

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ЖЕЛЕЗО–ГИДРОКСИД ПОЛИМАЛЬТОЗНОГО КОМПЛЕКСА НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ АЛИМЕНТАРНОМ ВВЕДЕНИИ

В.И. МАКСИМОВ, А.А. ДЕЛЬЦОВ, Н.А. БАЛАКИРЕВ,
С.Ю. КОЗЛОВ, И.Н. СТАРОВЕРОВА(Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии –
МВА имени К.И. Скрябина)

Для коррекции нарушения минерального обмена, широко применяют препараты микроэлементов. Так, для профилактики и лечения железодефицитной анемии используют препараты железа для энтерального и прентерального введения. В настоящее время одним из перспективных лекарственных средств является железо–гидроксид полимальтозный комплекс (препарат био–железо с микроэлементами, содержащий в 1,0 см³ раствора 50,0 мг железа (III–валентного), меди – 4,0 мг, кобальта – 0,25 мг, селена – 0,25 мг, йода – 0,15 мг). Целью исследований было определение влияния данного препарата на состояние лабораторных животных при длительном постоянном оральном введении в терапевтической и пятикратной дозах. Опыт проводили на белых крысах линии Wistar обоего пола, 40–45 суточного возраста, масса тела которых находилась в пределах от 140 г до 160 г, в соответствии с руководством по доклиническому изучению новых фармакологических веществ. В результате исследований установлено, что введение препарата в терапевтической и пятикратной дозе в течении месяца не влияет на клиническое состояние животных, на общий и среднесуточный прирост, а также введение препарата не оказывает негативного влияния на обмен веществ и состояние внутренних органов, что установлено при патологоанатомическом и патогистологическом исследовании. Было установлено, что введение препарата активизирует процессы гемопоэза, увеличивая количество эритроцитов и гемоглобина. Таким образом, препарат железа на основе гидроксид полимальтозного комплекса является безопасным лекарственным средством и может быть рекомендован для применения.

Ключевые слова: железо, микроэлементы, железодефицитная анемия, токсичность, лекарственное средство, крысы.

Введение

Минеральные вещества, которые поступают в организм животных и человека с пищей, в целом связывают воедино превращение и использование питательных веществ в процессе обмена, так как они необходимы для построения клеток, белков, ферментов, гормонов, участвуют в физиологических процессах – нервном возбуждении, мышечном сокращении, свертываемости крови и т.д. Из более чем 80 элементов 15 являются жизненно необходимыми, среди которых есть макроэлементы: кальций, фосфор, калий, натрий, хлор, сера, магний, и микроэлементы – железо, медь, цинк, йод, марганец, кобальт, молибден, селен [4, 5, 6, 14, 17, 21, 22].

Вот почему при недостатке, избытке или дисбалансе минеральных веществ в пище или же при нарушении обмена их в организме у животных и человека возникают нарушения – патологические процессы (заболевания). Наиболее часто они

возникают при названных условиях с микроэлементами, и такие нарушения называются микроэлементозами [5, 7, 8, 11, 15, 18].

Для коррекции возникающих микроэлементозов у животных используют различные препараты, включающие микроэлементы направленного действия, т.е. именно для коррекции физиологических процессов и функций при недостатке, избытке или дисбалансе определенного микроэлемента. Разработка данных препаратов является одним из приоритетных направлений в ветеринарии и биологии, направленным на повышение сохранности и продуктивности животных, особенно высокопродуктивных. Большое количество применяемых препаратов задается животным алиментарно (с кормом) или в виде инъекции. В настоящее время в каждом конкретном случае по широко применяемым инъекционным препаратам возникают определенные вопросы, так как они вызывают достаточное большое количество негативных эффектов в виде активации процессов свободнорадикального окисления, отложения микроэлементов в тканях, например, железа в виде гемосидерина, и других, в связи с чем должны решаться задачи уменьшения таких воздействий на организм животных [1, 2, 3, 12, 14, 15, 20].

Поэтому в последнее время наиболее актуальным в биологии и ветеринарии является поиск комплексных препаратов микроэлементов для орального применения, что является более физиологичным для их усвоения [9, 10, 13, 16].

Целью настоящих исследований было установление степени влияния препарата био–железо с микроэлементами на физиологические процессы и функции организма лабораторных животных (белые крысы линии Wistar), его повреждающего действия при длительном алиментарном применении в физиологически обусловленной, т.е. терапевтической и пятикратной дозах.

Исходя из означенной цели исследования нами были поставлены задачи, которые включали поиск комплексных препаратов железа для орального применения, что более удобно при кормлении и содержании животных. Как оказалось, одним из таких препаратов является Био–железо с микроэлементами (производство ООО Фирма «А–БИО», г. Москва). Препарат представляет собой железо–гидроксид полимальтозный комплекс, в форме раствора для орального применения. В состав 1,0 см³ раствора входят: 50,0 мг железа (III–валентного) в форме железо–гидроксид полимальтозного комплекса, меди – 4,0 мг, кобальта – 0,25 мг, селена – 0,25 мг, йода – 0,15 мг.

Материалы и методы

Исследования по установлению степени влияния препарата на основе железо–гидроксид полимальтозного комплекса (био–железо с микроэлементами) на физиологические процессы и функции организма лабораторных животных, его повреждающего действия при длительном алиментарном применении в физиологически обусловленной, и пятикратной дозах, его хронической токсичности проводили в условиях научной лаборатории кафедры физиологии, фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина. Для решения поставленных задач работу с экспериментальными животными выполняли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г., №7550) и Хельсинской Декларацией 2000 г.

Биологическими тест–объектами, использованными в исследовании, были белые крысы линии Wistar обоего пола, 40–45 суточного возраста, масса тела которых находилась в пределах от 140 г до 160 г. Были созданы 3 группы животных, в каждой из которых насчитывалось по 30 голов. Первая и вторая группа – опытные, третья группа – контр-

оль. Животным контрольной группы вводили изотонический раствор натрия хлорида, а в опытных группах – исследуемый препарат рекомендуемым способом в 2 дозировках: терапевтической и пятикратной. Введение препарата продолжалось на протяжении 30 суток, по истечению которых препарат не применяли. Для эксперимента подбор и формирование групп производился по принципу аналогов – отбирались клинически здоровые, нормально сформированные животные, которые не были подвержены прежде токсическому влиянию. В течение всего исследования белые крысы находились в типовых условиях содержания с соблюдением ветеринарных и зооигиенических требований; кормление осуществлялось согласно рекомендуемым нормам [19].

В целом эксперимент проводился в течение 50 суток; все животные находились под непрерывным ежесуточным контролем. При этом фиксировались: количество потребляемого корма, объем потребляемой воды, состояние волосяного покрова и слизистых оболочек, поведение. Систематически производили взвешивание животных.

Для копрологических, морфо–физиологических и физиолого–биохимических исследований осуществлялось взятие материала на 10, 20, 30 и 50 сутки после начала использования препаратов. В эти же дни проводились патологоанатомические и гистологические исследования, для которых материалом служили образцы желудка и тонкого кишечника, печени, почек и селезенки крыс.

Для проведения морфо–физиологических и физиолого–биохимических исследований крови использовали автоматический гематологический анализатор Abacus Junior Vet, а также автоматический биохимический анализатор BioSystems. Морфо–физиологические исследования крови включали подсчеты числа эритроцитов, определение уровня гемоглобина, величины гематокрита, средних значений объема эритроцита, содержание гемоглобина в одном эритроците, концентрации гемоглобина в эритроците, используя общепринятые методики; при физиолого–биохимических исследованиях определялись: количество железа, общего белка, мочевины, общего билирубина, АСТ, АЛТ, используя общепринятые методики. Исследовали мазки крови при окрашивании в гемограмфиксе, выдерживании в буфере, а затем уже под микроскопом в иммерсионной системе производили расчет лейкоформулы.

Патологоанатомическое вскрытие и патогистологическое исследования проведены для изучения павших и подвергнутых эвтаназии животных. От животных производили отбор материала для проведения гистологического исследования: брали образцы паренхиматозных органов – печени, селезенки и почек, а также желудка, тонкого кишечника. Органы, которые были извлечены при патологоанатомическом вскрытии трупов, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Согласно общепринятым методикам были приготовлены гистологические срезы, ширина которых составляла 5–7 мкм; использовали микротом МПС–2. Под действием ксилола очищали парафиновые срезы от парафина перед окрашиванием. Для полного обзора окраска гистологических срезов производилась гематоксилином и эозином. Для микроскопических исследований гистологических срезов использовали биологический микроскоп ScienOpBP–52 (при увеличении окуляров 7x, 10x и объективов 4x, 10x и 40x). Производили фотосъемку с помощью цифровой камеры–окуляра для микроскопа DCM800 (8000 pixels, USB2.0).

Копрограмма состояла из 2 частей:

1) осуществление микроскопии мазков кала с использованием различных красителей. На предметных стеклах готовились 4 мазка:

– нативный мазок без красителя – его использовали для выявления непереваренной белковой пищи (мышечные волокна, перевариваемая и неперевариваемая клетчатка, остатки нерасщепленного и расщепленного жира);

– мазок под раствором Люголя – для выявления нерасщепленного или частично

расщепленного внеклеточного или внутриклеточного крахмала;

– мазок под раствором Судана – для диагностики игл и глыбок солей жирных кислот;

– мазок под раствором метиленовой сини – для дифференцировки капель нейтрального жира от капель жирных кислот.

2) сухая химия, в состав которой включены оценка рН посредством специальных тест-полосок, скрытая кровь, определяемая качественной реакцией кала с раствором бензидина, 3-х процентной перекисью водорода, кроме того, определение билирубина с использованием раствора Фуше.

Результаты исследований

В результате проведенных исследований, установлено, что при ежедневном использовании препарата био-железо с микроэлементами белым крысам линии Wistar в течение месяца не зафиксированы изменения поведения и изменения состояния животных, видимые различия общего и среднесуточного приростов живой массы тела крыс в опытных и контрольных группах. Не зафиксирована взаимосвязь между получаемой дозой препарата и общим и среднесуточным приростом живой массы тела животных (таблица 1).

Таблица 1

Общий и среднесуточный прирост живой массы тела белых крыс линии Wistar при исследовании хронической токсичности

| Группа | Вводимый препарат | Доза, мг/кг | Общий прирост массы тела, г | Среднесуточный прирост, массы тела, г |
|--------|------------------------------|-------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| 1 | Био-железо с микроэлементами | Терап. | 71,1±1,1 | 1,65±0,5 |
| 2 | Био-железо с микроэлементами | 5-кратн. | 71,8±1,3 | 1,66±0,7 |
| 3 | Контроль (в/м) | – | 72,1±1,6 | 1,74±0,8 |
| 4 | Контроль (внутри) | – | 71,9±1,3 | 1,68±0,6 |

Из табличных данных видно, что использование препарата био-железо с микроэлементами не оказывает воздействия на общий и среднесуточный привес живой массы тела. Значения этих параметров в опытной и в контрольной группах отличаются незначительно.

Также не зафиксирована зависимость общего и среднесуточного прироста живой массы тела крыс от дозы используемого препарата. Весовые коэффициенты внутренних органов занесены в таблицу 2.

Таблица 2

Весовые коэффициенты внутренних органов белых крыс линии Wistar

| Группа | Вводимый препарат | Доза, мг/кг | Коэффициенты внутренних органов | | | |
|--------|------------------------------|-------------|---------------------------------|-----------|------------|-----------|
| | | | Сердце | Селезенка | Печень | Почки |
| 1 | Био-железо с микроэлементами | Терап. | 3,77±0,14 | 3,12±0,21 | 53,32±1,27 | 9,34±0,18 |
| 2 | Био-железо с микроэлементами | 5-кратн. | 3,69±0,13 | 3,18±0,22 | 53,22±1,32 | 9,33±0,22 |
| 3 | Контроль (в/м) | – | 3,77±0,19 | 3,14±0,26 | 53,34±1,25 | 9,33±0,25 |
| 4 | Контроль (внутри) | – | 3,71±0,16 | 3,07±0,19 | 53,41±1,21 | 9,37±0,21 |

При проведении патологоанатомического исследования животных, получавших препарат био–железо с микроэлементами в терапевтической и пятикратной дозах в течении исследования, не зафиксировано изменений структурной организации внутренних органов.

Изучение гистологических срезов внутренних органов животных всех групп на протяжении опыта не выявило нарушений в структурной организации паренхиматозных органов.

Стенка желудка животных опытных групп на протяжении опыта, представлена слизистой, мышечной и серозной оболочками. Слизистая оболочка состоит из однослойного эпителия, собственного слоя, состоящей из рыхлой соединительной ткани и мышечной пластинки. Поверхность слизистой, покрытая однослойным цилиндрическим эпителием, образует углубления – желудочные ямки, в которые открываются протоки желудочных желез. В собственном слое слизистой оболочки размещаются трубчатые железы: кардиальные железы, собственные железы дна желудка и пилорические железы (рис. 1).

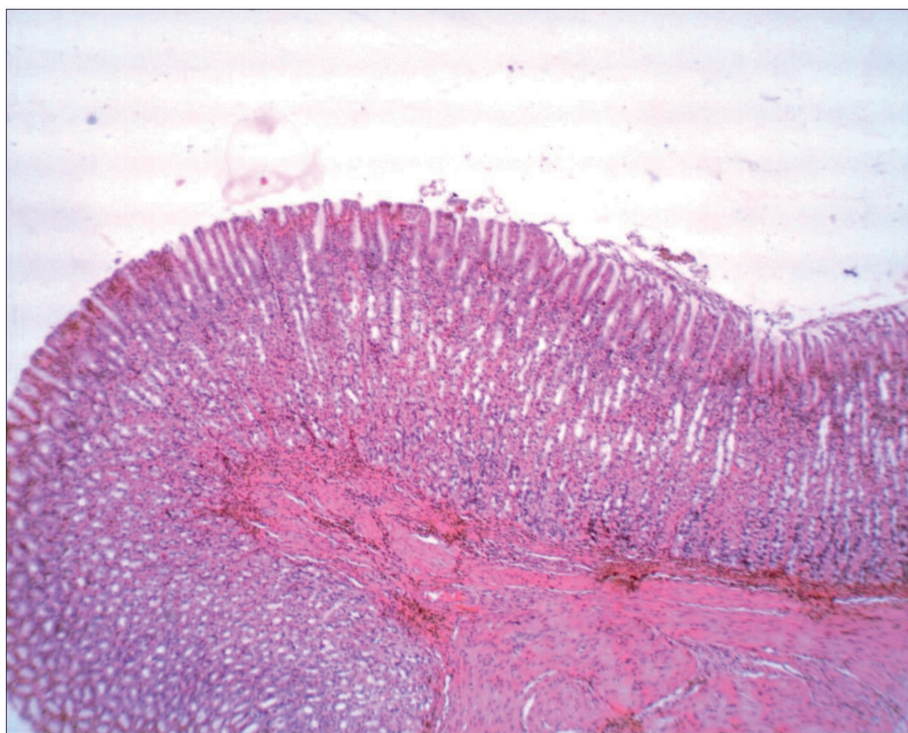


Рис. 1. Гистоархитектоника желудка животных получавших исследуемый препарат. Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр X10, объектив X4

Кишечные ворсинки правильной пальцевидной формы с поверхности выстланы однослойным призматическим эпителием (рис. 2). На апикальной поверхности эпителия имеется хорошо выраженная исчерченная каемка. Среди эпителиоцитов слизистой оболочки встречаются многочисленные гипертрофированные бокаловидные клетки. Верхушки кишечных ворсинок деформированы, часто в состоянии полной деструкции с обнажением подслизистого слоя. Собственная пластинка слизистой оболочки хорошо выражена.



Рис. 2. Гистоархитектоника тонкого кишечника животных получавших исследуемый препарат. Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр X10, объектив X4

Дольчатость печени плохо выражена, строма органа представлена тонкими прослойками междольковой соединительной ткани с хорошо выраженными междольковыми венами и артериями (рис. 3). Балочное строение органа сохранено, печеночные балки располагаются относительно близко друг к другу. Гепатоциты округлой формы, границы между клетками хорошо выражены, цитоплазма их окрашена относительно равномерно. Ядра гепатоцитов четко просматриваются и располагаются преимущественно в центре клеток, окрашены неравномерно, глыбки хроматина располагаются преимущественно по периферии ядра. Диаметр центральных вен не увеличен, просвет их обычно пуст. Диаметр портальных вен немного увеличен, их эндотелий не поврежден, а просвет заполнен большим количеством эритроцитов. Синусные капилляры не расширены.



Рис. 3. Гистоархитектоника печени животных получавших исследуемый препарат. Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр X10, объектив X10

Гистоархитектоника почки представлена клубочками крупного размера, которые хорошо различимы, петли капилляров клубочка полнокровны, эндотелий не поврежден (рис. 4). Полость капсулы Боумена–Шумлянского несколько расширена. Эпителий канальцев округлой формы, набухший, границы клеток четкие, цитоплазма окрашена равномерно, ядра окрашены неравномерно. Просвет канальцев хорошо выражен, в некоторых из них находится скопление аморфных белковых масс в виде гиалиновых цилиндров. Сосуды почки незначительно расширены со скоплением в их просвете форменных элементов крови.



Рис. 4. Гистоархитектоника почки животных, получавших исследуемый препарат. Отчетливо видны клубочки (а). Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр X10, объектив X4

Капсула селезенки и отходящие от нее трабекулы истончены (рис. 5). Основные структурные элементы органа в виде белой и красной пульпы хорошо различимы. Фолликулы отличаются средними размерами, округлой или овальной формами, границы их четко выражены. Герминативные центры фолликулов небольшого размера, маргинальная зона расширена. Эндотелий центральных артерий фолликулов несколько набухший, стенка сосуда выглядит рыхлой. Красная пульпа хорошо выражена и находится в состоянии диффузного полнокровия – переполнена гиперхромными эритроцитами.

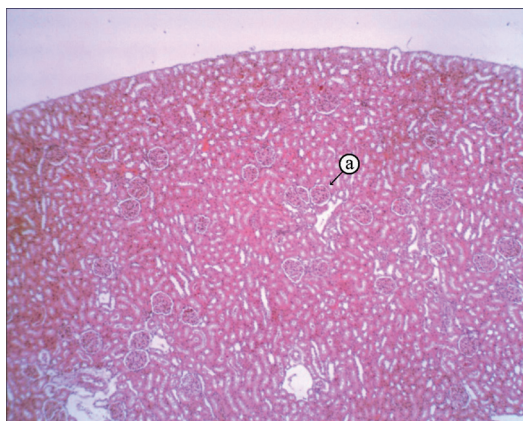


Рис. 5. Гистоархитектоника селезенки животных, получавших исследуемый препарат. Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр X10, объектив X4

Таким образом, изучение гистологических срезов внутренних органов животных, получавших исследуемый препарат в разных дозах, на протяжении опыта, не выявило каких-либо нарушений в структурной организации паренхиматозных органов и их отличия от животных контрольной группы.

Исследования по установлению степени влияния препарата био-железо с микроэлементами на физиологические процессы и функции организма белых крыс линии Wistar, т.е. его хронической токсичности с учетом полученных результатов выявило отсутствие его кумулятивных свойств. В связи с тем, что в опытных группах летальные исходы не были зафиксированы, отсутствовала возможность вычислить коэффициент кумуляции.

Показатели, характеризующие функционирование печени и почек на протяжении всего периода наблюдений, изменялись незначительно и были близки по значению показателям контрольной группы животных, не получавшей железосодержащих лекарственных средств. В опытных группах животных, которым вводили препараты, особенно в пятикратной дозе, зафиксировано увеличение значения гематокрита, количества эритроцитов, гемоглобина, цветового показателя, средней концентрации гемоглобина в эритроците и среднего содержания гемоглобина в эритроците (табл. 3).

Таблица 3

Морфо-физиологические и физиолого-биохимические показатели крови при изучении влияния био-железа с микроэлементами на организм белых крыс линии Wistar

| Препарат | Био-железо с микроэлементами | | | | | | | | |
|----------------------------|------------------------------------|-------------|----------------|--------------|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|
| | Контр-оль (10, 20, 30, 40-е сутки) | Терап. доза | 5крат-ная доза | Терап. доза | 5крат-ная доза | Терап. доза | 5крат-ная доза | Терап. доза | 5крат-ная доза |
| | | 10-е сутки | 10-е сутки | 20 - е сутки | 20-е сутки | 30-е сутки | 30 - е сутки | 40-е сутки | 40-е сутки |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 6,7±0,4 | 6,6 ±1,2 | 6,8±1,7 | 6,4±1,3 | 7,3±1,9 | 7,2±1,4 | 8,9±2,8 | 7,0±1,6 | 6,8±1,1 |
| Билирубин прямой, мкмоль/л | 2,5±0,3 | 2,4±0,3 | 2,6±0,7 | 2,4±0,8 | 2,6±0,4 | 2,5±0,7 | 3,9±0,4 | 2,4±0,6 | 2,3±0,5 |
| АСТ, ед/л | 86,3 ±4,1 | 85,2±4,5 | 86,4±6,2 | 85,4 ±3,5 | 88,9±4,3 | 87,9 ±3,9 | 89,8 ±5,2 | 85,7 ±2,4 | 86,3±4,4 |
| АЛТ, ед/л | 46,1 ±2,4 | 46,3±2,6 | 45,8±3,4 | 47,0 ±2,7 | 48,9±3,9 | 48,8 ±3,2 | 49,2 ±3,1 | 46,2 ±3,0 | 45,9±3,2 |
| Мочевина, моль/л | 7,1±0,3 | 7,2±0,5 | 7,3±0,6 | 7,7±0,4 | 8,5±0,4 | 7,4±0,9 | 9,2±0,9 | 7,8±0,3 | 6,9±0,8 |
| Креатинин, мкмоль/л | 49,9 ±2,4 | 48,4±2,7 | 48,9±3,4 | 49,7 ±2,4 | 48,3±3,4 | 49,4 ±2,3 | 51,1 ±2,4 | 48,0 ±2,5 | 47,9±3,4 |

| Показатели | Био-железо с микроэлементами | | | | | | | | |
|--|---|----------------|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------|------------------|
| | Контр- оль (10, 20, 30, 40-е сутки) | Терап. доза | 5крат- ная доза | Терап. доза | 5крат- ная доза | Терап. доза | 5крат- ная доза | Терап. доза | 5кратная доза |
| | | 10-е сутки | 10-е сутки | 20-е сутки | 20-е сутки | 30-е сутки | 30-е сутки | 40-е сутки | 40-е сутки |
| Общий белок, г/л | 76,9 ±3,7 | 76,5±4,6 | 77,0±5,3 | 75,7 ±3,3 | 76,4±4,0 | 75,8 ±4,2 | 78,8 ±4,2 | 76,5 ±4,1 | 77,2±3,8 |
| Железо, мкмоль/л | 12,0 ±0,2 | 15,0±0,4 | 18,2±1,5* | 20,1 ±1,4* | 25,6±1,7* | 24,9 ±2,3* | 27,4 ±2,2* | 24,4 ±2,3* | 26,2±2,4* |
| Гематокрит (Ht, PVC), % | 47,6 ±2,7 | 49,8±2,4 | 51,3±2,5 | 54,4 ±2,3 | 55,4±2,8 | 54,5 ±2,6 | 55,4 ±2,2 | 54,2 ±2,1 | 54,8±2,3 |
| Гемоглобин (Hb), x10 г/л | 156,2 ±7,8 | 159,9 ±4,2 | 160,3 ±4,6 | 168,7 ±2,5 | 169,9 ±5,3 | 174,5 ±6,4* | 175,1 ±4,2* | 170,9 ±5,5* | 171,2±4,3 |
| Эритроциты (RBC), x10 ¹² /л | 7,8±0,4 | 8,4±0,8 | 8,9±0,5 | 9,4±0,5 | 9,3±0,8 | 9,8±0,7 | 10,7 ±0,4 | 9,9±0,5 | 9,8±0,6 |
| Цветовой показатель | 0,47 ±0,03 | 0,48 ±0,03 | 0,51 ±0,03 | 0,51 ±0,05 | 0,53 ±0,04 | 0,52 ±0,04 | 0,53 ±0,03 | 0,52 ±0,03 | 0,52±0,05 |
| Среднее содержание Hb в эритроците (MCH), Пг | 20,7 ±1,3 | 22,4±1,3 | 22,8±1,8 | 23,9 ±1,4 | 23,2±1,4 | 23,4 ±1,5 | 23,6 ±1,4 | 22,8 ±1,7 | 22,1±1,3 |
| Средняя концентрация Hb в эритроците (MCHC), % | 33,9 ±1,8 | 34,9±1,3 | 34,9±1,4 | 35,8 ±1,5 | 35,7±1,5 | 35,9 ±1,2 | 35,6 ±1,7 | 35,9 ±1,2 | 34,8±1,6 |
| Средний объем эритроцита (MCV), мкм ³ | 58,4 ±2,8 | 60,3±2,3 | 61,6±2,2 | 61,8 ±2,5 | 62,6±2,2 | 63,8 ±2,1 | 63,6 ±2,3 | 62,2 ±2,2 | 62,4±2,1 |
| Показатель анизцитоза эритроцитов (RDW), % | 21,1 ±1,2 | 21,2±1,1 | 20,4±1,9 | 21,5 ±1,3 | 21,4±1,6 | 20,1 ±1,3 | 20,2 ±1,4 | 20,1 ±1,4 | 20,1±1,2 |
| Лейкоциты (WBC), x10 ⁹ /л | 8,3±0,7 | 8,2±0,6 | 8,8±0,6 | 8,7±0,4 | 8,2±0,1 | 8,3±0,4 | 8,7±0,8 | 8,8±0,7 | 8,4±0,3 |

* – P 0,05

Результаты копрологических исследований представлены в таблице 4.

Таблица 4

Копрологические исследования при изучении хронической токсичности био-железа с микроэлементами

| Показатели | Био-железо с микроэлементами | | | | | | | | |
|------------|---|----------------|-----------------------|----------------|------------------|----------------|-----------------------|----------------|------------------|
| | Контр- оль (10, 20, 30, 40-е сутки) | Терап. доза | 5крат- ная доза | Терап. доза | 5кратная доза | Терап. доза | 5крат- ная доза | Терап. доза | 5кратная доза |
| | | 10-е сутки | 10-е сутки | 20-е сутки | 20-е сутки | 30-е сутки | 30-е сутки | 40-е сутки | 40-е сутки |
| Цвет | Корич. | Корич. | Корич. | Корич. | Корич. | Корич. | Корич. | Корич. | Корич. |
| pH | 6,5 | 6,5 | 6,5 | 6,5 | 7,0 | 6,5 | 7,0 | 6,5 | 6,5 |

| Препарат | Био–железо с микроэлементами | | | | | | | | |
|--|---|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | Контроль (10, 20, 30, 40–е сутки) | Терап. доза | 5крат- ная доза | Терап. доза | 5кратная доза | Терап. доза | 5крат- ная доза | Терап. доза | 5кратная доза |
| | | 10–е сутки | 10–е сутки | 20 – е сутки | 20–е сутки | 30–е сутки | 30 – е сутки | 40–е сутки | 40–е сутки |
| Билирубин неизм. | – | – | – | – | + | – | + | – | + |
| Стеркобе- лин | ++ | ++ | ++ | ++ | +++ | ++ | +++ | ++ | +++ |
| Кровь | – | – | – | – | – | – | + | – | – |
| Слизь | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| Перевари- мость корма | Уд. | Уд. | Уд. | Уд. | Уд. | Уд. | Неуд. | Уд. | Уд. |
| Полупере- варенные мышечные волокна | – | – | – | – | + | – | + | – | – |
| Клетчатка, крахмал | п\к ++ н\л ++ | п\к ++ н\л ++ | п\к ++ н\л ++ | п\к ++ н\л ++ | п\к ++ н\л ++ | п\к ++ н\л ++ | п\к ++ н\л ++ | п\к ++ н\л ++ | п\к ++ н\л ++ |
| Нейтраль- ный жир | – | – | – | – | + | + | + | – | + |
| Клеточные элементы | – | – | – | – | – | – | Эритр. един. | – | – |
| Активность микрофло- ры | актив- ная | актив- ная | актив- ная | актив- ная | средняя | актив- ная | сред- няя | активная | активная |

Показатели переваримости корма у животных из опытных групп, по сравнению с данными показателями у животных из контрольной группы, при изучении каловых масс крыс в течение использования препарата био–железо с микроэлементами изменений не претерпели.

Выводы

Таким образом, в результате всестороннего исследования по установлению степени влияния препарата био–железо с микроэлементами на физиологические процессы и функции организма белых крыс линии Wistar было обнаружено его благотворное влияние на жизнедеятельность животных при длительном введении в терапевтической и даже пятикратной дозе, что говорит о том, что использование данного препарата в целом связывает воедино превращение и использование питательных веществ в процессе обмена, так как железо является необходимым компонентом ряда ферментов геминовой и негеминовой структуры, стимулирует кроветворение, выполняет окислительную роль в процессе тканевого дыхания, обеспечивает образование АТФ и креатинфосфата, в составе гемоглобина участвует в выполнении буферной роли и в

транспорте кислорода. При взаимодействии с белками, пептидами, аминокислотами происходит процесс хелатирования железа, при этом резко возрастает активность хелаткомплексов, что компенсирует дефицит этих биологически активных веществ в организме животных, вызванный нарушениями в кормлении, стрессами, перенесенными заболеваниями, профилактическими прививками и дегельминтизацией животных, а также **увеличивает** биологическую доступность железа в организме животных.

Библиографический список

1. Антипов А.А., Дельцов А.А. Влияние энтеральных лекарственных препаратов железа на клиническое состояние крыс и морфологию кишечника в эксперименте по изучению отрой токсичности // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. 2014. № 1. С. 16–19.
2. Антипов В.А., Трошин А.Н. Сравнительное распределение железа из протеиновых и минеральных комплексов при их внутреннем применении // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2015. № 2. С. 95–97.
3. Гомеостаз. Под ред. П.Д. Горизонтова. М.: Медицина, 1976. 464 с.
4. Дорожкин В.И., Павленко Г.И., Макарова Е.С. Влияние ДАФС-25 на некоторые показатели гомеостаза крыс при поступлении свинца и меди // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. 2016. № 1 (17). С. 86–92.
5. Дорожкин В.И., Пчельников Д.В. Влияние биокоординационных соединений на продуктивность поросят-отъемышей // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. 2017. № 1 (21). С. 69–73.
6. Йод в ветеринарии / Антипов В.А., Шантыз А.Х., Громько Е.В., Егунова А.В., Манукало С.А. / Монография. Краснодар, 2011. 306 с.
7. Клопов М.И., Максимов В.И. Биологически активные вещества в физиологических и биохимических процессах в организме животного // Санкт-Петербург, Лань, 2012. 448 с.
8. Максимов В.И., Лысов В.Ф. некоторые аспекты этологии животных // Вестник Российской академии сельскохозяйственных наук. 2006. № 2. С. 21–22.
9. Нечаева А.В., Трошин А.Н. Изучение мутагенной активности и канцерогенности железосодержащего препарата ферро-квин // Труды Кубанского государственного аграрного университета. 2008. № 10. С. 178–182.
10. Никонова Э.Б., Максимов В.И. Супрессия т-лимфоцитов у норок на фоне нарушения минерального обмена // Ветеринарная патология. 2006. № 3. С. 128–132.
11. Папуниди К.Х., Иванов А.В., Зухрабов М.Г. Патология обмена веществ и пути его коррекции // Ветеринарный врач. 2000. № 1. С. 62.
12. Ромащенко С.В., Шантыз А.Ю., Шантыз А.Х. Морфологические изменения щитовидной железы бройлеров под действием йодсодержащих добавок // Труды Кубанского государственного аграрного университета. 2012. № 38. С. 141–144.
13. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Р.У. Хабриева / М.: Издательский дом «Русский врач», 2005. 832 с.
14. Староверова И.Н., Максимов В.И., Зайцев С.Ю. Определение дефицита минеральных веществ у пушных зверей // Доклады РАСХН. 2010. № 3. С. 41–43.
15. Степика А.В., Неваева А.В., Трошин А.Н. Влияние ферро-квина на показатели обмена веществ поросят // В сборнике: Актуальные проблемы современной ветеринарии материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию ветеринарной науки Кубани. 2011. С. 85–87.

16. Трошин А.Н. Острая токсичность железосодержащего лекарственного средства ферро-квин // Труды Кубанского государственного аграрного университета. 2006. № 2. С. 134–145.

17. Трошин А.Н. Синтез железо-протеиновых комплексов как путь повышения эффективности и безопасности ферротерапии животных при железодефицитной анемии // Ветеринарная практика. 2007. № 1. С. 24–27.

18. Трошин А.Н., Нечаева А.В. Биодоступность и перспективы ферро-протеинов в качестве источника железа при его дефиците // Современные наукоемкие технологии. 2007. № 3. С. 31–32.

19. Уразаев Д.Н., Дельцов А.А., Парасюк А.Ю. Основные аспекты и пути совершенствования фармацевтического синтеза железодекстрановых препаратов // Аграрная наука. 2013. № 8. С. 24–25.

20. Шантыз А.Ю., Ромащенко С.В., Шантыз А.Х. Морфология и биохимия крови при коррекции экспериментального гипотиреоза // Труды Кубанского государственного аграрного университета. 2012. № 37. С. 181–184.

21. Шантыз А.Ю., Шантыз А.Х., Дробинко А.П. Изменения морфологических структур и гормонального фона щитовидной железы при гипотиреозе и его коррекции // Труды Кубанского государственного аграрного университета. 2014. № 47. С. 126–128.

22. Staroverova I.N., Maksimov V.I., Zaitsev S.Yu. Determination of deficiency of mineral substances in furbearing animals // Russian Agricultural Sciences. 2010. Vol. 36. № 3. P. 198–200.

PHYSIOLOGICAL INFLUENCE OF IRON–HYDROXIDE POLYMALTOSES COMPLEX ON LABORATORY ANIMALS IN ALIMENTARY INTRODUCTION

A.A. DELTSOV, V.I. MAKSIMOV, N.A. BALAKIREV, S. YU. KOZLOV,
I.N. STAROVEROVA

(Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology - MVA named after K.I. Skryabin)

To correct the disturbance of mineral metabolism, the use of microelement preparations is widely used. So, for the prevention and treatment of iron deficiency anemia, iron preparations are used for enteral and prenatal administration. Currently, one of the promising medicines is iron–hydroxide polymaltose complex (bio–iron preparation with microelements, containing in 1.0 cm³ of solution 50.0 mg of iron (III valence), copper – 4.0 mg, cobalt – 0.25 mg, selenium 0.25 mg, iodine 0.15 mg). The aim of the studies was to determine the effect of this drug on the state of laboratory animals with prolonged continuous oral administration in therapeutic and five–fold doses. The experiment was carried out on white Wistar rats of both sexes, 40–45 days old, whose body weight ranged from 140 g to 160 g, in accordance with the guidelines for the preclinical study of new pharmacological substances. As a result of the research it was established that the administration of the drug in a therapeutic and five–fold dose during the month does not affect the clinical state of the animals, the total and the average daily gain. The preparation does not have a negative effect on the metabolism and the state of internal organs, which is established by pathoanatomical and pathohistological study. It activates the processes of hemopoiesis by increasing the number of erythrocytes and hemoglobin. Thus, the iron preparation based on the hydroxide of the polymaltose complex is a safe drug and can be recommended for use.

Key words: iron, microelements, iron deficiency anemia, toxicity, drug, rats.

References

1. *Antipov A.A., Del'tsov A.A.* Vliyaniye enteral'nykh lekarstvennykh preparatov zheleza na klinicheskoye sostoyaniye krysa i morfologiyu kishechnika v eksperimente po izucheniyu otroya toksichnosti [Influence of enteral medicinal preparations of iron on the clinical state of rats and the intestine morphology in an experiment on studying toxicity] // Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal. Sel'skokhozyaystvennyye zhivotnyye. 2014. No. 1. Pp. 16–19.
2. *Antipov V.A., Troshin A.N.* Sravnitel'noye raspredeleniye zheleza iz proteinovykh i mineral'nykh kompleksov pri ikh vnutrennem primenenii [Comparative distribution of iron from protein and mineral complexes with their internal application] // Voprosy normativno-pravovogo regulirovaniya v veterinarii. 2015. No. 2. Pp. 95–97.
3. Gomeostaz [Homeostasis]. Ed. by P.D. Gorizontov. M.: Meditsina, 1976. 464 p.
4. *Dorozhkin V.I., Pavlenko G.I., Makarova Ye.S.* Vliyaniye DAFS-25 na nekotoryye pokazateli gomeostaza krysa pri postuplenii svintsa i medi [The effect of DAFS-25 on some indices of homeostasis in rats with the intake of lead and copper] // Rossiyskiy zhurnal Problemy veterinarnoy sanitarii, gigiyeny i ekologii. 2016. No. 1 (17). Pp. 86–92.
5. *Dorozhkin V.I., Pchel'nikov D.V.* Vliyaniye biokoordinatsionnykh soyedineniy na produktivnost' porosyat-ot'yemyshey [Influence of bio-coordination compounds on the productivity of piglets-weaners] // Rossiyskiy zhurnal Problemy veterinarnoy sanitarii, gigiyeny i ekologii. 2017. No. 1 (21). Pp. 69–73.
6. Yod v veterinarii [Iodine in veterinary medicine] / Antipov V.A., Shantyz A.Kh., Gromyko Ye.V., Yegunova A.V., Manukalo S.A. / Monografiya. Krasnodar, 2011. 306 p.
7. *Klopov M.I., Maksimov V.I.* Biologicheski aktivnyye veshchestva v fiziologicheskikh i biokhimicheskikh protsessakh v organizme zhivotnogo [Biologically active substances in physiological and biochemical processes in an animal organism] // Sankt-Peterburg, Lan', 2012. 448 p.
8. *Maksimov V.I., Lysov V.F.* nekotoryye aspekty etologii zhivotnykh [Some aspects of the ethology of animals] // Vestnik Rossiyskoy akademii sel'skokhozyaystvennykh nauk. 2006. No. 2. Pp. 21–22.
9. *Nechayeva A.V., Troshin A.N.* Izucheniye mutagennoy aktivnosti i kantserogenosti zhelezosoderzhashchego preparata ferro-kvin [Study of mutagenic activity and carcinogenicity of iron-containing ferroquin preparation] // Trudy Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. 2008. No. 10. Pp. 178–182.
10. *Nikonova E.B., Maksimov V.I.* Supressiya t-limfotsitov u norok na fone narusheniya mineral'nogo obmena [Suppression of t-lymphocytes in mink against the background of the disturbance of mineral metabolism] // Veterinarnaya patologiya. 2006. No. 3. Pp. 128–132.
11. *Papunidi K.Kh., Ivanov A.V., Zukhrabov M.G.* Patologiya obmena veshchestv i puti yego korrektsii [Pathology of metabolism and ways of its correction] // Veterinarnyy vrach. 2000. No. 1. P. 62.
12. *Romashchenko S.V., Shantyz A.Yu., Shantyz A.Kh.* Morfologicheskiye izmeneniya shchitovidnoy zhelezy broylerov pod deystviyem yodsoderzhashchikh dobavok [Morphological changes in the thyroid gland of broilers under the influence of iodine-containing additives] // Trudy Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. 2012. No. 38. Pp. 141–144.
13. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv [Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Ed. by R.U. Khabriyev / M.: Izdatel'skiy dom "Russkiy vrach", 2005. 832 s.

14. *Staroverova I.N., Maksimov V.I., Zaytsev S.Yu.* Opredeleniye defitsita mineral'nykh veshchestv u pushnykh zverey [Determination of mineral deficiencies in fur-bearing animals] // *Doklady RASKHN.* 2010. No. 3. Pp. 41–43.

15. *Stepika A.V., Nevayeva A.V., Troshin A.N.* Vliyaniye ferro-kvina na pokazateli obmena veshchestv porosyat [Influence of ferro-quin on the metabolism of piglets] // In: *Aktual'nyye problemy sovremennoy veterinarii materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchenoy 65-letiyu veterinarnoy nauki Kubani.* 2011. Pp. 85–87.

16. *Troshin A.N.* Ostraya toksichnost' zhelezosoderzhashchego lekarstvennogo sredstva ferro-kvin [Acute toxicity of the iron-containing ferro-quin preparation] // *Trudy Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta.* 2006. No. 2. Pp. 134–145.

17. *Troshin A.N.* Sintez zhelezo-proteinovykh kompleksov kak put' povysheniya effektivnosti i bezopasnosti ferrotterapii zhyvotnykh pri zhelezodefitsitnoy anemii [Synthesis of iron-protein complexes as a way of increasing the efficiency and safety of animal ferrottherapy in iron deficiency anemia] // *Veterinarnaya praktika.* 2007. No. 1. Pp. 24–27.

18. *Troshin A.N., Nechayeva A.V.* Biodostupnost' i perspektivy ferro-proteinov v kachestve istochnika zheleza pri yego defitsite [Bioavailability and the prospects of ferro-proteins as a source of iron in its deficiency] // *Sovremennyye naukoemykiye tekhnologii.* 2007. No. 3. Pp. 31–32.

19. *Urazayev D.N., Del'tsov A.A., Parasyuk A.Yu.* Osnovnyye aspekty i puti sovershenstvovaniya farmatsevticheskogo sinteza zhelezodekstranovykh preparatov [The main aspects and ways of improving the pharmaceutical synthesis of iron-dextran preparations] // *Agrarnaya nauka.* 2013. No. 8. Pp. 24–25.

20. *Shantyz A.Yu., Romashchenko S.V., Shantyz A.Kh.* Morfologiya i biokhimiya krovi pri korrektsii eksperimental'nogo gipotireoza [Morphology and biochemistry of blood in the correction of experimental hypothyroidism] // *Trudy Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta.* 2012. No. 37. Pp. 181–184.

21. *Shantyz A.Yu., Shantyz A.Kh., Drobinko A.P.* Izmeneniya morfologicheskikh struktur i gormonal'nogo fona shchitovidnoy zhelezy pri gipotireoze i yego korrektsii [Changes in the morphological structures and hormonal background of the thyroid gland in hypothyroidism and its correction] // *Trudy Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta.* 2014. No. 47. Pp. 126–128.

22. *Staroverova I.N., Maksimov V.I., Zaitsev S.Yu.* Determination of deficiency of mineral substances in furbearing animals // *Russian Agricultural Sciences.* 2010. Vol. 36. No. 3. Pp. 198–200.

Максимов Владимир Ильич – д. б. н., проф. кафедры физиологии, фармакологии и токсикологии им. А.Н. Голикова и И.Е. Мозгова МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина (109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23; тел.: 9269028848; e-mail: dr.maximov@gmail.com).

Дельцов Александр Александрович – д. в. н., доц. кафедры физиологии, фармакологии и токсикологии им. А.Н. Голикова и И.Е. Мозгова МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина (109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23; тел.: (495) 377-97-50; e-mail: deltsov-81@mail.ru).

Балакирев Николай Александрович – д. с.-х. н., проф., академик РАН, зав. кафедрой мелкого животноводства МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина (109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23; тел.: 9250658492; e-mail: kafedra.zverovodstva@yandex.ru).

Козлов Сергей Анатольевич – д. б. н., проф., зав. кафедрой крупного животноводства и механизации МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина (109472, г. Москва,

ул. Академика Скрябина, д. 23; тел.: 9263606527; e-mail:ksa64@mail.ru).

Староверова Ирина Николаевна – д. б. н., доц. кафедры радиобиологии и вирусологии МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина (109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23; тел.: 9037845443; e-mail: irina_staroverova@mail.ru).

Vladimir I. Maksimov – DSc (Bio), Professor, the Department of Physiology, Pharmacology and Toxicology named after A.N. Golikov and I.E. Mozgov, Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology - MVA named after K.I. Scriabin (109472, Moscow, Akademika Skryabina Str., 23; phone: 9269028848; e-mail: dr.maximov@gmail.com).

Aleksandr A. Deltsov – DSc (Vet), Associate Professor, the Department of Physiology, Pharmacology and Toxicology named after A.N. Golikov and I.Ye. Mozgov, Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology - MVA named after K.I. Scriabin (109472, Moscow, Akademika Skryabina Str., 23, phone: (495) 377-97-50; e-mail: deltssov-81@mail.ru).

Nikolai A. Balakirev – DSc (Ag), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Small Animal Husbandry, Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology - MVA named after K.I. Scriabin (109472, Moscow, Akademika Skryabina Str., 23; phone: 9250658492; e-mail: kafedra.zverovodstva@yandex.ru).

Sergey A. Kozlov – DSc (Bio), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Large Animal Husbandry and Mechanization, Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology - MVA named after K.I. Scriabin (109472, Moscow, Akademika Skryabina Str., 23; phone: 9263606527; e-mail: ksa64@mail.ru).

Irina N. Staroverova – DSc (Bio), Associate Professor, the Department of Radiobiology and Virology, Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology - MVA named after K.I. Scriabin (109472, Moscow, Akademika Skryabina Str., 23; phone: 9037845443; e-mail: irina_staroverova@mail.ru).