

ОЦЕНКА МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У БЕРЕМЕННЫХ МЫШЕЙ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИЕМЕ КОММЕРЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НАНОСЕРЕБРА

М.Н. Гапон¹, Е.А. Иванова¹, Т.И. Твердохлебова^{1,2}, А.В. Кантария³, З.Т. Тагиров²,
И.А. Логинов², Э.А. Гапон^{1,2}

¹ ФБУН Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

³ ГБУ РО «Патологоанатомическое бюро», г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. Целью работы являлось определение безопасности перорального использования коммерческих препаратов коллоидного наносеребра в период беременности путем изучения некоторых медико-биологических параметров: состояния микробиоты и местной неспецифической резистентности толстой кишки; течения и исхода беременности; морфологии жизненно важных органов — почек, печени, мозга у мышей, принимавших эти препараты, и у их потомства. В работе использованы микробиологические, биохимические, гистологические методы исследования. Эмпирически выбранные коммерческие препараты коллоидного наносеребра («Аджента», «Витаргол») и рекомендованные для внутреннего применения людям были использованы в эксперименте *in vivo* путем 30-дневного выпаивания беременных мышей в терапевтической дозе. В результате отмечено восстановление баланса в микробиоме толстой кишки животных за счет снижения численности возбудителей: энтеробактерий, стафилококков и кандид. В копрофильтратах обеих групп мышей, принимавших как «Адженту», так и «Витаргол», состояние местной неспецифической резистентности свидетельствовало о несостоятельности местной антирадикальной защиты. Если после терапии «Аджентой» отмечался дисбаланс в работе антиоксидантных ферментов, когда активность супероксиддисмутазы в 1,5 раза превышала контрольный уровень, а активность каталазы в 2 раза была ниже его, способствуя увеличению содержания продукта пероксидации — малонового диальдегида в 2,6 раза, то после терапии «Витарголом» активности супероксиддисмутазы и каталазы составляли всего лишь 43% и 25%, а количество малонового диальдегида достигало максимально высокого уровня — 431%. Микроскопическое исследование всех биоптатов органов экспериментальных мышей из групп, принимавших коммерческие препараты коллоидного наносеребра «Аджента» и «Витаргол», каких-либо принципиальных различий не обнаружило. При этом у всех животных присутствуют морфологические изменения в тканях: зернистая дистрофия гепатоцитов, нефроцитов проксимальных и дистальных канальцев, в препаратах печени перинуклеарно имеется просветление цитоплазмы в отдельных группах печеночных клеток. Во всех препаратах мозга — умеренно выраженный периваскулярно-перичеселлюлярный отек, полнокровие сосудов, дистрофия нейронов. Однако при гистологическом исследовании печени молодых, выросшей на грудном молоке самок, также принимавших в терапевтических дозах «Витаргол», каких-либо отрицатель-

Адрес для переписки:

Гапон Марина Николаевна
344010, Россия, г. Ростов-на-Дону, Газетный пер., 119,
Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии.
Тел.: 8 909 436-41-17.
E-mail: marina.gapon@mail.ru

Contacts:

Marina N. Gapon
344010, Russian Federation, Rostov-on-Don, Gazetny per., 119,
Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology.
Phone: +7 909 436-41-17.
E-mail: marina.gapon@mail.ru

Для цитирования:

Гапон М.Н., Иванова Е.А., Твердохлебова Т.И., Кантария А.В.,
Тагиров З.Т., Логинов И.А., Гапон Э.А. Оценка медико-биологических
параметров у беременных мышей при пероральном приеме
коммерческих препаратов наносеребра // Инфекция и иммунитет.
2025. Т. 15, № 1. С. 37–45. doi: 10.15789/2220-7619-BPA-17676

Citation:

Gapon M.N., Ivanova E.A., Tverdokhlebova T.I., Kantaria A.V., Tagirov Z.T.,
Loginov I.A., Gapon E.A. Biomedical parameters assessed in pregnant
mice receiving oral commercial nanosilver preparations // Russian Journal
of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 1,
pp. 37–45. doi: 10.15789/2220-7619-BPA-17676

ных изменений обнаружено не было. Несмотря на то что процессы вынашивания беременности и деторождения у мышей протекали нормально, результаты исследования свидетельствуют о недостаточной безопасности выбранных препаратов для перорального использования при беременности.

Ключевые слова: коллоидное наносеребро, микробиота толстой кишки мышей, копрофильраты, местная неспецифическая резистентность, беременность, морфологические изменения тканей.

BIOMEDICAL PARAMETERS ASSESSED IN PREGNANT MICE RECEIVING ORAL COMMERCIAL NANOSILVER PREPARATIONS

Gapon M.N.^a, Ivanova E.A.^a, Tverdokhlebova T.I.^{a,b}, Kantaria A.V.^c, Tagirov Z.T.^b, Loginov I.A.^b, Gapon E.A.^{a,b}

^a Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russian Federation

^b Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

^c Pathoanatomical Bureau, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. The aim of the work was to determine the safety of oral commercial colloidal nanosilver preparations during mouse pregnancy by assessing microbiota and local colonic nonspecific resistance; pregnancy course and outcome; morphology of vital organs — kidneys, liver, brain in pregnant mice and paired offspring. Microbiological, biochemical, and histological research methods were used in the work. Empirically selected commercial colloidal nanosilver preparations (“Ajenta”, “Vitargol”) recommended for internal use in humans at a therapeutic dose were used in an *in vivo* experiment by 30-day watering of pregnant mice. As a result, the large intestine microbiome balance was restored due to decreased in number of pathogens: enterobacteria, *Staphylococcus* and *Candida*. In the coprofiltrates of both groups of mice receiving both “Ajenta” and “Vitargol”, the state of local nonspecific resistance showed impaired local antiradical protection. If after “Ajenta” therapy there was an imbalance in antioxidant enzyme system, when the activity of superoxide dismutase was 1.5 times higher than control level, and catalase activity was 2 times lower contributing to higher level of peroxidation product — malondialdehyde by 2.6 times, then after “Vitargol” therapy activity of superoxide dismutase and catalase was only 43% and 25%, and the amount of malondialdehyde peaked reaching 431%. Microscopic examination of all organ biopsies from mice receiving commercial colloidal nanosilver preparations “Ajenta” and “Vitargol” revealed no fundamental differences. At the same time, morphological changes in tissues were found in all animals: granular dystrophy of hepatocytes, nephrocytes of the proximal and distal tubules, perinuclearly in liver preparations there is a cytoplasm enlightenment in some liver cell types. In all brain samples, there is moderate perivascular-pericellular edema, vascular fullness, neuron dystrophy. However, breast-fed mouse pup liver histological examination from paired female mice after oral Vitargol intake revealed no negative changes. Despite the fact that the processes of gestation and childbirth in mice proceeded normally, the results of the study indicate insufficient safety of the selected drugs for oral use during pregnancy.

Key words: colloidal nanosilver, mouse colon microbiota, coprofiltrates, local nonspecific resistance, pregnancy, morphological changes in tissues.

Введение

Проблема борьбы с антибиотикоустойчивыми штаммами возбудителей инфекционных заболеваний продолжает оставаться актуальной для медицины [1, 5]. Среди новейших разработок современных ученых на первое место выходит направление нанотехнологии, занимающееся синтезом наночастиц, имеющих размер менее 100 нм, что позволяет им проникать через микроскопические поры и уничтожать бактерии [9, 12, 16, 17]. В настоящее время использование препаратов наносеребра считается очень перспективным в связи с отсутствием устойчивых к нему форм микробов, грибов и вирусов [22]. Поэтому широко рассматривается возможность терапевтического применения наночастиц серебра [7]. Большинство препаратов коллоидного наносеребра используют в медицине и в косметологии путем наружного применения [19]. Значительно реже нанокolloид серебра используется перорально для лечения инфекций желудочно-ки-

шечного тракта [11]. При создании таких препаратов прежде всего учитывается их безопасность, однако исследования, проведенные в последнее десятилетие, показывают различные результаты [2]. Так в работе Shahare B. (2013) установлено, что при пероральном воздействии наносеребра на слизистую тонкой кишки мышей уничтожаются микроворсинки энтероцитов, что способствует уменьшению площади всасывания питательных веществ и приводит к потере массы животных [25]. При вдыхании наносеребра крысами отмечено его распределение по всему организму и отложение в низких концентрациях в сердце, почках, селезенке, печени, мозге [26]. В исследованиях Gromadszka-Ostrowska J. с соавт. выявлено, что накопление наносеребра влияет на функционирование репродуктивной системы, проявляя цитотоксический эффект, повреждая клетки свободными радикалами [22, 24]. Однако при контакте клеток с наночастицами более 500 нм инициируется иммунный ответ в виде фагоцитоза/пиноцитоза, поэтому для

антибактериальных целей обычно используют наносеребро диаметром 50 нм [27]. Установлено, что антибактериальные свойства серебра обусловлены контактом ионов с органическими жидкостями, а наибольшая их реактогенность наступает при взаимодействии с соединениями серы с образованием ионов серебра, которые проникают в бактериальные клетки и приводят к их гибели [18, 23]. Наносеребро имеет доказанную эффективность, тем не менее основные проблемы его использования связаны с токсичностью, представляющей высокий риск для здоровья человека и зависящей от формы, количества и размера применяемых частиц [19].

Особый интерес представляет использование наносеребра для санации воспалительных очагов различной локализации и этиологии у беременных, что обусловлено ограниченным спектром препаратов, используемых в этом состоянии. Однако среди множества исследований, проводимых по нанотоксикологии, лишь немногие касаются оценки влияния наносеребра на репродуктивную функцию, используя в качестве экспериментальных животных самок, что делает данное исследование актуальным [21, 24].

В связи с этим целью работы стало определение безопасности использования коммерческих препаратов коллоидного наносеребра при беременности путем оценки состояния микробиоты и местной неспецифической резистентности толстой кишки мышей, изучения морфологии жизненно важных органов мышей, выпаиваемых препаратами наносеребра на течение и исход беременности. Были поставлены следующие задачи:

1. Провести бактериологические, биохимические исследования фекалий экспериментальных животных до и после использования препаратов коллоидного наносеребра.
2. Оценить достижение эффективности проводимых мероприятий по нормализации численности УМП и уровня МДА.
3. Оценить нормальность течения и исход беременности у мышей.
4. Провести после родов гистологическое исследование органов для оценки возможного влияния наносеребра на мозг, печень, почки самок и печень приплода после вскармливания молоком матери, принимавшей препарат серебра во время беременности.

Материалы и методы

Для исследования из аптечной сети эмпирически были выбраны коммерческие препараты коллоидного наносеребра «Аджента» и «Витаргол», рекомендованные к внутреннему применению людям, но противопоказанные

при беременности в связи с отсутствием экспериментальных данных.

Эксперимент был проведен дважды, в апреле 2023 и 2024 гг. Материалом для исследования служило содержимое толстой кишки 36 белых беспородных беременных мышей весом 20–24 г. Самки были взяты в эксперимент на 4–5 день беременности.

Мышей распределяли на группы по 6 особей в каждой: группа К — животные, не принимавшие препараты серебра, группа 1 — мыши, принимавшие водный раствор коммерческого препарата коллоидного серебра «Аджента» AgA (30 ppm — 300 мг/л), группа 2 — мыши, принимавшие водный раствор коммерческого препарата коллоидного серебра «Витаргол» AgB (30 ppm — 300 мг/л). В скобках указана исходная концентрация серебра до его разведения.

Разведение препаратов серебра осуществляли питьевой бутилированной водой, которой поили контрольных и экспериментальных животных. Приготовление растворов серебра проводили в соответствии с инструкцией по применению препаратов, добавляя к 1000 мл воды 50 мл раствора «Адженты», а к 900 мл воды 1,5 мл раствора «Витаргола». На протяжении 30 суток мышей выпаивали в дозе, пересчитанной на вес животного, по 0,1 мл (2 капли) 2 раза в сутки.

Работа с животными проводилась в соответствии с Директивой 2010/63/ЕС международной Конвенции об охране животных, используемых в научных целях, а также согласно ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», на основании Протокола Локального этического комитета при Ростовском научно-исследовательском институте микробиологии и паразитологии от 2023 г.

В ходе эксперимента животным боль не причинялась. Изъятие органов для гистологического исследования проводилось у минимального количества особей (по 3 из каждой исследуемой группы) после их усыпления эфиром. Органы были фиксированы в 15% растворе формалина.

В работе использованы бактериологические и биохимические методы исследования содержимого толстой кишки.

Исследования микрофлоры содержимого толстой кишки осуществляли микробиологическими методами [4, 15] в соответствии с Приказом Минздрава СССР № 535 от 22.04.1985 «Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений», ОСТ 91500.11.0004-2003, утв. Приказом Минздрава РФ от 09.06.2003 г. № 231 и методическими рекомендациями 2007 г.

Определение активностей антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы и количества продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) — малонового диальдегида (МДА) — определяли в копрофильтратах спектрометрически по стандартным биохимическим методикам [3, 8, 13, 14].

Гистологическое исследование органов родивших самок и их детей осуществляли путем микроскопии срезов биоптатов (почек, печени, мозга), окрашенных гематоксилин-эозином.

Статистическая обработка данных проводилась с применением программного обеспечения «Statistica 10.0 for Windows XP».

Результаты

Результаты бактериологического исследования микробиоты толстой кишки экспериментальных животных свидетельствуют об одинаковом микробном пейзаже, присутствующем как у интактных животных, так и у мышей до использования препаратов серебра. В связи с этим, их данные были объединены и представлены в колонке «до санации» в табл. 1. Среди представителей нормальной микрофлоры присутствовали *Lactobacillus* в количестве $\lg 7,3 \pm 0,3$ КОЕ/г, *Bifidobacterium* — $\lg 8,4 \pm 0,4$ КОЕ/г, *E. coli* с нормальной ферментативной активностью — $\lg 8,2 \pm 0,4$ КОЕ/г и *Enterococcus faecalis* — $\lg 7,0 \pm 0,3$ КОЕ/г. Среди условно-патогенной микрофлоры присутствовали: *Proteus mirabilis* $\lg 2,0 \pm 0,1$ КОЕ/г, условно-патогенные энтеробактерии (*Citrobacter freundii*, *Hafnia alvei*) $\lg 5,3 \pm 0,2$ КОЕ/г, коагулазоотрицательные стафилококки $\lg 6,1 \pm 0,3$ КОЕ/г, дрожжеподобные грибы р. *Candida* $6,0 \pm 0,2$ КОЕ/г, клостридии отсутствовали (табл. 1).

Изменение количества типичных эшерихий во второй группе произошло через 7 дней употребления коллоидного серебра, при этом в первой группе их количество снизилось на один порядок относительно контроля, достигая своего минимального уровня $\lg 5,6 \pm 0,2$ КОЕ/г к 30 суткам, тогда как во второй группе численность эшерихий достоверно уменьшилась относительно контроля в 2 раза — до $\lg 4,0 \pm 0,2$ КОЕ/г с последующим увеличением количества на один порядок к последним суткам исследования.

На протяжении 7 дней приема обоих препаратов коллоидного серебра содержание бифидобактерий оставалось стабильным и соответствовало контрольным значениям, на 23 сутки уровень бифидобактерий увеличился до $\lg 10,0 \pm 0,5$ КОЕ/г и оставался таковым до окончания исследования.

Уровень лактобактерий в обеих экспериментальных группах в течение 7 суток сохранялся

стабильным, соответствуя контрольным значениям. С 14 суток приема препаратов содержание лактобактерий увеличивалось на один порядок, оставаясь на том же уровне до конца наблюдения.

Характерным для всех животных явилось одинаковое действие наносеребра на численность протей. Так на 22 сутки приема препаратов уровень протей сравнялся с контрольным — $\lg 2,0 \pm 0,1$ КОЕ/г. На 23 сутки протей не определялся, а затем, к 30 суткам, появлялся вновь, несмотря на непрерывный прием препаратов.

Численность коагулазоотрицательных стафилококков во всех исследуемых группах на протяжении всего срока исследования оставалась неизменной, соответствующей контрольному уровню.

На 23 сутки использования наносеребра в составе микробиоты мышей 1 и 2 групп не выявлялись условно-патогенные энтеробактерии — гафнии и цитробактеры, присутствующие в группе контроля.

В результате месячного приема разными группами животных коллоидного серебра (AgA и AgB) в рекомендованной дозе численность кандид в содержимом кишечника снизилась на 1 порядок — с $\lg 6,0$ до $\lg 5,0$ КОЕ/г фекалий, при этом не достигнув нормального уровня ($\leq \lg 4,0$).

Действие препаратов наносеребра на беременность и на развитие приплода у мышей. На протяжении всей беременности по внешнему виду и поведению экспериментальные животные не отличались от особей контрольной группы.

Периодическое взвешивание беременных самок свидетельствовало о регулярной прибавке веса во всех группах, принимавших разные препараты наносеребра (табл. 2).

На 21–23 день у каждой самки родилось по 8 детенышей.

Внешний вид и поведение приплода в экспериментальных группах не отличались от приплода в контрольной группе. Все детеныши самостоятельно питались материнским молоком, набирали вес (с 1,4 г до 16 г) и были активны. На 7 сутки после рождения у мышат отлипли уши, на 11 сутки появилась шерсть, на 13 сутки открылись глаза. В трехнедельном возрасте потомство перешло к самостоятельному питанию.

Действие препаратов наносеребра на местную антиоксидантную защиту и на процессы пероксидации. Исследование состояния местной неспецифической резистентности в толстой кишке у беременных мышей, принимавших перорально препараты наносеребра, выявило различие в активности сопряженных антиоксидантных ферментов (СОД и каталазы) в сравниваемых группах мышей.

Средние показатели активности антиоксидантных ферментов СОД и каталазы, а также среднее содержание МДА в копрофильтратах беременных мышей, принимавших препараты наносеребра, представлены на рис. 1.

Определение активности антиоксидантных ферментов СОД и каталазы в копрофильтратах самок мышей, принимавших перорально терапевтические дозы коллоидного наносеребра — AgA, AgB на протяжении 30 дней, выявило снижение уровня всех показателей относительно контроля за исключением активности ферментов в группе животных, получавших коллоидное серебро AgA, у которых активность СОД достоверно превышала контрольные значения в 1,4 раза ($p < 0,05$). При использовании AgB отмечались максимально низкая активность антиоксидантных ферментов и высокий уровень продукта перекисного окисления липидов — МДА (рис. 1).

Оценка состояния местной неспецифической резистентности в копрофильтратах после терапии «Аджентой» с достоверностью ($p < 0,05$) выявила дисбаланс в работе антиоксидантных ферментов, когда активность супероксиддисмутазы на 46% превышала контрольный уровень, а активность каталазы была ниже контрольной на 50%, что способствовало увеличению содержания продукта перекисной окисления — малонового диальдегида на 164%. После терапии «Витарголом» количество МДА достигало большего уровня, как относительно контроля, так и относительно сравниваемой группы, составляя 431%. При этом активность СОД и каталазы составляла всего лишь 43% и 25% соответственно, что свидетельствует о несостоятельности местной антирадикальной защиты.

Гистологическое исследование органов экспериментальных животных. Морфологические изменения в органах экспериментальных животных после приема препаратов коллоидного серебра визуализированы на рисунках (Б) и (В) 2–5, для сравнения рядом с ними представлены контрольные изображения (А) (III обложка).

Микроскопическое описание рисунка 2 (Б): в коре умеренно выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек, умеренно выраженное кровенаполнение сосудов, дистрофические изменения нейронов.

Микроскопическое описание рисунка 2 (В): в препарате представлен мозжечок — умеренно выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек, умеренное кровенаполнение сосудов, дистрофия нейронов.

Микроскопическое описание рисунка 3 (Б): полнокровие, дольковое строение, ядра округлой формы контурируются четко во всех полях зрения, цитоплазма зернистая, в печеночных дольках умеренно выраженная дисконкомплексация гепатоцитов.

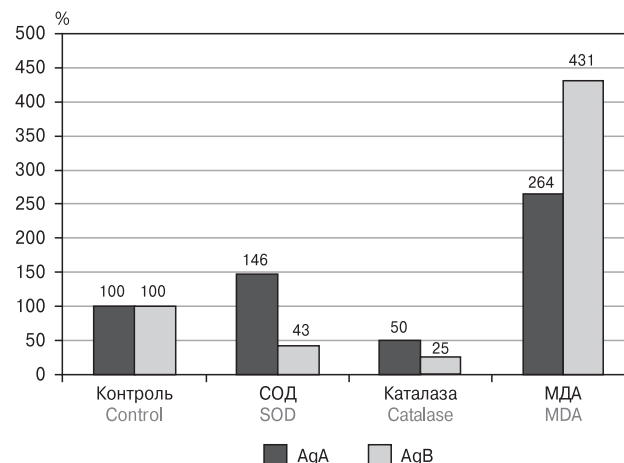


Рисунок 1. Средние показатели активности СОД, каталазы и содержания МДА в копрофильтратах мышей, получавших разные препараты наносеребра (%)

Figure 1. Coprofiltrate average activity levels for SOD, catalase and MDA level in mice treated with different nanosilver preparations (%)

Микроскопическое описание рисунка 3 (В): перинуклеарно отмечается просветление цитоплазмы в отдельных группах, ядра округлой формы контурируются четко во всех полях зрения, цитоплазма зернистая.

Микроскопическое описание рисунка 4 (Б): венозное полнокровие межканальцевых вен, капилляров почечных клубочков, цитоплазма нефроцитов дистальных и проксимальных канальцев зернистая.

Микроскопическое описание рисунка 4 (В): венозное полнокровие, в интерстиции мелкоочаговые свежие кровоизлияния, дистальные и проксимальные каналы — без особенностей, ядра нефроцитов округлой формы контурируются четко во всех полях зрения, цитоплазма зернистая.

Микроскопическое описание рисунка 5 (Б) и (В): полнокровие центральных вен и гемокапилляров, дольковое строение сохранено, балочное расположение в дольках просматривается, умеренно выраженная их дисконкомплексация, ядра гепатоцитов округлой формы, цитоплазма зернистая.

Обсуждение

Микробиологическое исследование содержимого толстой кишки беременных самок, выпаиваемых препаратами «Аджента» и «Витаргол», выявило идентичность изменений показателей в ходе эксперимента результатам аналогичного исследования, проводимого на самцах в 2022 г. Зафиксировано достижение микробного баланса с элиминацией условно-патогенных возбудителей, исчезновение протей

и восстановление его первоначальной численности после перорального приема обоих препаратов наносеребра. Сравнение противокандидозного эффекта препаратов коллоидного серебра в модели *in vivo* выявило их незначительное действие при пероральном использовании, позволяющее лишь уменьшить численность кандид, что может быть обусловлено связыванием частиц серебра с микроэлементами макроорганизма, которое могло способствовать снижению дозы воздействия, являющейся достаточной для бактерий и недостаточной для дрожжеподобных грибов.

Результаты нашего биохимического исследования копрофилтратов свидетельствуют об угнетении антиоксидантной защиты при

активации процессов пероксидации, что непосредственно связано с присутствием свободнорадикальных процессов. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований, выявивших активацию процессов, приводящих к окислительному стрессу в эукариотических клетках в присутствии наносеребра [10]. Сведение о том, что наносеребро при высоких дозах ($0,1 \text{ мг/см}^3 \text{ Ag}$) является индуктором окислительного стресса в клеточных культурах и в организмах гидробионтов присутствует в опубликованных работах [20]. В работе по токсикологической оценке коллоидного наносеребра Гмошинский И.В. с соавт. в 2015 г. определяли содержание малонового диальдегида в плазме крови, а активность ферментов

Таблица 1. Состояние микробиоты толстой кишки беременных мышей до (К) и после 30-дневного перорального использования препаратов коллоидного наносеребра

Table 1. Colon microbiota in pregnant mice before (K) and 30 days after oral colloidal nanosilver preparation intake

Микроорганизмы Microorganisms	Среднее количество микроорганизмов lg КОЕ/г в разных группах мышей Average number of microorganisms lg KOE/g		
	До санации Before therapy	После санации After therapy	
	К n = 12	1 группа AgA 1 group AgA n = 12	2 группа AgB 2 group AgB n = 12
Бифидобактерии Bifidobacteria	8,4±0,4	10,0±0,5* p < 0,05 p < 0,1	10,0±0,5* p < 0,05 p < 0,1
Лактобактерии Lactobacteria	7,3±0,3	8,2±0,1* p < 0,05 p < 0,1	8,2±0,1* p < 0,05 p < 0,1
E. coli с НФА E. coli NFA	8,2±0,4	5,6±0,2*,** p < 0,05 p < 0,05	5,0±0,2*,** p < 0,05 p < 0,05
Энтерококки Enterococcus	7,0±0,3	7,0±0,1 p < 0,1 p < 0,1	7,0±0,1 p < 0,1 p < 0,1
Proteus mirabilis	2,0±0,1	2,0±0,1 p < 0,1 p < 0,1	2,0±0,1 p < 0,1 p < 0,1
Hafnia alvei	5,3±0,2	0* p < 0,05 p < 0,1	0* p < 0,05 p < 0,1
Citrobacter freundii	5,3±0,2	0* p < 0,05 p < 0,1	0* p < 0,05 p < 0,1
Стафилококки коагулазоотрицательные Staphylococci coagulase-negative	6,1±0,2	6,0±0,2 p < 0,1 p < 0,1	6,0±0,2 p < 0,1 p < 0,1
p. Clostridium	0	0	0
Дрожжеподобные грибы Yeast-like fungi <i>Candida</i> sp.	6,0±0,2	5,2±0,2* p < 0,05 p < 0,1	5,0±0,2* p < 0,05 p < 0,1

Примечание. НФА (нормальная ферментативная активность); * — достоверность отличий изучаемого показателя в группах 1 и 2 от группы К, p < 0,05; ** — достоверность отличий изучаемого показателя в группах сравнения (1 и 2), p < 0,05.

Note. NFA (normal enzymatic activity); * — significant differences between groups 1 and 2 from group K, p < 0.05; ** — significant difference in comparison groups (1 and 2), p < 0.05.

Таблица 2. Динамика изменения веса у беременных самок и их приплода в ходе эксперимента

Table 2. Body weight dynamics in pregnant female mice and paired offspring during the experiment

Группы мышей Groups of mice		Средний вес (г) в группе (t, недели) Average weight (g) in the group (t, weeks)			
		t ₁	t ₂	t ₃	t ₄
Беременные самки Pregnant females	К, n = 12	32,2±1,1	34,8±1,5	36,1±1,6	22,2±0,9
	«Аджента» "Adjenta" n = 12	31,8±1,2	34,2±1,4	35,9±1,5	20,5±0,8
	«Витаргол» "Vitargol" n = 12	32,3±1,1	34,3±1,4	36,0±1,6	22,3±0,9
Приплод Offspring	К, n = 96	1,5±0,2	11,5±0,4	16,3±0,7	–
	«Аджента» "Adjenta" n = 96	1,4±0,3	10,8±0,5	16,0±0,7	–
	«Витаргол» "Vitargol" n = 96	1,5±0,2	10,8±0,5	16,1±0,7	–

антиоксидантной защиты — в эритроцитах [6]. Результаты их исследования свидетельствовали об активации ключевых ферментов системы детоксикации ксенобиотиков, указывающей на ее функциональное перенапряжение, обусловленное повышенными дозами серебра [6]. В нашем случае несостоятельность местной неспецифической резистентности не может быть связана с дозой, так как количества обоих препаратов коллоидного наносеребра не превышали терапевтические значения. Возможно, такой эффект обусловлен сильной антибактериальной активностью препаратов, в результате чего увеличивалась концентрация H₂O₂ и погибших клеток бактерий, что в свою очередь могло вызвать усиление процессов пероксидации и интоксикации с возрастанием нагрузки на детоксикационные органы макроорганизма.

В результате проведенного гистологического анализа печени, почек и мозга самок, принимавших во время беременности препараты наносеребра, выявлены некоторые морфологические изменения в тканях. При микроскопическом исследовании всех биоптатов органов экспериментальных мышей из групп, принимавших коммерческие препараты коллоидного наносеребра «Аджента» и «Витаргол», каких-либо принципиальных отличий не обнаружено. У всех животных присутствует зернистая дистрофия гепатоцитов, нефроцитов проксимальных и дистальных канальцев, в препаратах печени перинуклеарно имеется просветление цитоплазмы в отдельных группах печеночных клеток. Во всех препаратах мозга — умеренно выраженный периваскулярно-перичеселлюлярный отек, полнокровие сосудов, дистрофия нейронов.

Однако при гистологическом исследовании печени молоди, выросшей на грудном молоке

самок, также принимавших в терапевтических дозах «Витаргол», каких-либо отрицательных изменений обнаружено не было.

Ни один из препаратов коллоидного наносеребра отрицательного действия на течение и исход беременности у мышей не оказал.

Заключение

Таким образом, в эксперименте зафиксировано позитивное действие обоих препаратов «Аджента» и «Витаргол» по восстановлению микробного баланса в кишечном микробиоме беременных мышей с элиминацией условно-патогенных возбудителей и негативное действие на состояние местной неспецифической резистентности в толстой кишке животных. Полученные данные о высоком количестве МДА в копрофильтратах мышей после внутреннего использования препаратов свидетельствуют о токсическом действии наночастиц серебра, в основе которого лежит интенсификация процессов перекисного окисления липидов, увеличивающая проницаемость клеточных мембран. Возможно, этот факт подтверждают результаты послеродового гистологического исследования жизненно важных органов самок (мозг, печень, почки), установившего в них патоморфологические изменения после перорального приема препаратов. Однако отрицательного воздействия наносеребра через материнское молоко на печень молоди не выявлено. Процесс беременности протекал нормально и имел благополучный исход.

Несмотря на существование положительных фактов, зафиксированных в эксперименте по пероральному использованию препаратов «Аджента» и «Витаргол» при беременности, сделать однозначный вывод невозможно.

Список литературы/References

1. Абрамов Ю.Е., Орлова О.А., Акимкин В.Г. Меры профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в родовспомогательных учреждениях в отечественной и международной практике // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2021. № 1. С. 71–76. [Abramov Yu.E., Orlova O.A., Akimkin V.G. Measures for the prevention of infections associated with the provision of medical care in maternity institutions in domestic and international practice. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy* = *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues*, 2021, no. 1, pp. 71–76. (In Russ.)] doi: 10.18565/epidem.2021.11.1.71-6
2. Ажмулдинов Е.А., Кизаев М.А., Титов М.Г., Соболева Н.В., Бабичева И.А. Частицы серебра: характеристика и применение в животноводстве // Ветеринарный врач. 2020. № 1. С. 14–22. [Azhmulinov E.A., Kizaev M.A., Titov M.G., Soboleva N.V., Babicheva I.A. Silver particles: characteristics and application in animal husbandry. *Veterinarnyi vrach* = *Veterinary Doctor*, 2020, no. 1, pp. 14–22. (In Russ.)] doi: 10.33632/1998-698X.2020-1-14-22
3. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело. 1988. № 11. С. 41–43. [Andreeva L.I., Kozhemyakin L.A., Kishkun A.A. Modification of the method for determining lipid peroxides in the test with thiobarbituric acid. *Laboratornaya delo* = *Laboratornoe Delo*, 1988, no. 11, pp. 41–43. (In Russ.)]
4. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника: Методические рекомендации. М.: ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, 2007. 72 с. [Bondarenko V.M., Likhoded V.G. Bacteriological diagnosis of intestinal dysbiosis: Guidelines. Moscow: GU NIIEM im. N.F. Gamaleyi RAMS, 2007. 72 p. (In Russ.)]
5. Благонравова А.С., Шкарин В.В., Алексеева И.Г., Ковалишена О.В., Иванова Н.Ю., Княгина О.Н., Окунь И.Н., Бахтина Л.М. Проблема обеспечения безопасности новорожденных и родильниц в учреждениях Нижнего Новгорода и Нижегородской области // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010. Т. 15, № 5. С. 9–15. [Blagoravova A.S., Shkarin V.V., Alekseeva I.G., Kovalishena O.V., Ivanova N.Y., Knyagina O.N., Okun' I.N., Bakhtina L.M. The problem of ensuring the safety of newborns and postpartum women in institutions of Nizhny Novgorod and the Nizhny Novgorod region. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni* = *Epidemiology and Infectious Diseases*, 2010, vol. 15, no. 5, pp. 9–15. (In Russ.)] doi: 10.17816/EID40445
6. Гмошинский И.В., Шипелин В.А., Ворожко И.В., Сенцова Т.Б., Сото С.Х., Авреньева Л.И., Гусева Г.В., Кравченко Л.В., Хотимченко С.А., Тутельян В.А. Токсикологическая оценка наноразмерного коллоидного серебра, стабилизированного поливинилпирролидоном. III. Энзимологические, биохимические маркеры, состояние системы антиоксидантной защиты // Вопросы питания. 2016. Т. 85, № 2. С. 14–23. [Gmoshinsky I.V., Shipelin V.A., Vorozhko I.V., Sentsova T.B., Soto S.Kh., Avrenyeva L.I., Guseva G.V., Kravchenko L.V., Khotimchenko S. A., Tutelyan V.A. Toxicological evaluation of nano-sized colloidal silver stabilized with polyvinylpyrrolidone. III. Enzymological, biochemical markers, state of the antioxidant defense system. *Voprosy pitaniya* = *Problems of Nutrition*, 2016, vol. 85, no. 2, pp. 14–23. (In Russ.)]
7. Карпищенко С.А., Шумилова Н.А. Перспективы применения препаратов на основе серебра при ринитах // Русский медицинский журнал. 2018. Т. 10, № 2. С. 92–96. [Karpishchenko S.A., Shumilova N.A. Prospects for the use of silver-based drugs for rhinitis. *Russkii meditsinskii zhurnal* = *Russian Medical Journal*, 2018, vol. 10, no. 2, pp. 92–96. (In Russ.)]
8. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. 1988. № 1. С. 16–19. [Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Method for determination of catalase activity. *Laboratornaya delo* = *Laboratornoe Delo*, 1988, no. 1, pp. 16–19. (In Russ.)]
9. Мосин О.В. Уникальные свойства серебра. Ионное и коллоидное серебро (Дата публикации: 06.07.2008). [Mosin O.V. Unique properties of silver. Ionic and colloidal silver. (Publication date: 07/06/2008). URL: <http://www.SciTecLibrary.ru> (In Russ.)]
10. Наквасина М.А., Мачнева Ю.Р., Хотина В.А., Попова Д.А., Артюхов В.Г. Структурно-функциональные модификации эритроцитов человека и их компонентов в условиях воздействия наночастиц серебра // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2018. № 4. С. 115–121. [Nakvasina M.A., Machneva Yu.R., Khotina V.A., Popova D.A., Artyukhov V.G. Structural and functional modifications of human erythrocytes and their components under exposure to silver nanoparticles. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya* = *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*, 2018, no. 4, pp. 115–121. (In Russ.)]
11. Петрицкая Е.Н., Абаева Л.Ф., Рогаткин Д.А., Литвинова К.С., Бобров М.А. К вопросу о токсичности наночастиц серебра при пероральном введении коллоидного раствора // Альманах клинической медицины. 2011. № 25. С. 9–12. [Petritskaya E.N., Abaeva L.F., Rogatkin D.A., Litvinova K.S., Bobrov M.A. On the issue of the toxicity of silver nanoparticles during oral administration of a colloidal solution. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny* = *Almanac of Clinical Medicine*, 2011, no. 25, pp. 9–12. (In Russ.)]
12. Петрицкая Е.Н., Рогаткин Д.А., Русанова Е.В. Сравнительная характеристика антибактериального действия препаратов серебра и наносеребра in vitro // Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44, № 2. С. 221–226. [Petritskaya E.N., Rogatkin D.A., Rusanova E.V. Comparative characteristics of the antibacterial action of silver and nanosilver preparations in vitro. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny* = *Almanac of Clinical Medicine*, 2016, vol. 44, no. 2, pp. 221–226. (In Russ.)] doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-221-226
13. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использования его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопросы медицинской химии. 1999. Т. 45, № 3. С. 263–272. [Sirota T.V. A new approach to the study of the process of autooxidation of adrenaline and its use to measure the activity of superoxide dismutase. *Voprosy meditsinskoi khimii* = *Voprosy Meditsinskoi Khimii*, 1999, vol. 45, no. 3, pp. 263–272. (In Russ.)]
14. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 66–68. [Steel I.D., Garishvili T.G. Method for determining malondialdehyde using thiobarbituric acid. In: Modern methods in biochemistry. Moscow: Medicine, 1977, pp. 66–68. (In Russ.)]
15. Суворов А.Н., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. СПб.: ИнформМед, 2013. 269 с. [Suvorov A.N., Tkachenko E.I., Uspensky Yu.P. Intestinal dysbiosis. Guidelines for diagnosis and treatment. St. Petersburg: InformMed, 2013. 269 p. (In Russ.)]

16. Abou El-Nour K.M., Eftaiha A., Al-Warthan A., Ammar R.A. Synthesis and applications of silver nanoparticles. *Arab. J. Chem.* 2010, no. 3, pp. 135–140. doi: 6 10.1016/j.arabjc.2020.04.008
17. Ahmad A., Mukherjee P., Senapati S., Mandal D., Khan M.I., Kumar R., Murali S. Extracellular biosynthesis of silver nanoparticles using the fungus *Fusarium oxysporum*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2003, vol. 28, no. 4, pp. 313–318
18. Chernousova S., Epple M. Silver as antibacterial agent: ion, nanoparticle, and metal. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2013, vol. 52, no. 6, pp. 1636–1653. doi: 10.1002/anie.201205923
19. Dos Santos C.A., Seckler M.M., Ingle A.P., Gupta I., Galdiero S., Galdiero M., Gade A., Rai M. Silver nanoparticles: therapeutic uses, toxicity, and safety issues. *J. Pharm. Sci.*, 2014, vol. 103, pp. 1931–1944. doi: 10.1002/jps.24001
20. El-Rafie H.M., Hamed M.A. Antioxidant and anti-inflammatory activities of silver nanoparticles biosynthesized from aqueous leaves extracts of four *Terminalia* species. *Adv. Nat. Sci. Nanosci. Nanotechnol.*, 2014, vol. 5, no. 3, pp. 35–37. doi: 10.1088/2043-6262/5/3/035008
21. Gromadszka-Ostrowska J., Dziendzikowska K., Lankoff A.A., Dobrzynska M., Instanes C., Brunborg G., Gajowik A., Radzikowska J., Wojewodzka M., Kruszewski M. Silver nanoparticles effects on epididymal sperm in rats. *Toxicol Lett.*, 2012, vol. 214, no. 3, pp. 251–258. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.08.028
22. Qayyum S., Khan A.U. Nanoparticles vs biofilms: a battle against another paradigm of antibiotic resistance. *MedChemComm.*, 2016, vol. 7, no. 8, pp. 1479–1498. doi: 10.1039/C6MD00124F
23. Rai M., Yadav A., Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnol. Adv.*, 2009, vol. 27, no. 1, pp. 76–83. doi: 10.1016/j.biotechadv.2008.09.002
24. Roh J.Y., Park Y.K., Park K., Choi J. Ecotoxicological investigation of CeO₂ and TiO₂ nanoparticles on the soil nematode *Caenorhabditis elegans* using gene expression, growth, fertility, and survival as endpoints. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2010, vol. 29, no. 2, pp. 167–172. doi: 10.1016/j.etap.2009.12.003
25. Shahare B., Yashpal M., Singh G. Toxic effects of repeated oral exposure of silver nanoparticles on small intestine mucosa of mice. *Toxicol. Mech. Methods*, 2013, vol. 23, no. 3, pp. 161–167. doi: 10.3109/15376516.2013.764950
26. Takenaka S., Kaerg E., Roth C., Schulz H., Ziesenis A., Heinzmann U., Schramel P., Heyder J. Pulmonary and systemic distribution of inhaled ultrafine silver particles in rats. *Environ. Health Perspect.*, 2001, vol. 109, suppl. 4, pp. 547–551. doi: 10.1289/ehp.01109s4547
27. Zhao F., Zhao Y., Liu Y., Chang X., Chen C., Zhao Y. Cellular uptake, intracellular trafficking, and cytotoxicity of nanomaterials. *Small*, 2011, vol. 7, no. 10, pp. 1322–1337. doi: 10.1002/sml.201100001

Авторы:

Гапон М.Н., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии водных объектов и микробной экологии человека ФБУН Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Иванова Е.А., младший научный сотрудник лаборатории микробиологии водных объектов и микробной экологии человека ФБУН Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Твердохлебова Т.И., д.м.н., директор ФБУН Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия; доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Кантария А.В., врач-патологоанатом, зав. лабораторией ГБУ РО «Патологоанатомическое бюро», г. Ростов-на-Дону, Россия;

Тагиров З.Т., к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Логинов И.А., к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Гапон Э.А., врач-эпидемиолог ФБУН Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия; ординатор ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия.

Authors:

Gapon M.N., PhD (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Microbiology of Water Bodies and Human Microbial Ecology, Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Ivanova E.A., Junior Researcher, Laboratory of Microbiology of Water Bodies and Human Microbial Ecology, Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Tverdokhlebova T.I., DSc (Medicine), Director of the Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russian Federation; Associate Professor, Department of Epidemiology, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Kantaria A.V., Pathologist, Head of the Laboratory, Pathoanatomical Bureau, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Tagirov Z.T., PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Loginov I.A., PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Gapon E.A., Epidemiologist, Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russian Federation; Resident, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Иллюстрации к статье «Оценка медико-биологических параметров у беременных мышей при пероральном приеме коммерческих препаратов наносеребра» (авторы: М.Н. Гапон, Е.А. Иванова, Т.И. Твердохлебова, А.В. Кантария, З.Т. Тагиров, И.А. Логинов, Э.А. Гапон) (с. 37–45)
 Illustrations for the article “Biomedical parameters assessed in pregnant mice receiving oral commercial nanosilver preparations” (authors: Gapon M.N., Ivanova E.A., Tverdokhlebova T.I., Kantaria A.V., Tagirov Z.T., Loginov I.A., Gapon E.A.) (pp. 37–45)

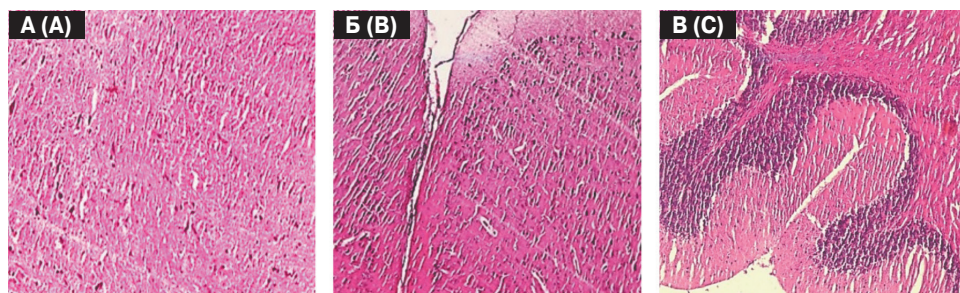


Рисунок 2. Препарат ткани мозга самок мышей до (А) и после приема препаратов «Витаргол» (Б) и «Аджента» (В)

Figure 2. Brain histology in female mice before (a) and after “Vitargol” (B) and “Adzhenta” (C) intake

Примечание. Микроскоп «LEICA DFC 295» (Окуляр HC Plan $\times 10/20$. Объектив HI-Plan $\times 10/0,25$).

Note. Microscope “LEICA DFC 295” (Ocular HC Plan $\times 10/20$. Objective HI-Plan $\times 10/0.25$).

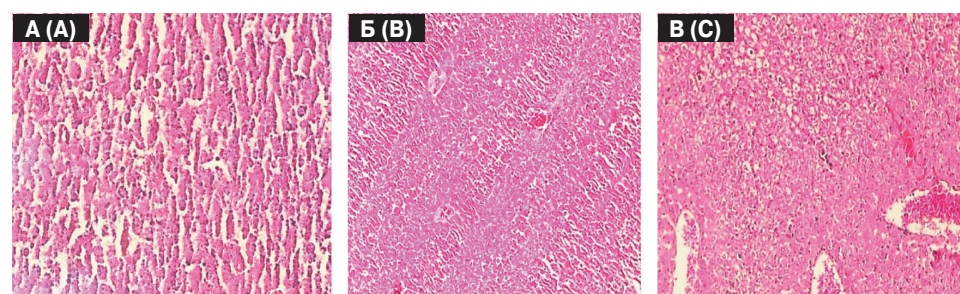


Рисунок 3. Препарат ткани печени самок мышей до (А) и после приема препаратов «Витаргол» (Б) и «Аджента» (В)

Figure 3. Liver histology in female mice before (a) and after “Vitargol” (B) and “Adzhenta” (C) intake

Примечание. Микроскоп «LEICA DFC 295» (Окуляр HC Plan $\times 10/20$. Объектив HI-Plan $\times 10/0,25$).

Note. Microscope “LEICA DFC 295” (Ocular HC Plan $\times 10/20$. Objective HI-Plan $\times 10/0.25$).

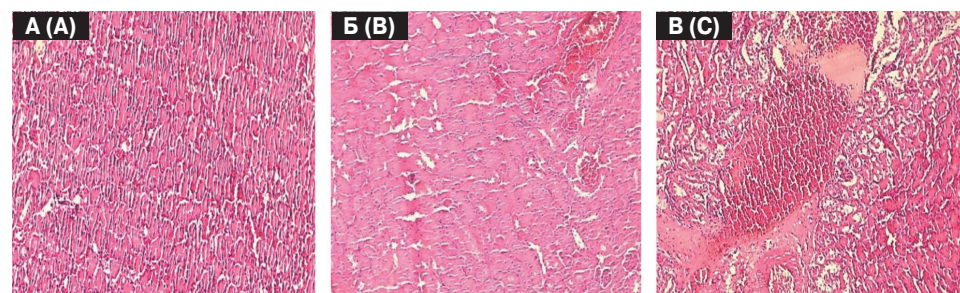


Рисунок 4. Препарат ткани почки самок мышей до (А) и после приема препаратов «Витаргол» (Б) и «Аджента» (В)

Figure 4. Kidney histology in female mice before (a) and after “Vitargol” (B) and “Adzhenta” (C) intake

Примечание. Микроскоп «LEICA DFC 295» (Окуляр HC Plan $\times 10/20$. Объектив HI-Plan $\times 10/0,25$).

Note. Microscope “LEICA DFC 295” (Ocular HC Plan $\times 10/20$. Objective HI-Plan $\times 10/0.25$).

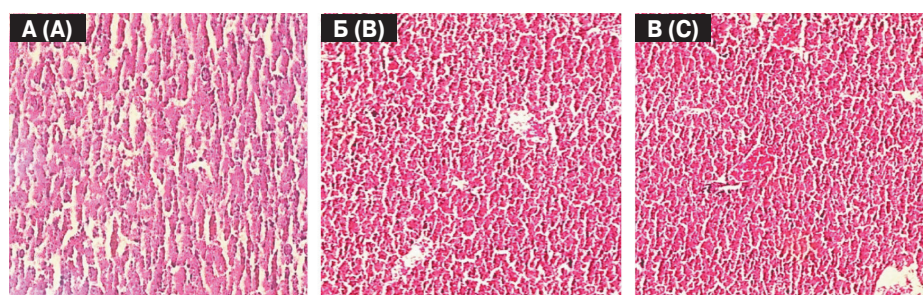


Рисунок 5. Препарат ткани печени молодежи мышей до (А) и после приема препаратов «Витаргол» (Б) и «Аджента» (В)

Figure 5. Liver histology in female in mouse offspring before (a) and after “Vitargol” (B) and “Adzhenta” (C) intake

Примечание. Микроскоп «LEICA DFC 295» (Окуляр HC Plan $\times 10/20$. Объектив HI-Plan $\times 10/0,25$).

Note. Microscope “LEICA DFC 295” (Ocular HC Plan $\times 10/20$. Objective HI-Plan $\times 10/0.25$).