиск путей повышения эффективности терапии злокачественных опухолей и вирусного лейкоза КРС // Сборник трудов Томского сельскохозяйственного института НГАУ. – Томск, 2002. В.5. – С. 246–247.
7. Розовенко М.В., Иванов А.А. Унификация нормативно-правовой базы, как фактор продовольственной безопасности России и стран СНГ // *Ветеринарный врач*. – 2010. – №1. – С. 3–6.
8. Татарчук А.Т., Донник И.М., Красноперов В.А. Уральская система оздоровительных противолейкозных мероприятий. Научно-практические рекомендации. – Екатеринбург: Екатеринбург, 1996. – 52 с.
9. Maresca CC, Dettori A, Felici A, Iscaro CF. Enzootic bovine leukosis: Report of eradication and surveillance measures in Italy over an 8-year period (2005–2012) // *Preventive Veterinary Medicine*. 2015. 119: 222–226.
10. Otta SL, Johnson R, Wells SJ. Association between bovine-leukosis virus seroprevalence and herd-level productivity on US dairy farms // *Preventive Veterinary Medicine*. – 2003. 61: 249–262.