

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РФ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

**Соколова Екатерина Александровна**

**КЛИНИКО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ  
НОВЫХ ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ  
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ АЛИМЕНТАРНОЙ АНЕМИИ ПОРОСЯТ**

06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных,  
патология, онкология и морфология животных

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Научный руководитель:  
доктор ветеринарных наук, профессор  
Орбец Владимир Александрович

Ставрополь – 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	ВВЕДЕНИЕ .....	4
	ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.....	10
1.	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1.	Биологическая роль и метаболизм железа в организме животных.....	10
1.2.	Средства профилактики и лечения железодефицитной анемии в свиноводстве.....	24
2.	СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1.	Материалы и методы исследований.....	47
2.2.	РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	55
2.2.1.	Разработка новых железосодержащих препаратов.....	55
2.2.2.	Изучение фармакотоксикологических свойств разработанных железосодержащих препаратов.....	60
2.2.2.1.	Изучение острой токсичности «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» на белых мышах.....	60
2.2.2.2.	Изучение острой токсичности «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» на белых крысах.....	64
2.2.2.3.	Изучение острой токсичности «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» на белых мышах...	67
2.2.2.4.	Изучение острой токсичности «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» на белых крысах...	70
2.2.2.5.	Изучение подострой токсичности «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» на белых мышах.....	73
2.2.2.6.	Изучение подострой токсичности «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» на белых крысах.....	74
2.2.2.7.	Изучение подострой токсичности «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» на белых мышах.....	76
2.2.2.8.	Изучение подострой токсичности «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» на белых крысах.....	77
2.2.2.9.	Определение аллергенного и раздражающего действия «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» и «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата».....	79
2.2.3.	Определение оптимальной терапевтической дозы	

	при применении «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» на морских свинках.....	81
2.2.4.	Определение оптимальной терапевтической дозы при применении «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» на морских свинках.....	91
2.2.5.	Сравнительная эффективность новых разработанных железосодержащих препаратов при моделировании анемии на морских свинках.....	100
2.2.6.	Профилактическая эффективность разработанных препаратов при железодефицитной анемии поросят в сравнении с препаратами-аналогами.....	106
2.2.7.	Влияние разработанных препаратов на прирост живой массы и показатели мясной продуктивности у поросят.....	129
2.2.8.	Экономическая эффективность применения новых разработанных препаратов в производственных условиях.....	133
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	134
	ВЫВОДЫ.....	138
	ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ.....	140
	ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	140
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	141
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142
	ПРИЛОЖЕНИЯ.....	162

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Обеспечение стабильного роста производства продукции животноводства – одна из основных целей Федеральной научно-технической программы развития сельского хозяйства. Второй по значимости отраслью животноводства является свиноводство, на долю которого приходится треть производимого мяса в стране. За последнее годы, по данным Федеральной службы государственной статистики, наблюдается прогрессирующая тенденция развития данной отрасли.

Многолетняя мировая практика свиноводства подтверждает высокую скороспелость данного вида животных, прекрасные вкусовые качества, питательность мяса и самое главное – способность в короткие сроки увеличить производство продовольственной продукции, и тем самым обеспечить оптимальный баланс рациона питания населения. Концепция развития свиноводства в нашей стране предусматривает увеличение не менее чем в три раза среднегодового производства свинины [93].

Относительная скорость роста свиней резко возрастает не в конце их внутриутробного развития, а в первый месяц после рождения. Если нормально развитый поросенок рождается с живой массой 1,1–1,2 кг, то к моменту отъема она может увеличиваться в 16–20 раз, а к 6–7 мес. – в 50–60 раз. Для обеспечения прироста поросенка в 1 кг необходимо усвоение примерно 27 мг железа. Это приводит к тому, что на фоне отсутствия возможности пополнения запасов через 12–15 дней после рождения происходит полное истощение его депо в печени [40].

Развитие железодефицитной анемии у поросят нередко сопровождается снижением иммунной реактивности животных. На фоне дефицита железа снижается иммунологическая реактивность организма, сопровождающаяся повышением заболеваемости преимущественно органов пищеварительной и дыхательной систем. У иммунодефицитных животных отмечают угнетение эритропоэза, снижение концентрации иммуноглобулинов, комплемента,

лизоцима, пропердина (Антипов А. А., 1983; Карелин А. И., 1983; Кальницкий Б. Д., 1988;).

В масштабах хозяйства в среднем от алиментарной анемии может погибать до четырех поросят из каждого помета. Треть ущерба хозяйству приносит именно алиментарная анемия поросят. Немаловажным остается тот факт, что помимо прямых потерь, в связи с гибелью животных, хозяйство несет большие финансовые расходы на лечение и профилактику различных вторичных патологий, уменьшается рентабельность в результате замедления темпов роста, ухудшения племенных качеств, повышения коэффициента конверсии корма и ухудшения технологических показателей мяса [71].

Учитывая биологическую роль железа, ведущие фармацевтические компании предпринимают усилия для решения этой острой проблемы свиноводства, разрабатывая и внедряя различные препараты с использованием железа в различных формах для более полноценного его усвоения организмом животных.

В профилактике железодефицитной анемии важное значение приобретает биодоступность железосодержащих препаратов, поскольку от этого зависит в конечном итоге эффективность терапии. В связи с этим актуальными являются разработка и применение в свиноводстве препаратов, обеспечивающих компенсацию дефицита железа у новорожденных поросят и повышение резистентности, положительно влияющих на рост и развитие животных.

### **Степень разработанности**

В нашей стране изучению эффективности применения железосодержащих препаратов посвящены работы: А. И. Карелина (1975), В. И. Дорожкина (1998), Н. А. Пудовкина (2015), А. В. Бушова (2005), А.А. Дельцова (2009), А. В. Нечаевой (2007, 2010), А. А. Антипова (2013), А. Н. Трошина (2013) и др.

Применение различных железосодержащих препаратов для свиноводства отражено в работах зарубежных исследователей: Р. А. Dilov

(1975), A. K. Egeli et al. (1998), E. B. Kegley (2002), T. S. Kickler et al. (2004), M. Svoboda et al. (2008, 2018).

Несмотря на наличие работ, посвящённых терапии и профилактике алиментарной анемии у животных, изучению новых железосодержащих препаратов, их доля, затрагивающая вопросы разработки комплексных соединений, содержащих синергетически эффективную фармацевтическую композицию действующих веществ чрезвычайно мала. Поэтому, разработка и внедрение новых ферропрепаратов для профилактики железодефицитной анемии поросят сохраняется актуальной для ветеринарной науки и практики.

**Целью** работы явилась разработка и клинико-терапевтическая оценка эффективности новых железосодержащих препаратов для профилактики алиментарной анемии поросят.

В соответствии с целью были поставлены следующие **задачи**:

- разработать технологию синтеза новых железосодержащих препаратов;
- изучить фармако-токсикологические свойства и отработать схемы применения разработанных препаратов;
- сравнить эффективность новых железосодержащих препаратов при моделировании анемии на лабораторных моделях;
- установить эффективность применения новых железосодержащих препаратов в профилактике железодефицитной анемии поросят.

**Научная новизна.** Впервые в ветеринарной практике предложены оригинальные составы и схемы применения новых железосодержащих препаратов. Изучены фармакотоксикологические свойства данных препаратов на лабораторных и продуктивных животных, установлена высокая эффективность при профилактике алиментарной анемии поросят и положительное влияние на показатели продуктивности свиней.

Получены патенты РФ на изобретения № 2540506 от 20.11.2014 «Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии у поросят» ( авторы: Оробец В. А., Серов А. В., Блинов А. В., **Момотова Е. А.**) [64]

(Приложение 1) и №2623071 от 21.07.2017 «Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат для сельскохозяйственных животных» (авторы: Оробец В. А., Серов А. В., Соколова Е. А., Блинов А. В., Севостьянова О. И.) [65] (Приложение 2).

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Теоретическая значимость диссертационного исследования определяется тем, что научные и практические проблемы, поднимаемые в ней, непосредственно связаны с решением актуальных задач повышения эффективности, конкурентоспособности и качества продукции отечественного свиноводства.

Разработанные способы применения предлагаемых железосодержащих комплексов могут быть использованы в свиноводческой отрасли для повышения сохранности, продуктивности и качества получаемой продукции.

Результаты исследований используются в учебном процессе при преподавании дисциплин «Внутренние незаразные болезни», «Токсикология» для студентов факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» (Приложение 3), ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет ГАУ им. Вавилова», ФГБОУ ВО «Воронежский государственный аграрный университет им. Императора Петра I», ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный аграрный университет».

**Методология и методы исследования.** Основой методологии исследования явилась научно обоснованная постановка проблемы разработки и изучения фармакотоксикологических свойств и эффективности применения железосодержащих комплексов в свиноводстве с получением научных результатов, подтвержденных патентами РФ на изобретение, отражающих полезность и достоверность. Созданная в результате выполнения диссертации экспериментальная база данных позволяет сформулировать новые рекомендации, кроме того, полученные практические результаты дополняют и развивают теорию частной лекарственной профилактики железодефицитной анемии поросят.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Сущность технологии получения новых ферропрепаратов заключается в синтезе железодекстранового комплекса, содержащего компоненты-синергисты и хелатного комплекса трехвалентного железа с глюконовой кислотой.

2. Разработанные железосодержащие комплексные препараты малотоксичны для лабораторных моделей и поросят, не обладают аллергенным и раздражающим действием и оказывают стимулирующее влияние на гемопоэз.

3. Применение разработанных комплексных ферропрепаратов, на фоне нормализации физиолого-биохимических параметров, профилактирует развитие анемии и способствует росту и развитию поросят.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность полученных результатов подтверждается использованием современных методов исследования и применением статистической обработки. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых источниках и апробированы на специализированных научных конференциях.

Основные положения диссертации были представлены, обсуждены и положительно охарактеризованы на научно-практических конференциях:

- на кафедре терапии и фармакологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» (Ставрополь, протокол № 3 от 06.10.2015; протокол № 14 от 15.03.2016; протокол № 3 от 09.09.2016; протокол № 10 от 28.02.2017; протокол № 4 от 12.09.2017; протокол № 18 от 05.03.2018);

- 81, 82, 83 научно-практической конференции «Аграрная наука – Северо-Кавказскому федеральному округу» (г. Ставрополь, 2016-2018);

- III Международном конгрессе ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии» (Санкт-Петербург, 2014 г.);



- VI Международной научно-практической конференции «Научно-техническое творчество молодежи – путь к обществу, основанному на знаниях» (Москва, ВВЦ 2014 г.);

- III Международной научно-практической конференции «International Innovation Research» (Пенза, 2016 г.);

- Международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки РСФСР, доктора ветеринарных наук, профессора Кабыша А. А. (Троицк, 2017 г.).

**Личный вклад соискателя.** Организация и проведение экспериментальной части работы, отбор и анализ проб для исследования, а также статистическая обработка результатов выполнялись лично автором в течение трех лет.

Доля участия соискателя при выполнении работы составляет 85 %.

**Публикация результатов исследований.** По результатам научно-исследовательской работы опубликовано 13 научных работ, из них 5 – в журналах, входящих в Перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций («Вестник ветеринарии», «Вестник АПК Ставрополя», «Ветеринария Кубани», «Ветеринария и кормление»), в том числе получено 2 патента.

**Объем и структура работы.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, включающих материалы и методы исследований, результаты исследований, заключение, выводы, предложения производству; списка литературы и приложений. Содержание работы изложено на 168 страницах машинописного текста, включает 31 таблицу и 35 рисунков. Библиографический список состоит из 166 источников, в том числе 71 иностранных авторов.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Анимию как заболевание в сельском хозяйстве начали рассматривать только в XX веке прошлого столетия. Она часто не распознается, но анемия несет серьезные последствия, которые касаются не только здоровья, но и роста и развития животных. Высокие финансовые затраты, которые выделяются на лечение и содержание животных, зачастую не окупают конечный продукт.

Железодефицитная анемия – одна из самых серьезных проблем в современном свиноводстве. Основной причиной заболевания поросят является недостаточное количество железа в организме животных. Необходимая потребность поросят в данном микроэлементе определяется расходом железа на осуществление процессов, поддерживающих гомеостаз организма, интенсивным приростом живой массы и соответственно резким увеличением объема крови [158].

Все поросята рождаются с ограниченными запасами железа в организме. Этих резервов достаточно для поддержания нормального уровня гемоглобина (120–130 г/л) в течение 3–4 дней, но к 10–14-му дню жизни он резко снижается (до 60–70 г/л) [7].

При анемии уменьшается содержание гемоглобина в единице объема крови. Зачастую анемия является вторичным симптомом многих патологических процессов, протекающих в организме животных [62].

#### 1.1. Биологическая роль и метаболизм железа в организме животных

Железо (Fe) – элемент, необходимый для нормальной работы живых организмов, относится к эссенциальным микроэлементам, выполняющий одну из ключевых ролей в обеспечении внутриклеточных реакций и пролиферации [48, 112].

Хорошо изучен процесс обмена железа и его биодинамика в организмах животных и человека. Метаболизм и катаболизм железа одни из интересных обменных механизмов в организме. Всасываясь и связываясь с белками, железо входит в состав простетических групп ферментов, т. е. является небелковым компонентом, ковалентно связанным с белком и выполняющим ключевую роль в биологической активности данного белка. Железо участвует в энергетическом обмене – дыхательная цепь, а также является переносчиком кислорода к клеткам и транспортером углекислого газа от них. Эта роль сводится к участию в синтезе белков-ферментов, таких как цитохромы, которые переносят электроны в ходе биологического окисления, а также пероксидазы и каталазы, отвечающих за процесс расщепления пероксида водорода, являющегося токсичным веществом, с образованием воды и различных форм кислорода [144, 145, 147].

Биологическая роль железа в метаболических процессах организма определяется биологическими функциями белков – гемоглобина и миоглобина. Гемоглобин и миоглобин относятся к классу сложных белков – хромопротеинов подгруппы гемосодержащих протеинов.

Уникальным свойством этих белков является образование временного соединения с молекулой кислорода без изменения степени окисления железа  $Fe^{2+}$ . Гемоглобин находится в эритроцитах, транспортируя кислород от легких к клеткам, а обратно из клетки к легким углекислый газ. Эта его функция отвечает за регуляцию кислотно-основного равновесия в живом организме, являясь основной буферной системой крови. Миоглобин в основном находится в мышечной ткани, значительные количества сосредоточены в миокарде, отвечая за запас кислорода для аэробного митохондриального окисления при интенсивной мышечной работе, и транспортирует кислород внутриклеточно к митохондриям [48].

Железо жизненно важно для почти всех организмов из-за его способности отдавать и принимать электроны с относительной легкостью. Он служит кофактором для многих белков и ферментов, необходимых для

кислородного и энергетического метаболизма, а также для ряда других важных процессов. Млекопитающие используют различные механизмы для регулирования гомеостаза железа на системном и клеточном уровнях [140].

Таким образом, железо является важным элементом для многочисленных фундаментальных биологических процессов, но в то же время железо токсично при его избыточном поступлении в организм [101, 104].

Любой дисбаланс в гомеостазе железа может привести к развитию патологических состояний, связанных либо с перегрузкой железа, либо с дефицитом железа [119].

Железо участвует в активности оксидоредукции многочисленных митохондриальных энзимов, в синтезе ДНК (в составе коэнзима редуктазы рибонуклеотидов). В метаболизме железа участвуют более двадцати белков: гемопротеины – гемоглобин, миоглобин, цитохромы, цитохромоксидаза, гомогентизатоксидаза, пероксидаза, миелопероксидаза, каталаза, тиреопероксидаза (транспорт электролитов и кислорода, депонирование кислорода); железофлавопротеины – сукцинатдегидрогеназа, НАДФ-оксидаза (в гранулоцитах), ацил-S-КоА-дегидрогеназа, ксантинооксидаза, пролилгидроксилаза и др. (участие в формировании активных центров окислительно-восстановительных ферментов); железосвязывающие белки – трансферрин, ферритин, гемосидерин, мобилферрин, лактоферрин и др. (транспорт и депонирование железа) [47, 84, 112, 116, 147].

Трансферрин – белок, с которым железо связано в сыворотке крови. Функция этого белка, синтезируемого в печени, состоит в транспортировке железа в трехвалентной форме и препятствии накоплению свободных токсичных ионов железа. Молекула трансферрина имеет два места связывания  $Fe^{3+}$ , т. е. может связывать два иона железа. К основной функции трансферрина можно отнести транспорт железа в ретикулоциты, где осуществляется синтез гемоглобина. Трансферрин переносит железо в плазме между желудочно-кишечным трактом к органам, накапливающим

железо (печень, костный мозг, селезенка) и железо-использующим органам (печень, плацента, эритробласты). Только около 40 % трансферрина от его общего количества связано с железом (помимо железа трансферрин способен связывать кобальт и цинк). При снижении содержания железа синтез трансферрина в печени увеличивается, поэтому его определение в крови является маркерным методом в диагностике железодефицитных анемий. Транспорт осуществляется от места всасывания железа в тонком кишечнике до мест депонирования – печень, костный мозг, селезенка [112, 147].

В слизистой кишечника железо соединяется с белком апоферритином, превращая его в ферритин, который переходит в плазму крови. Ферритин – преимущественно внутриклеточный белок, который депонирует железо, причем количество депонированного железа достигает пятой части общего количества его в организме, и, с другой стороны, ферритин участвует в элиминации железа по мере его необходимости. Железопротеид ферритин представляет комплекс из двух компонентов: белковой – апоферритина и коллоидного гидроксида железа. Полностью насыщенная железом молекула ферритина содержит железа до 27% своей молекулярной массы. Молекулярный кислород необходим для захвата железа, причем ферритин выполняет ферроксидазную функцию, т. е. способен переносить электрон (по не известному пока механизму) с восстановленного железа  $Fe^{2+}$  на кислород, образуя окисленное железо  $Fe^{3+}$ . В результате одноэлектронного восстановления кислорода возникают радикалы – вторичные продукты этой реакции. Различные радикалы кислорода – цитотоксические агенты, поэтому ферритин считается белком с выраженными цитотоксической и цитотропной функциями [112, 147].

Ферритин является единственным местом депонирования железа, присутствующим в цитозоле [142].

Ферропортин – трансмембранный транспортер железа из тканей доноров железа. Ферропортин экспортирует железо в плазму из двенадцатиперстной кишки (контроль поглощения), из макрофагов и

гепатоцитов (контроль освобождения железа – продукта катаболизма эритроцитов и запаса железа в ферритине); в плазме железо связывается с трансферрином.

Ферропортин регулирует концентрацию железа в плазме таким образом, что насыщенность железом трансферрина составляет ~ 35 % [96, 99].

Ферропортин важен для транспорта железа через базалатеральную мембрану абсорбирующих энтероцитов и через плазматическую мембрану макрофагов. Экспрессия ферропортина регулируется гепсидином, который связывается с ферропортином и затем вызывает его деградацию [164].

Ферроксидазы – белки, катализирующие обратное окисление железа, т.е. окисляющие  $Fe^{2+}$  в  $Fe^{3+}$ . Эта функция ферроксидаз имеет исключительное значение, поскольку только трехвалентное железо может присоединяться к транспортирующему железу белку трансферрину. Из двух известных белков один, гепестин, экспрессируется на поверхности энтероцитов и участвует в процессе всасывания пищевого железа. Другой, церулоплазмин, циркулирует в плазме и участвует в метаболизме железа. Ферроксидазы – медьсодержащие белки, однако функцией является не транспорт, а депонирование меди. Транспорт меди осуществляется в основном альбумином. Это обстоятельство свидетельствует о тесной взаимосвязи метаболизма меди и железа. Церулоплазмин – белок острой фазы, синтезируется преимущественно клетками паренхимы печени, небольшое количество белка продуцируется макрофагами и лимфоцитами [96, 114, 118].

Предполагается, что ферроксидазы позвоночных, церулоплазмин и гепестин имеют неидентичные функции в переносе железа: плазма церулоплазмينا переносит железо из клеток тканей, в то время как кишечный гепестин способствует абсорбции железа из просвета кишечника [96].

Гепсидин – это олигопептид, состоящий из 25 аминокислотных остатков, содержащий четыре дисульфидных мостика. Он представляет собой С-концевой фрагмент своего предшественника – прогепсидина, состоящего из 84 аминокислотных остатков и синтезируемого в клетках печени. Продукция гепсидина гепатоцитами понижается в ответ на стимуляцию экспорта железа из клеток в кровотоки при недостатке сывороточного железа или при повышенном уровне эритропоэза. Вместе с тем, продукция гепсидина повышается в ответ на необходимость понижения экспорта железа из ретикуло-эндотелиальных клеток в системный кровоток при избытке сывороточного железа и при воспалительных процессах [131].

Выработка гепсидина в печени регулируется в ответ на несколько раздражителей, включая метаболизм железа, эритропоэзную активность, гипоксию и воспаление [137].

Аберрации в экспрессии гепсидина или реакция на гепсидин приводят к нарушениям метаболизма железа. Понятно, что предшественники эритроидов «сообщают» о своих потребностях в железе в печень, чтобы влиять на «производство» гепсидина и, следовательно, на количество железа, доступного для использования. Однако механизм, с помощью которого эритроидные клетки достигают этого, остается неясным и является областью активного исследования [163].

Обеспечение достаточного количества железа для биосинтеза гема является одним из элементов отличительных признаков внутриклеточного гомеостаза железа. В клетке биодоступность железа для двух основных биологических путей железа – синтез гема и биогенез кластеров железа и серы ([Fe-S]) – в основном регулируется системой посттранскрипции IRP/IRE. Биогенез центров [Fe-S] имеет решающее значение для синтеза гема. Незаменимым элементом гомеостаза железа является его доставка для синтеза гема и гемоглобина в эритроблестах, предшественниках эритроцитов в костном мозге. Этот процесс основан на восстановлении железа из «стареющих» эритроцитов посредством ферментативной деградации молекул

гема и рециркуляции железа в кровообращение. Молекулярная координация этих процессов включает активность гемоксигеназы 1, IRP1 и IRP2, а также функционирование регулирующей оси гепсидин-ферропортин. Недавние исследования показывают у млекопитающих существование расширенной системы белков, участвующих в транспортировке интактных молекул гема на клеточном и системном уровнях. Биологическая роль этой системы имеет особое значение, когда концентрация свободного гема достигает токсического уровня в организме (внутрисосудистый гемолиз), а также локально в клетках с интенсивным метаболизмом гема, таких как эритробласты и макрофаги [133].

Гомеостаз железа в клетках поддерживается гем-транспортными белками, которые функционируют совместно с ферриредуктазами, феррооксидазами для направления движения железа внутрь, внутри и снаружи клеток. Системный гомеостаз железа регулируется пептидным гормоном печени – гепсидином. Интерфейс между клеточным и системным гомеостазом железа наблюдается в высокодинамичной обработке железа четырьмя основными типами клеток: энтероцитами двенадцатиперстной кишки, предшественниками эритроцитов, макрофагами и гепатоцитами [126, 127].

Регулирование метаболизма железа в биологических системах позволяет обеспечить его адекватное поступление для обеспечения клеточной функции, одновременно ограничивая токсичность железа. Поскольку млекопитающие не могут синтезировать железо, механизмы эволюционировали для контроля за поступлением, депонированием и распределением железа, как на системном, так и на клеточном уровнях. Гепсидин, продуцируемый печенью и секретируемый в кровообращение, регулирует метаболизм железа путем ингибирования его выделения из клеток, включая энтероциты двенадцатиперстной кишки, которые опосредуют поглощение перорального поступления железа. Производство гепсидина увеличивается в ответ на загрузку железа и снижение его дефицита. Такое регулирование экспрессии



гепсидина служит для модуляции поглощения железа и удовлетворения потребности организма животных [98, 128, 166].

Железодефицитная анемия считается наиболее распространенным дефицитом питания во всем мире. Новорожденные поросята являются идеальной моделью для изучения многогранной этиологии железодефицитной анемии у млекопитающих, поскольку железодефицитная анемия является наиболее распространенным расстройством дефицита в течение раннего постнатального периода у этого вида и часто развивается в критическую болезнь. Низкий уровень экспрессии переносчиков железа в двенадцатиперстной кишке у свиней в первые дни жизни является причиной того, что потребности железа не удовлетворяются его пероральным поглощением в этот период. Низкий уровень переносчиков железа, расположенных на апикальной и базолатеральной мембранах двенадцатиперстной кишки, абсорбирующей энтероциты, соответственно коррелирует с аномально высоким уровнем гепсидина, несмотря на плохой уровень печеночного и общего железа этих животных [134].

Недостаток питательных веществ, витаминов и минеральных элементов, а также существенно небольшой период функционирования зрелых эритроцитов в периферической крови у свиней, который составляет 63 дня, что почти вдвое меньше по сравнению с другими животными, служат причинами более тяжелого течения болезни [40].

Высокая интенсивность роста новорожденных поросят в сочетании с особенностями перестройки кроветворной функции от селезенки и печени в красный костный мозг, в отличие от других млекопитающих, является существенным фактором, определяющим особенную предрасположенность поросят к анемии [34, 63].

Возникновению железодефицитной анемии способствует дефицит в рационе микроэлементов и витаминов, и, с другой стороны, при избыточном поступлении данных нутриентов повышается утилизация железа, в результате чего высвобождается дополнительное количество трансферрина и

ферритина. То есть в данном случае проявляется антагонизм, когда активная адсорбция железа может ускоряться вследствие зависимости от обеспеченности организма поросят витаминами группы В. Витамины В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub> участвуют в синтезе гема, а витамин В<sub>6</sub> ускоряет созревание эритроцитов [13].

Недостаточное поступление железа из плазмы является основной причиной нарушения образования гемоглобина и эритроцитов при железодефицитных состояниях [50, 95].

Нарушение экспорта железа в организм влечет развитие взаимосвязанных нарушений метаболизма данного микроэлемента. Снижение уровня депонированного количества микроэлемента через снижение его уровня в плазме ведет к недостаточному поступлению в красный костный мозг. Нарушения эритропоэза, вследствие дефицита железа, сопровождаются количественными и качественными изменениями структуры и функции эритроцитов, которые связаны со снижением в них концентрации гемоглобина [29].

Чтобы лучше понять патогенез анемии у поросят, необходимо учесть особенности кроветворения животных этого вида. В эмбриональном периоде за гемопоэз в основном отвечают печень и селезенка, затем кроветворение начинается в костном мозге. Однако, у новорожденных поросят, печень не утрачивает кроветворную функцию, что служит одной из предпосылок развития у них анемии [37].

Независимо от причины возникновения синтез гемоглобина в эритроблестах и нормоцитах нарушается при всех железодефицитных анемиях. В костном мозге возрастает количество ретикулоцитов - базофильных и полихроматофильных форм эритроцитов вследствие задержки гемоглобинообразования, обусловленной недостатком в организме железа [39].

Помимо анемии, истощение тканевых резервов железа приводит к расстройству окислительных процессов в тканях, что выражается

трофическими нарушениями эпителиальных покровов — кожи, роговой капсулы копыт, волос, слизистых оболочек [40, 95].

Метаболизм железа в организме нарушается при заболеваниях желудочно-кишечного тракта [106]. В литературе встречаются публикации, в которых описаны показатели обмена железа при болезнях пищеварительного тракта [33, 44, 106, 159].

Снижение уровня сывороточного железа, коэффициента насыщения трансферрина железом, увеличение общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки крови отмечается у поросят с клиническими признаками диареи. Подобные изменения происходят в силу компенсаторного роста концентрации трансферрина в сыворотке крови. Повышение показателей общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки крови очевидно преследует цель более полного поступления железа в костный мозг, увеличения скорости обмена железа в организме поросенка. Это подтверждает снижение поступления через желудочно-кишечный тракт железа и использование его в организме костным мозгом при гастроэнтеритах поросят. То есть при заболеваниях желудочно-кишечного тракта поросят необходимо дополнительное введение железосодержащих препаратов для профилактики железодефицитной анемии [75].

Для живых организмов процесс обмена кислорода в тканях является жизненно необходимым. И здесь неотъемлемую роль играет железо, которое входит в состав гема. Гем в свою очередь присутствует в гемоглобине — важнейшем белке, который участвует в транспорте кислорода во всем организме животных. Активизация свободнорадикального окисления является фактором защиты организма. При свободнорадикальном окислении происходит интенсивное повреждение липидов. Достаточно много исследовательских работ по изучению данного вопроса у животных посвятил А. А. Дельцов [3, 24].

Некоторые авторы считают, что вследствие особенностей химической

структуры и фармакокинетики, средства, содержащие трехвалентное железо, не требуют окисления и, следовательно, не приводят к образованию свободных радикалов, т. е. не обладают прооксидантными свойствами [12, 162].

Однако железо может также вредить клеткам, катализируя образование свободных радикалов и способствуя окислительному стрессу. Поступление, транспортировка, использование и депонирование железа жестко контролируются для удовлетворения физиологических потребностей и предотвращения чрезмерного накопления металла внутри клеток. Плазменный трансферрин известен в течение многих лет как центральный игрок в метаболизме железа, которому «поручено» циркулировать железо в растворимой, нетоксичной форме и доставлять его в эритроциты и другие ткани. Недавние исследования обнаружили дополнительную роль трансферрина в качестве регулятора восходящего потока гепсидина, который контролирует системное движение железа [115].

При железодефицитной анемии развивается тканевая гипоксия, активируется процесс свободнорадикального окисления и истощается эндогенная антиоксидантная система [42, 58, 105].

Это приводит к многочисленным патологическим изменениям, прежде всего к повреждению клеточных мембран с развитием дистрофических и некробиотических процессов в клетках различных органов [19].

А. А. Антиповым, А. В. Жаровым (2013) в сравнительном аспекте представлены результаты морфометрических исследований органов иммунной системы здоровых и больных алиментарной железодефицитной анемией поросят. В опыт были взяты поросята 14-дневного возраста крупной белой породы с выраженными клиническими признаками железодефицитной анемии, которые были разбиты на 2 группы: опытную и контрольную. Показатели гемоглобина и количество эритроцитов в опытной группе поросят составили 60,6 г/л и 4,2–10 г/л, в контрольной – 8379 г/л и 4,9–10 г/л соответственно. Анализ морфологии клеток при исследовании мазков

периферической крови выявил наличие гипохромии и микроцитоза эритроцитов. При патанатомическом вскрытии больных поросят было отмечено: истощение животных, бледность скелетных мышц и слизистых оболочек внутренних органов, а также уменьшение в размере тимуса, селезенки, лимфоузлов и печени. Выраженные патоморфологические изменения наблюдались в центролобулярных гепатоцитах, которые находились в состоянии белковой, жировой и углеводной дистрофии. Отмечено: уменьшение паренхимы со снижением количества двуядерных гепатоцитов в 2 раза и увеличение гепатоцитов в состоянии апоптоза и массы междольковой и портальной соединительной ткани. В почках, помимо развития белковой дистрофии в эпителии канальцев, выявлено разрастание промежуточной, преимущественно периваскулярной соединительной ткани, с развитием фибробластических процессов как в корковом, так и мозговом слоях органа. В селезенке и лимфоузлах установлены сходные морфологические изменения, уменьшение Т- и В-зависимых зон белой и красной пульпы, а также числа и площади лимфоидных фолликулов с центрами размножения – у первой; со стиранием границ между Т- и В-зависимыми зонами, уменьшением количества и апоптозом лимфоцитов – у вторых. Делается вывод, что полученные результаты исследований паренхиматозных органов свидетельствуют о начальных процессах развития фиброза и риске развития почечной и печеночной недостаточности [1].

А. А. Дельцов, А. А. Антипов (2013) установили, что гистоструктура печени поросят с клиническими и гематологическими признаками гипохромной микроцитарной анемии характеризуется преимущественно дистрофическими процессами средней и тяжелой степени тяжести, которые морфологически проявляются набуханием центролобулярных центральных гепатоцитов с помутнением их цитоплазмы, в которой наблюдали участки вакуолизации, имеющие вид оптических пустот. Это указывает на развитие в клетках белковой, а также мелко- и среднекапельной жировой дистрофии. Отдельные клетки имеют вид пустотелых структур с эктопично

расположенным пикнотическим ядром, что отражает некробиотическое их состояние. Синусные капилляры и центральные артерии расширены, но чаще всего пусты. При окраске по Перлсу на соединения железа последние выявляются в клетках Купфера и гепатоцитах в небольшом количестве. Регистрировали значительное увеличение междольковой и портальной соединительной ткани [19].

Общее морфофункциональное состояние почек животных нарушено и характеризовалось развитием склеротических процессов в клубочках суперфициальной и интракортикальной зоны, сосуды которых находятся в спавшемся состоянии и практически полностью замещены соединительной тканью. Юкстамедулярные почечные тельца нефронов без заметных патологических изменений. Морфологическая картина канальцев почки неоднородна с развитием белковой дистрофии нефроцитов, сопровождающаяся апикальной деструкцией. В результате этого в их полостях наблюдали скопление большого количества аморфных белковых масс. Просветы канальцев неравномерно сужены или расширены с формированием микрокист. При окраске по Перлсу на соединения железа последние не выявляли [19].

Видимые клинические изменения при дефиците железа в организме поросят обусловлены не только снижением эффективности внутриэритроцитарных адаптивных механизмов. Вероятно, дефицит вызывают сосудистые нарушения, которые ухудшают доставку кислорода тканям животных, способствуя микроагрегатообразованию и микротромбозу. В этом процессе большую роль играет состояние тромбоцитарного гемостаза [46] и сосудистой стенки, которые могут легко нарушаться при железодефицитном состоянии, что еще более ухудшает трофику тканей [49].

Установлено, что у больных новорожденных поросят усиливалось свертывание и ослабевала противосвертывающая и фибринолитическая активность плазмы крови, что создавало условия для внутрисосудистого микротромбирования. Отмечалось увеличение в плазме активности I, V, VII,

VIII, IX и X факторов свертывания при тенденции к усилению II и стабильности XII факторов, сокращение времени свертывания по внутреннему пути на 34,4 %, ускорение протромбинового и тромбинового времени соответственно на 25,8 и 11,2 %. Замедление спонтанного эуглобулинового лизиса на 27,7 % и снижение уровня плазминогена на 33,6 % с нарастанием активности  $\alpha$ -2-антиплазмина на 9,3% подтвердило наличие дисбаланса в системе фибринолиза [50].

Алиментарная анемия поросят сопровождается развитием вторичной иммунной недостаточности, которая усугубляет возрастной иммунный дефицит, увеличивая тем самым риск возникновения вторичных болезней органов пищеварительной и дыхательной систем, а следовательно, и экономические потери. В связи с этим при выращивании поросят широко применяют железосодержащие препараты [32, 34, 43, 125].

Иммунобиологическая реактивность организма животных при нехватке железа падает из-за уменьшения пероксидазной активности костно-мозговых нейтрофилов, вызывает угнетение фагоцитарной функции зрелых нейтрофилов-эффекторов. Отсутствие важнейшего фермента – миелопероксидазы – будет негативно сказываться на выполнении нейтрофилом фагоцитарной и бактерицидной функций [113].

Дефицит железа отрицательно влияет на иммунокомпетентность у поросят. В периферической крови отмечается снижение общего количества лейкоцитов ( $p < 0,01$ ), относительного и абсолютного количества нейтрофилов ( $p < 0,01$ ), абсолютного количества лимфоцитов ( $p < 0,05$ ). Нарушается активность лимфоцитов, измеренная с помощью теста трансформации лимфоцитов *in vitro* и регистрируется статистически значимое снижение числа циркулирующих В-лимфоцитов [153].

В то же время, динамические изменения IgM и IgG-ответа на столбнячный анатоксин были сходны у железodefицитных и обработанных 200 мг  $Fe^{3+}$  декстран поросят, и никаких существенных различий в титрах между этими двумя группами не было обнаружено в любой период

исследования [157].

Таким образом, для предупреждения развития железодефицитной анемии поросят необходимо дополнительное введение железа в организм животных. В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе описаны результаты исследований по оценке эффективности различных средств, способов и схем профилактики железодефицитной анемии поросят, краткий обзор которых представлен в следующем подразделе.

## **1.2. Средства профилактики и лечения железодефицитной анемии в свиноводстве**

Все железосодержащие препараты подразделяют на двух- и трехвалентные, неорганические и органические соединения, монокомпонентные и комбинированные.

Использование пероральных препаратов в промышленном свиноводстве не распространено в связи с неудобством применения и контроля дозировки препарата, хотя исследования в данном направлении проводятся, и опубликованы результаты исследований некоторых средств для перорального применения с положительными результатами в профилактике анемии. Парентеральные препараты дозировать более удобно в сравнении с пероральными. И высокие концентрации железосодержащих препаратов при парентеральном введении позволяют свести кратность инъекций до однократной [129, 130].

Дефицит железа в настоящее время является серьезной проблемой для поросят на свиноводческих фермах. Наиболее часто используемый метод профилактики анемии заключается в парентеральном применении декстрана железа. Альтернативой этому методу является пероральное введение препаратов железа. Вещества, которые могут быть использованы для этой цели, включают железодекстран, соли железа, хелаты железа, карбонильное железо, комплекс полимальтозы железа и микрочастицы



железа, комплексные препараты, содержащие железо, ряд микроэлементов и витаминов [158].

Парентеральное введение железа в виде больших количеств декстрана железа является текущей практикой для лечения железодефицитной анемии у поросят. Однако потенциальная токсичность такого дополнительного введения значительного количества железа подразумевает необходимость осторожности при применении этого лечения. Модифицированная стратегия применения железа новорожденным поросятам в форме декстрана железа улучшает гематологический статус поросят, ослабляет индукцию экспрессии гепсидина и минимизирует токсичность вводимого железа [134].

Одним из распространенных неорганических препаратов в ветеринарной практике является сульфат железа. Это двухвалентный препарат, который легко окисляется в трехвалентную форму. Наименее биодоступными соединениями железа являются его хлоридные соединения. Железа сульфат характеризуется высокой степенью всасывания железа (10 %) и наименьшей токсичностью по сравнению с железом-хлоридом [120].

Токсическое влияние железом-сульфата на организм имеет место в ветеринарной практике, которое проявляется расстройством пищеварения, рвотой, диареей. Животные теряют в весе, и уменьшается прирост живой массы.

«Восстановленное железо» – является активным антианемическим средством. Это мелкий, от серого до тёмно-серого цвета, блестящий или матовый порошок, нерастворим в воде, но растворим в разведенной соляной кислоте. На его основе была создана биологическая активная добавка «Феррозан». Препарат представляет собой комплекс, в состав которого входит 50 % восстановленного железа и 50 % синтетического аналога фитогормона трекрезан. В исследованиях по применению данного железом-содержащего препарата в составе рациона супоросных свиноматок установлено, что его использование благоприятно влияет на кроветворную

систему, повышаются среднесуточные приросты, и, как следствие, увеличивается живая масса к отъему [5].

А. Н. Трошин и А. В. Нечаева (2007) проводили исследования о влиянии ферромагнитных препаратов на организм животных, данные препараты применяют преимущественно для диагностических магниторезонансных исследований (*magnetic resonance imaging, MRI*). Эти препараты железа в организме утилизируются после их распада до элементарного состояния в гемопозе или в депо, тем самым положительно влияют на уровни гемоглобина, эритроцитов и сывороточного железа [88, 160].

Ферроглюкин и крезацин – производные акроксилкарбоновых кислот при комплексном введении повышают активность сосудистой стенки, профилактируя ослабление ее антикоагулянтных и фибринолитических свойств, то есть комплексное применение препаратов приводит к усилению всех элементов сосудистого гомеостаза, снижая риск развития микротромбозов [28].

Такие органические препараты, как лактат железа, оксалат железа, фумарат железа, глюконат железа (II) все реже применяются ветеринарными врачами, т.к. данные препараты отличаются плохой переносимостью. При их использовании у 30% развиваются побочные реакции со стороны ЖКТ: диареи, запоры, боли в животе и др.

Однократное пероральное введение фумарата железа – 200 мг  $Fe^{2+}$  недостаточно для профилактики дефицита железа. В возрасте 21 и 28 дней Hb, PCV, MCV, MCH и концентрация железа в плазме крови поросят были значительно ниже по сравнению с животными, получившими внутримышечно 200 мг  $Fe^{3+}$  в виде декстрана железа [152, 154].

S. B. Silverstein и G. M. Rodgers (2004) в своей статье сообщают о комплексе глюконата трехвалентного железа в сахарозе для инъекций, который был одобрен в США в феврале 1999 года. Исследования по оценке побочных реакций подтвердили безопасность и хорошую переносимость

глюконата железа (III). Доза 250 мг глюконата железа (III) при внутривенном введении в течение 1 часа безопасна и хорошо переносима.

Еще один не менее известный комплекс – сахароза железа, разработанный в США и рекомендованный к применению в ноябре 2000 года. Данный препарат представляет собой комплекс сахарозы железа в водной среде. Доза 200 мг внутривенно в течение 2 часов хорошо переносится и безопасна [146].

Железа сукцинат (II) – пероральный препарат, малотоксичный по данным А. С. Гасанова. По результатам изучения острой токсичности препарата на белых мышах было установлено, что он относится к четвёртому классу опасности [14].

Достаточно широкий ассортимент ветеринарных препаратов занимают железосодержащие соединения на основе хелатных комплексов. Хелатные комплексы – это координационные соединения, центральный атом (или ион) которых связан одновременно с двумя или более донорными атомами лиганда, с образованием одного или нескольких гетероциклических соединений. Преимуществом хелатных соединений металлов, в том числе железа, является то, что они легко устанавливают ионную связь с клетками организма, распадаются и полностью усваиваются. Это свойство хелатов не требует дополнительных превращений на их основе соединений металлов в организме, они являются готовыми к использованию и транспортировке. Хелатные комплексы имеют ряд преимуществ по сравнению с неорганическими солями микроэлементов: они намного активнее и менее токсичны [4, 139].

А. А. Рыжов (2015) проводил исследования по эффективности применения препарата «Хелавит» на поросятах породы крупная белая возраста 45–50 дней. Растворимый комплексный препарат «Хелавит» в своем составе содержит Fe, Mn, Zn, Cu, Co, Se и I с производными аминокислот в виде раствора и порошка. В результате отмечено увеличение содержания гемоглобина крови за десять дней применения препарата на 10 ед, или 8,8 %,

в то время как в контрольной группе этот показатель снизился. При применении инъекционных форм декстранового железа в те же сроки уровень гемоглобина стал ниже на 3–5 ед. Также «Хелавит» оказывает положительное влияние на активность фагоцитоза. Так, количество активно фагоцитирующих нейтрофилов за десять дней возросло на 5,4 ед., что составляет 18,2 %, а по отношению к контролю – на 26,0 %, что однозначно говорит о существенном повышении защитных сил организма [70].

С. В. Енгашев с соавторами (2013) сравнили биодинамику железа в организме свиней при использовании декстранового и хелатного комплексов. В качестве препаратов сравнения были взяты Комплекс железа, в состав которого входит хелатный комплекс железа с янтарной кислотой, и Ферранимал-75 (декстрановый комплекс железа) в дозе 2 мл/гол. Комплекс железа (20 мг/мл) и Ферранимал-75 (75 мг/мл), несмотря на различное содержание железа, вызвали достоверное повышение концентрации сывороточного железа у животных обеих групп. При этом препарат железа на основе хелатного комплекса с янтарной кислотой при его применении способствовал плавному увеличению концентрации сывороточного железа на 5–10 % в течение всего эксперимента. Декстрановый комплекс железа в первые сутки после введения вызывал резкое повышение его содержания (более чем в 5 раз), а к 10-м суткам – снижение до уровня исходных величин. Авторы делают вывод о том, что данные перепады концентрации железа в сыворотке крови могут негативно влиять на организм животных [27].

А. В. Бушовым (2010) представлен ретроспективный анализ научно-производственных испытаний хелаткомплексных соединений (Cu, Zn, J и Mn) при профилактике и лечении анемии у поросят-сосунов в сравнении с ферродексом и ферроглюкином. Установленная стимуляция эритро- и гемопоза и нормализация обмена веществ у поросят-сосунов позволили рекомендовать: замену повторной инъекции железодекстранов в 5–7-суточном возрасте на введение 1,5–2,0 мл/гол. хелаткомплексных соединений – глицината или тирозината Cu – 1,6 мг/мл Cu; тирозината Cu с

йодидом калия (1,6 мг/мл Cu и 0,8 мг/мл J); глицината Cu и глицината Zn с йодидом калия (4,0 мг/мл Zn, 0,8 мг/мл Cu, 0,025 мг/мл J); аспаргината Mn и глицината Cu с йодидом калия (1,6 мг/мл Cu; 0,05 мг/мл J и 8,0 мг/мл Mn). Применение железодекстранов в сочетании с органическими формами биогенных элементов (Cu, Zn, J и Mn), не только стимулировало кроветворение, но и влияло на интенсивность роста поросят-сосунов. Так, к отъему (40 и 60 сут.), живая масса животных в зависимости от состава хелаткомплексных соединений достигала 12,1–13,23 кг и 16,85–18,09 кг, что на 5,6–15,4% и на 4,0–18,7% было больше по сравнению с поросятами-сосунами, обработанными ферродексом и ферроглукином. Одна (на 2–4-е сут) или двукратная инъекция (на 3-е и 7-е сут) салицилата Fe с тирозинатом или глицинатом Cu (ферретал) в дозе 2,0 мл/гол. способствовала быстрому достижению у откормочных свиней живой массы 100 кг (210 против 215 суток у контрольных), снижению толщины шпика на 8,0 % и увеличению незаменимых аминокислот на 10,4 % [9].

Совместимая композиция хелатных соединений меди, цинка, марганца и йода на основе органических лиганд, используемая при инъекции поросятам в сочетании с железодекстранами (ферродекс, ферроглукин), усиливает антианемический эффект последних, положительно влияя на обмен веществ и активность металлоферментов. Уровень проявления отмеченных изменений зависит от состава хелатных препаратов [76].

Препарат «Ферропептид», включает в свой состав железо, медь, кобальт и селен, представленные в форме макромолекулярного комплекса, где полициклический гидроксид трёхвалентного железа дополнен полисахаридными группами, а цинк, марганец и йод в виде хелатов, т. е. представляет комплексное соединение аминокислот с ионами минералов. Ионы металлов, находясь в оболочке аминокислоты, не требуют дополнительных превращений в организме, они являются готовыми к использованию и транспортировке клетками эпителия тонкой кишки, где происходит основной процесс усвоения. В исследованиях проведенных А. Н.

Могилевой (2012), установлено, что при применении данного препарата содержание гемоглобина у подопытных животных было выше по сравнению с контрольными на 45,7 %; уровень гематокрита выше на 58,6 %; число эритроцитов на 41,5 % и содержание железа в сыворотке крови повысилось на 71,3 %. Автор делает заключение о целесообразности использования препарата «Ферропептид» в хозяйствах, занимающихся выращиванием свиней, в качестве средства эффективного, положительно влияющего на повышение продуктивности, а также в качестве средства для профилактики алиментарной анемии у поросят-сосунов [51].

Зарубежные ученые D. Wan, Y. M. Zhang, X. Wu и др. (2017) проводили исследования по изучению влияния нового хелатного комплекса N-карбамилглицината (Fe-CGly) на беременных свиноматках. Результаты показали, что вес живых поросят был выше ( $P = 0,030$ ) в группе с применением Fe-CGly (19,86 кг), чем в контрольной группе (17,34 кг). Авторы делают заключение о том, что применение Fe-CGly значительно увеличивает поступление плацентарного железа [161].

Достаточно много исследований посвящено поиску средств и методов перорального введения соединений железа для профилактики железодефицитной анемии поросят. А.К. Egeli, Т. Framstad (1998) сравнили влияние перорально вводимого аминокислотного хелатного железа (Fe) с инъекционным Fe-декстраном на гематологию и увеличение веса поросят. Для сравнительного испытания были взяты 50 % -ный раствор Super Fe-MAX® (52 мг глутаминовой кислоты, хелатированного Fe в водном растворе) перорально и подкожно (s.c.) вводили Idofer® (180 мг Fe в виде ферридекстрана). До отъема в течение 5 недель у всех поросят был свободный доступ к 3 % -ному раствору Super Fe-MAX® (0,78 мг/мл). При отъеме у поросят породы *Duroc*, которым применяли перорально аминокислотный комплекс хелатного железа и препарат Idofer®, средний вес тела составил 8,64 кг и 8,30 кг соответственно, для поросят породы *Landrace* значения составляли 10,82 кг и 10,34 кг. Значительно более низкий прирост

веса у поросят, получивших препарат Idofer®, по мнению авторов, может быть связан с избыточным введением Fe новорожденным пороссятам. В то же время более высокую концентрацию гемоглобина отмечали у животных, которым инъецировали Fe-декстран [110].

Дополнительное пероральное введение 52 мг глутаминовой кислоты хелатированной Fe (4 мл 50 % -ного раствора Super Fe-MAX®), в первые сутки после рождения, по сравнению добровольным доступом к 3 % -ному раствору Super Fe-MAX®, обеспечивает более высокий уровень эритроцитов и гемоглобина на первой неделе после рождения у поросят [108].

Целью исследования М. Svoboda и соавторов (2007) являлась оценка эффективности применения карбонильного железа для предотвращения дефицита железа у поросят. Поросятам в группе I (n = 14) давали 210 мг карбонильного железа перорально в возрасте 3 дней. Поросята в группе II (n = 15) получали 210 мг карбонильного железа перорально на 3-й и 9-й день. В группе III (n = 14) пороссятам вводили внутримышечно 200 мг Fe<sup>3+</sup> в виде декстрана железа. Через 14 дней после рождения концентрация гемоглобина в группе I начала уменьшаться, а у поросят развилась анемия. В группе II в возрасте 28 дней Hb опустился ниже 80 г/л, и у поросят развилась анемия. Таким образом, в результате этого испытания было установлено, что пероральное введение карбонильного железа не предотвращало развития дефицита железа у поросят, в то время как у животных третьей группы клинических признаков анемии не отмечали [156].

М. Svoboda с соавторами (2003) оценили эффективность добровольного доступа к аминокислот-хелатовому железу в форме минеральной добавки для предотвращения анемии поросят. Поросятам в группе 1 (n = 60) предлагали ad libitum минеральную добавку железа (Fe 110 г/кг) со 2-го по 14-й день жизни. Поросятам в группе 2 (n = 30) давали 200 мг Fe<sup>3+</sup> в виде декстрана железа на третий день. На 7-й день концентрация гемоглобина (p < 0,05), количество эритроцитов (p < 0,01) и концентрация железа в плазме (p < 0,01) в группе 1 были ниже по сравнению с группой 2. На 14-й и 21-й день не было

обнаружено существенных различий между этими двумя группами. Во время отъема (28-й день) добровольный доступ к железу не предотвращал у 8 % поросят развитие анемии ( $Hb < 80$  г/л). В то же время живая масса была сопоставима по двум группам [151].

Аналогичные исследования были проведены по определению эффективности перорального введения  $Fe^{2+}$  фумарата в форме пасты для предотвращения железодефицитной анемии новорожденных поросят. Поросятам в группе 1 ( $n = 20$ ) давали 200 мг  $Fe^{2+}$  фумарат на 6-й и 11-й день после рождения. Поросятам в группе 2 ( $n = 20$ ) давали 200 мг  $Fe^{3+}$ -декстрана на третий день. В исследование была включена группа поросят (группа 3,  $n = 10$ ), обработанных  $Fe^{3+}$ -декстраном на 21 день после рождения. У всех поросят был свободный доступ к лечебно-профилактическому грануляту (124 мг/кг). На 6-й день концентрация гемоглобина и количество эритроцитов были значительно ниже в группе 1 по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ ). В 14, 21, 28 и 35-й дни не было обнаружено существенных различий в исследуемых показателях между группами 1 и 2, и все они были сопоставимы с физиологической нормой. Гематологические показатели группы 3 были характерны для гипохромной анемии. Анемия в группе 3 отрицательно сказывалась на темпах роста поросят. Дополнительное введение поросятам  $Fe^{2+}$  фумарата в условиях этого исследования было эффективным в предотвращении анемии и сопоставимо с внутримышечным введением  $Fe^{3+}$ -декстрана [149].

D. Maes и др. (2011) сравнили пероральное введение железа с кормом со стандартной инъекцией железа и оценили влияние на здоровье и продуктивность свиней. Была также исследована надежность быстрого теста (HemoCue) для измерения концентрации гемоглобина в крови. В исследование были включены три группы свиней, в общей сложности 88 свиноматок и их поросят. Поросят в группе лечения I кормили специальным обогащенным железом кормом в дни 2–4, 5–7 и 8–12 лактации с использованием специально разработанного устройства для кормления.



Поросята в группе II получали 200 мг комплекса железа декстрана внутримышечно в три дня. Средние концентрации гемоглобина у свиней при отъеме составляли 131,4 и 116,4 г/л для свиней в группах I и II соответственно ( $p < 0,01$ ). Суточная прибавка в весе (253,9 и 248,8 г/день) и смертность свиней (11,4 против 12,2 процента) были немного лучше в группе I, чем в группе II ( $p > 0,05$ ) [136].

M. Svoboda, J. Drábek (2002) провели исследования влияния перорального применения микроэмульсии  $Fe^{3+}$  на профиль эритроцитов молочных поросят по сравнению с парентеральным применением декстрана  $Fe^{3+}$ . Поросятам в группе I ( $n = 24$ ) давали 230 мг  $Fe^{3+}$  микроэмульсии сразу после рождения. Поросятам в группе II ( $n = 25$ ) вводили 200 мг  $Fe^{3+}$  декстран внутримышечно на 3-й день жизни. У поросят был свободный доступ к престартеру и стартеру. В ходе исследований было определено количество эритроцитов (RBC), концентрация гемоглобина (Hb), отношение объема эритроцитов к объему жидкой части крови (PCV), средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе (MCHC), масса тела (BW) и суточная прибавка в весе (DWG). На 7-й день RBC, Hb, PCV и MCH были значительно выше в группе I по сравнению с группой II ( $p < 0,01$ ). На 14-й, 21-й, 28-й и 35-й день не было обнаружено существенных различий между этими двумя группами, и все исследованные показатели были сопоставимы с физиологическими. На основании этого делается вывод о том, что влияние перорального применения микроэмульсии  $Fe^{3+}$  на профиль эритроцитов в условиях этого исследования было сопоставимо с парентеральным применением дексана  $Fe^{3+}$  [150].

Опубликованы результаты исследования по определению эффективности перорального приема лактата железа (LaFe) на постнатальное развитие поросят и динамику гематологических показателей. В конце первой недели после назначения препаратов наиболее высокие значения Hb, PCV и

МСН были обнаружены в группе перорального приема лактата железа ( $p < 0,01$ ), а в возрасте 14-и дней – значительно более высокая концентрация в плазме Fe и выше RBC. На 28-й день жизни в группе с *i. m* введением 200 мг Fe<sup>3+</sup> в форме декстрана регистрировали значительно более высокие значения большинства гематологических показателей. Сравнимые группы не отличались своим соматическим развитием. У контрольных поросят анемию регистрировали на 7-й день после рождения. Хотя введение лактата Fe на 3-й и 10-й дни жизни положительно влияло на гематологические показатели в первые три недели жизни поросят, на четвертой неделе наблюдались симптомы истощения запасов Fe [148].

В настоящее время все более актуальными становятся поиск, разработка и внедрение препаратов (преимущественно природного происхождения), которые в своем комплексе будут дополнительно содержать необходимые микроэлементы. Немаловажная роль в лечении железодефицитной анемии в настоящее время отводится витаминам, находящимся в составе препаратов. Их введение в состав железосодержащих препаратов положительно влияет на эритропоэз и усвояемость железа организмом.

Так, например, отечественный препарат «Ферран» (ЗАО «NITA-FARM», г. Саратов) представляет собой органическое соединение железа, т. е. соединение фероцена с азотсодержащими компонентами. В комплекс данного препарата входят такие витамины, как фолиевая кислота, цианокобаламин и никотиновая кислота. При использовании данного препарата и при изучении показателей крови в течение 35 суток установлено, что концентрация гемоглобина увеличивается в 1,3–1,8 раза, а эритроцитов в 1,2–1,7 раза [72, 77].

Ферран, содержащий оптимальное соотношение витаминов B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub> и PP с железодекстрановым комплексом, при применении поросятам способствует более чем двукратному увеличению усвояемости железа организмом, что приводит к повышению числа эритроцитов, лейкоцитов, уровня гемоглобина, общего белка и железа в плазме крови. В результате установлено увеличение

среднесуточного прироста массы тела поросят, которые получали в профилактической схеме препарат «Ферран» [71, 77].

Комбинированное введение поросятам 200 мг инъекционного железа (декстрана железа) с пероральным применением витамина А (витамин А 2000 IU) в двухдневном возрасте более эффективно по сравнению с применением только декстрана для предотвращения железодефицитной анемии [121].

Особое внимание необходимо уделить препаратам на основе декстрана. Декстран – линейный полисахарид высокой молекулярной массы (несколько миллионов дальтон). Полимерные цепи этого соединения образованы соединением глюкозных фрагментов с помощью достаточно экзотической для растений и высших животных (1-6)-гликозидной связи, и поэтому полиизомальтозные комплексы практически не расщепляются гликолитическими ферментами млекопитающих. Этим обусловлено, например, широкое использование декстранов в качестве кровезаменителей.

Ферродекстрановые комплексы широко используют в свиноводстве при анемиях с 50-х годов прошлого века [141].

Для профилактики железодефицитной анемии применяют такие ферродекстрановые препараты, как ферроглюкин, ферродекс, декстроферр и др., которые при своевременном применении (в 3-дневном возрасте) могут обеспечить нормальный физиологический уровень железа в плазме крови поросят-сосунов [8].

Изучено влияние сочетанного применения ферроглюкина и гликопина на функциональную активность коагуляционного гемостаза у новорожденных телят с железодефицитной анемией. Ферроглюкин вводился внутримышечно в дозе 15 мг/кг живой массы, гликопин выпаивался в дозе по 6 мг/сут в течение 6 сут. В результате проведенной коррекции железодефицитной анемии ферроглюкином и гликопином у телят было отмечено увеличение антиокислительной активности плазмы крови (33,5 %) и снижение перекисного окисления липидов — ацилгидроперекисей (1,45

Д<sub>233</sub>/1 мл) и тиобарбитуровой кислоты-активных соединений (3,43 мкмоль/л). Установлена нормализация активности в крови всех исходно усиленных факторов свертывания: I (1,8 г/л), II (72,5 %), VIII (92,8 %) и IX (86,4 %). Выявленное торможение ускоренного активированного парциального тромбопластинового времени (с 28,2 до 39,4 с) свидетельствовало о понижении активности внутреннего пути свертывания при замедлении конечного этапа гемокоагуляции и нормализации содержания в плазме крови телят всех факторов свертывания. Таким образом, у телят с железодефицитной анемией и свойственной ей усиленной гемокоагуляцией применение ферроглюкина и гликопина полностью устраняло ее [30].

Отрабатываются различные схемы применения препаратов. Например, 200 мг железа в виде Ursoferran®200 pro inj внутримышечно на 3-й день (группа 1), 300 мг железа в виде Ursoferran®200 внутримышечно на 3-й день (группа 2), 200 мг железа в виде Ursoferran®200 внутримышечно в возрасте от 12 до 24 часов (группа 3), 150 мг железа в виде Ursoferran®150 per os в течение первых 12 часов жизни, за которым следует 200 мг железа в качестве препарата Ursoferran®200 pro inj внутримышечно на 10-й день (группа 4) и 230 мг железа в виде Bio-Weyxin® FeVit перорально в течение первых 12 часов жизни, а затем 200 мг железа в виде Ursoferran®200 pro inj внутримышечно на 10-й день (группа 5). В эксперименте все пять методов введения железа обеспечивали одинаковую массу тела поросят в 21 день. Увеличение дозы железа от 200 до 300 мг (группа 2) или инъекция 200 мг железа в возрасте от 12 до 24 часов (группа 3) приводили к значительно более высоким потерям. Кроме того, железо, вводимое в два раза (группы 4 и 5), приводило к значительно более высоким концентрациям гемоглобина на 21-й день, чем однократные инъекции 200 мг железа на первый (3-я группа) или третий день жизни (группа 1) [165].

Опубликовано сравнение терапевтической эквивалентности двух парентеральных препаратов декстрана железа от разных производителей: 200 мг/мл препарата «Урсоферран». (Serumwerk Bernburg AG, Бернбург,

Германия) и Medife $\bar{r}$  20 % (Medistar Arzneimittelvertrieb GmbH, Ашеберг, Германия). Различия между группами испытаний, связанные со средним суточным приростом веса, клиническими симптомами и общим состоянием поросят, не были значительными. Оценка участков инъекций в отношении гистосовместимости не выявила макроскопических изменений. Патогистологическое исследование привело к более низкому результату поражения тканей для группы Урсоферан мг/мл рго inj; поэтому этот препарат, по-видимому, был лучше совместим. Гематокрит, количество эритроцитов и концентрация железа были сопоставимы в обеих группах и не сильно отличались [117].

Что касается декстринов, то они представляют собой фрагменты молекулы крахмала с (1-4)-гликозидной связью, которая очень легко расщепляется амилазой млекопитающих.

Первоначально для парентерального лечения железодефицитных состояний использовались соли железа с одноосновными (глюконовая) или двухосновными (например, сахарная) кислотами, но они оказались достаточно токсичными, и в дальнейшем стали все чаще использоваться малотоксичные железодекстрановые коллоиды (ЛД<sub>50</sub> по чистому железу при внутривенном введении – от 2500 до 5000 мг/кг).

Российская фармацевтическая компания А-БИО (г. Москва) производит ряд препаратов на основе декстрана железа, одним из таких препаратов является «Ферранимал» с разной концентрацией железа от 75 до 105 мг, витаминов и микроэлементов. При использовании данного препарата с последующим изучением показателей крови в течение 4 недель установлено, что концентрация гемоглобина увеличивается на 7,9 %. Уровень сывороточного железа повысился на 7,5 %, трансферрин - на 18,8 %, ОЖСС возросла на 9,6 % и ЛЖСС – на 25,0 % [68].

А. К. Egeli, Т. Framstad (1999) оценили влияние инъекции железодекстранового препарата Idofer $\text{\textcircled{R}}$ , назначенного на первый, третий или четвертый дни после рождения, на гематологию у поросят. Препарат вводили

подкожно в дозе 180 мг железа в виде железа-декстрана (1,5 мл Idofer®). Разница между группами по гематологическим показателям была наибольшей на 7-й день. Две группы поросят, обработанных в первый день, имели концентрацию гемоглобина (Hb) 92 г/л ( $\pm 9$ ) и 94 г/л ( $\pm 9$ ), а поросята, обработанные на 3-й день, - Hb 81 г/л ( $\pm 7$ ); у животных, обработанных на 4-й день, концентрация Hb составила 78 г/л ( $\pm 7$ ). На 14 и 21-й дни между группами не было различий [109].

Увеличение дозы вводимого внутримышечно однократно декстрана железа с 200 мг до 300 мг не влияет на показатели интенсивности роста поросят. В то же время, поросята, получившие 300 мг железа, имели значительно более высокие ( $p = 0,017$ ) концентрации гемоглобина при отъеме, чем животные, получившие 200 мг железа [138].

У обработанных декстраном железа поросят отмечается высокая экспрессия гепсидина, которая коррелирует с экспрессией ферропортина в двенадцатиперстной кишке. Более низкие уровни транскриптов провоспалительного цитокина (IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и IL-1 $\beta$ ) были обнаружены в подвздошной кишке обработанных FeDex поросят, что указывает на то, что добавление железа может ослаблять увеличение воспалительных цитокинов, вызванных дефицитом железа. Гистопатологический анализ печени и двенадцатиперстной кишки показал снижение воспалительных реакций после введения декстрана железа [143].

У новорожденных поросят при железодефицитной анемии после коррекции ферроглюкином установлена невыраженная позитивная динамика коагуляционной, антикоагуляционной и фибринолитической активности плазмы крови, что сохраняет опасность активации свертывания в сосудах любого калибра. Через 5 сут после введения ферроглюкина у новорожденных поросят содержание гемоглобина увеличилось с 98,6 до 118,9 г/л, эритроцитов – с  $4,93 \cdot 10^{12}$ /л до  $5,3 \cdot 10^{12}$  /л, сывороточного железа в плазме – с 12,2 до 24,0 мкмоль/л. Уровни первичных продуктов перекисного окисления липидов – ацетилгидроперекиси и вторичных – ТБК-активных соединений

снизились соответственно на 11,0 и 6,9 %, время свертывания удлинилось на 14,8 %, протромбиновое время увеличилось на 3,1 %, а тромбиновое – на 3,7 %. Но сохранение высокой активности  $\alpha$ -2-антиплазмина (136 %) и пониженного содержания плазминогена (88,5 %) в плазме крови новорожденных поросят свидетельствует о сохранении у них депрессии системы фибринолиза [50].

Некоторые фармацевтические предприятия уделяют особое внимание в создании новых комплексов, содержащих не только железо, но и микроэлементы, участвующие в обмене железа, кроветворении и системе антиоксидантной защиты организма, например, селен, йод, медь и кобальт. Одним из первых таких препаратов был «Седимин», содержащий в 1 мл препарата 16–20 мг железа, 5,5–7,5 мг йода и 0,07–0,09 мг селена. Препарат предназначен для профилактики и лечения железодефицитной анемии, беломышечной болезни, зоба, дистрофии печени у всех видов сельскохозяйственных животных. Он позитивно влияет на кроветворение, постепенно повышая среднее содержание эритроцитов и уровень гемоглобина [55].

Препарат «Суиферровит-А» содержит в качестве действующих веществ ферментативный гидролизат белка сои, железодекстрановый комплекс в соединении с микроэлементами – медью, кобальтом, селеном и витамины группы В. Проведенные клинические исследования с применением данного препарата подтверждают повышение сывороточного железа на 11,1 %, трансферрина на 24,1 %, ОЖСС увеличилась на 9,4 % и НЖСС – на 37,0 % [68].

О. П. Решетовой (2010) в экспериментальном исследовании подтверждена высокая эффективность применения препарата для профилактики железодефицитной анемии поросят. Автором установлено, что био-железо кормовое с микроэлементами в дозе 10 мл в течение 40 дней и суиферровит-А в дозе 20 мл двукратно на свиноматку второй недели супоросности оказывают профилактическое действие при железодефицитной

анемии поросят. Препараты положительно влияют на продуктивность супоросных свиноматок и поросят, полученных от них, увеличивая приросты массы тела и их сохранность в подсосный период. Применение препарата «Био-железа кормового с микроэлементами» поросьятам оказывает лечебное действие при железодефицитной анемии поросят. При этом у опытных поросят увеличивается содержание гемоглобина на 20,9 %, эритроцитов на 39,6 %, а также гематокрита на 53,4 %. Суиферровит-А в дозе 3 мл на голову двукратно на 3-ий и 7-ой дни жизни обладает лечебным действием при железодефицитной анемии поросят. При этом у опытных поросят увеличивается содержание гемоглобина – на 24,6 %, эритроцитов – на 39,0 %, а также гематокрита – на 50,9 %. Применение био-железа кормового с микроэлементами и суиферровита-А не оказывает отрицательного влияния на качество продукции. Органолептические, физико-химические, химические и бактериоскопические показатели мяса поросят, выращенных с применением препаратов, находятся в пределах, определенных правилами ветеринарно-санитарной экспертизы, ГОСТ 7269–79 и ГОСТ 23392–78 для доброкачественного мяса [69].

На данном этапе развития ветеринарной медицины происходит активное появление новых лекарственных препаратов, которые отвечают высоким современным фармакологическим требованиям. К таким универсальным лекарствам относится комплекс витаминов, минералов, аминокислот – австралийский препарат «Гемобаланс» («*CEVA Animal Health*», Австралия), который направлен на оптимизацию обменных процессов в организме животных, а именно на белковый, витаминный и минеральный обмен. В состав гемобаланса входят: лизин, метионин, глицин, железа аммония цитрат, кобальта сульфат, меди сульфат, рибофлавин, холин, пиридоксин, инозитол, цианкобаламин, никотинамид, пантенол, биотин. Сочетание вышеуказанных 14 компонентов максимально по своей направленности может способствовать стимуляции и стабилизации обменных процессов в организме в целом.



И. А. Крамарева, И. В. Крамарев, В. В. Семенютин (2017) провели научно-производственный опыт в период глубокой супоросности свиноматок. Животным на заключительном этапе беременности дополнительно вводили препарат «Гемобаланс». Применение данного препарата позитивно отразилось на минеральном, белковом и углеводно-жировом обмене у животных [45].

К. В. Племяшовым с соавторами (2010) проведено клиническое испытание препарата «Гемобаланс» и оценена эффективность применения на поросятах в свиноводческом хозяйстве. Опыт по применению препарата «Гемобаланс» проводился на свиноматках и поросятах. Гемобаланс применяли кормящим свиноматкам в дозе 2,5 мл внутримышечно, один раз в три дня, всего три инъекции. Тестами естественной устойчивости организма свиней служили: количество эритроцитов и лейкоцитов в крови, содержание гемоглобина и общего белка. Полученные авторами данные свидетельствуют о том, что гемобаланс при назначении поросятам проявляет себя в качестве иммуномодулятора, повышая при этом уровень защитных сил организма. Высокое содержание лейкоцитов в крови служит косвенным показателем высокой реактивности организма. Положительное действие гемобаланса на организм свиней подтверждается и при клиническом и биохимическом анализе крови: увеличение количества гемоглобина и эритроцитов соответственно, нормализация лейкограммы в пределах физиологической нормы [66].

На модели экспериментальной железодефицитной анемии установлено, что био-железо, биомос и бажедин для внутреннего применения и ферранимал, седимин, ферроквин для инъекций обладают выраженным антианемическим действием в дозе 10 мг железа/кг в течение 30 дней либо разовом инъекционном применении в дозе 40–75 мг железа /кг массы. При анемии поросят применение препаратов в дозе 50 мг/кг обеспечивает прирост количества гемоглобина до 11 %, наиболее активно в группах биожелеза 0,7 г/л и бажедина 0,8 г/л в сутки и количества сывороточного железа до 30–39

мкмоль/л.

Применение ферропрепаратов супоросным и лактирующим свиноматкам в дозе 500 мг железа в течение 30 дней до и 30 дней после опороса способствует повышению количества гемоглобина на  $30,1 \pm 2,45$  г/л (ежедневный прирост составил 1,3 г/л для ферроквиона, 0,46 г/л у биожезеа), сывороточного железа (до 32 мкмоль/л). В молоке свиноматок, которым назначали ферранимал, ферроквин и седимин, уровень железа был на 12–16% выше, чем в контроле, и составил  $7,5 \pm 0,37$  –  $8,3 \pm 0,36$  мг/л (ферранимал). Использование ферропрепаратов свиноматкам до опороса позволило получить дополнительно 3,3 % приплода, на 8,4 % увеличить среднюю массу новорожденного поросенка [85, 86, 87, 89, 91].

Лекарственные средства для парентерального введения должны отвечать следующим требованиям: высокая биодоступность железа, безопасность, удобство применения, стабильность при хранении (прежде всего комплекса  $Fe^{3+}Dextran$ ) и отсутствие свободных ионов  $Fe^{3+}$  в растворе. Стабильность напрямую зависит от исходного сырья декстрана, молекулы которого должны быть определенной массы. Известно, что ионы  $Fe^{3+}$  оказывают токсическое действие при попадании в организм животного, поэтому препарат надлежащего качества практически не содержит их. В Урсоферране®-200, эффективность которого изучали в производственных условиях, все железо связано в комплекс  $Fe^{3+}-Dextran$ .

М. Бирюковым (2014) для проведения исследований в свиноводческом хозяйстве по принципу аналогов были созданы две группы животных по 50 голов в каждой. Пороссятам контрольной группы на третий день жизни двукратно вводили применяемый в хозяйстве препарат железа, а животным опытной группы инъектировали однократно Урсоферран®-200 в дозе 0,75–1 мл. В обеих группах фиксировали показатели сохранности и прироста, а на 21-й день после введения железосодержащих препаратов были отобраны пробы крови для гематологических исследований (определение уровня эритроцитов и гемоглобина).

Сохранность поросят в опытной группе (88 %) оказалась на 3,3 % выше показателя контрольной (84,7 %). Разница в среднесуточном приросте свиней, которым вводили Урсоферран®-200, и животных, получавших другой железосодержащий препарат, за период опыта составила 700 г (10,14 %). Эти критерии наиболее существенны при оценке эффективности ветеринарно-профилактических мероприятий, проводимых на производстве.

Анализ результатов гематологических исследований показал, что в среднем количество эритроцитов у поросят, которым инъецировали Урсоферран®-200, на 12 % выше, чем у животных контрольной группы. Содержание гемоглобина также было на 16,4 % больше в крови поросят опытной группы, что позволяет сделать вывод о положительном влиянии Урсоферрана®-200 на гемопоэз свиней [7].

По мнению А. А. Дельцова и Ц. Ц. Содбоева (2010, 2013), актуальной проблемой при железодефицитной анемии остается контроль процессов свободнорадикального окисления липидов. Авторы сравнили концентрацию продуктов свободнорадикального окисления липидов при введении Ферранимала-75 и Урсоферрана-100. Было установлено, что оба препарата при их введении не имеют достоверных различий по уровню свободнорадикальных процессов в сыворотке крови поросят и могут быть рекомендованы для применения в ветеринарной медицине [20, 21, 22].

В то же время, Ферроглюкин-75 при внутримышечном введении в терапевтической дозе влияет на развитие альтеративных и адаптационно-пролиферативных процессов в печени и почках. Альтеративные характеризуются повреждением эндотелия сосудов и в меньшей степени эпителиальных клеток паренхимы печени с развитием в них белковой дистрофии легкой и средней степени тяжести. Применение препарата на фоне дефицита антиоксидантов (гиповитаминоз Е, дефицит селена) приводит к снижению активности антиокислительной системы, активации процессов свободнорадикального окисления и гибели животных. Ферроглюкин-75 противопоказан при недостатке антиоксидантов в организме. Наличие в

составе препаратов железа антиоксидантов (селен, витамин Е) подавляет негативные свободнорадикальные реакции и повышает антиокислительную активность сыворотки крови, что делает возможным их использование при гиповитаминозе Е или недостатке селена [19].

С. Ю. Завалишина отметила, что железо, находящиеся в двухвалентной форме, очень сильно зависит от значений рН желудочного сока, который строго ограничивает активность абсорбции препаратов железа [29, 31].

Парентеральным способом обычно вводят препараты железа (III), они зачастую представляют собой сферические железо-углеводные коллоидные комплексы, сходные по структуре с физиологическим ферритином и покрытые углеводной оболочкой, благодаря которой комплекс устойчив и медленно высвобождает железо, препятствуя появлению свободного железа в сыворотке крови [100].

После парентерального введения макромолекулярный комплекс железа захватывается макрофагами ретикулоэндотелиальной системы, где расщепляется на составляющие. Медленное высвобождение железа является причиной его хорошей переносимости. Железо, поступившее в кровь из пищеварительного тракта, связывается с трансферрином и хранится в тканях в составе ферритина, в костном мозге участвует в процессе эритропоэза и включается в гемоглобин [132].

Е. Madej и соавторы (2005) провели сравнительную оценку препаратов железа производства Biovet Puławy (Suiferrovit, Suiferin paste) и других препаратов, популярных в Польше (Ferrovet, Suibiofer). Было изучено влияние вышеупомянутых препаратов на рост массы тела и показатели эритроцитов. Препараты железа применяли на 3-й и 14-й дни жизни поросят в дозах, рекомендованных производителями. Анализируя полученные результаты исследования, авторы делают заключение о том, что обе продукции Biovet Puławy: инъекционный Suiferrovit, содержащий свиную сыворотку, комплекс Cu, Co и витамины В, и Suiferin, пероральную пасту, содержащую витамины Е и В<sub>12</sub>, а также глюконат железа, эффективно

предотвращают развитие анемии у поросят [135].

В последние годы на рынке Европы появилось несколько категорий органических соединений Zn, Mn, Cu и Fe. Хелатные формы имеют одно общее свойство: микроэлемент связан с органическими молекулами (лигандами). Группы аминокислотных хелатов базируются на гидролизованном соевом белке, а специфические аминокислоты или производные молекулы выступают в роли лиганда у других типов хелатов.

Химические свойства лигандов определяют физико-химические особенности различных категорий хелатов. Например, глицинаты характеризуются большей концентрацией металла, а значит, меньшим процентом ввода по сравнению с другими формами, так как молекулярная масса глицина является наименьшей среди всех аминокислот. Кроме того, глицинаты хорошо растворяются в воде и имеют одинаковые размеры частиц, что обеспечивает удобное применение. Однако данные о биодоступности микроэлементов, в том числе об адсорбции и полной усвояемости, свидетельствуют о различиях между источниками минералов.

Б. Хильдебрандом (2016) было изучено влияние источника микроэлементов на показатели биодоступности. В течение 14-ти дней после отъема поросята потребляли корм с естественным содержанием минералов (25–38-й дни жизни). В следующем периоде (39–55-й дни жизни) уровень микроэлементного питания изменили согласно немецким стандартам кормления (*German feeding standards, 2006*). Сформировали три опытные группы по 12 поросят. В первой в качестве источника микроэлементов применяли сульфаты, во второй – аминокислотные хелаты, в третьей – ЭкоТрейс (*E.C.O.Trace®*), глицинат (*Biochem*).

Дозы составили: Zn, Mn, Cu и Fe – 64, 22, 5 и 87 мг/кг соответственно. Использование аминокислотных хелатов и ЭкоТрейс вместо сульфатов обусловило улучшение конверсии корма на 3,7 и 5,5 %. Рост продуктивности можно объяснить высоким уровнем всасывания Zn, Mn, Cu и Fe. Определение усвояемости на 45–47-й дни достоверно показало, что у

органически связанных форм микроэлементов коэффициент эффективности был значительно больше [92].

Таким образом, анализ научно-технической литературы свидетельствует о перспективности и актуальности разработки и применения комплексных железосодержащих препаратов в промышленном свиноводстве. При этом особое внимание уделяется разработке и испытанию лекарственных форм, имеющих в своем составе комплекс синергически взаимодействующих микроэлементов и витаминов, обладающих низкой токсичностью, высокой биодоступностью при применении новорожденным поросятам, а также технологичных в применении.

## **2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Материалы и методы исследования**

Работа выполнена в период с 2015 года по 2018 год на кафедре терапии и фармакологии в условиях вивария факультета ветеринарной медицины, в Научно-диагностическом и лечебном ветеринарном центре ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», на кафедре технологии наноматериалов ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» и в условиях сельскохозяйственного предприятия ЗАО «Артезианское», Новоселицкого района, Ставропольского края (Приложение 3).

Тема диссертации соответствует плану госбюджетных научно-исследовательских работ кафедры терапии и фармакологии Ставропольского государственного аграрного университета «Разработать новые, основанные на молекулярно-биологических и структурно-функциональных методах исследований, фармакологические средства повышения резистентности, профилактики и терапии незаразных болезней животных» и является составной частью НИР в рамках выполнения государственного контракта «Разработка и применение нового железодекстранового препарата для ветеринарии» (№ 8052ГУ/2015 от 23.11.2015).

В лабораторных, научно-хозяйственных и производственных опытах использовано 372 белых нелинейных мышей, 230 белых нелинейных крыс, 12 кроликов, 130 морских свинок, 50 поросят (Таблица 1). Контрольные и опытные группы формировались по принципу аналогов. В опытах использовали клинически здоровых животных.

Изучение фармакотоксикологических свойств разработанных препаратов проводили в условиях вивария факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», оборудованного в соответствии с действующими «Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» [74].

Таблица 1 – Характер, объект и объем исследования

Вид исследования	Объект и объем исследования
Изучение фармакотоксикологических свойств железосодержащих комплексов	Белые мыши – 372 Белые крысы – 248 Кролики – 12
Определение оптимальной терапевтической дозы применения железосодержащих комплексов	Морские свинки – 80
Сравнительная эффективность железосодержащих комплексов при моделировании анемии	Морские свинки – 50
Сравнительная эффективность железосодержащих комплексов с препаратами аналогами	Поросята – 50

Содержание и уход за лабораторными животными проводились согласно ГОСТ 33215–2014 [15]. Рационы кормления для лабораторных животных были составлены в соответствии с ГОСТ Р 50258–92 [16]. Все правила Европейской директивы 2010/63/ЕС по защите животных, используемых в научных целях, были соблюдены [103].

Методика получения разработанных железосодержащих комплексов. Методика получения «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» состоит в том, что получают золь оксида железа, затем добавляют при интенсивном перемешивании необходимое количество селена, токоферола, цианокобаламина и воду для инъекций (см. пат. RU № 2540506, опубл. 19.12.2014).

Дисперсный состав компонентов комплексного «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» у поросят исследовали с помощью фотонно-корреляционной спектроскопии динамического рассеяния света на установке *Photocor Complex* (производство ООО «Антекс-97», Россия). Компьютерную обработку массива данных спектроскопии проводили с применением программного обеспечения *DynaLS*.



Размер, структуру и форму коллоидного селена, находящегося в составе «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» у поросят, определяли методом просвечивающей электронной микроскопии на установке *JEM 100B* фирмы *JEOL*.

Методика получения «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» для сельскохозяйственных животных состоит в том, что в комплекс глюконата железа (III) добавляют необходимое количество цианокобаламина и никотиновую кислоту (см. пат. RU № 2623071, опубл. 21.06.2017).

Моделирование молекулярной системы глюконата железа (III) проводили в программе *QChem* с использованием молекулярного редактора *IQmol* (расчет: *Energy*, метод: *HF*, базис: *6-31G*, *convergence* – 5, силовое поле – *Ghemical*).

Определение острой токсичности. Токсичность железосодержащих препаратов определяли в соответствии с методическими рекомендациями, на нелинейных клинически здоровых лабораторных животных двух видов, которые предварительно прошли десятидневный карантин: белые крысы (самцы и самки, массой около 150–200 г) и белые мыши (самцы и самки массой около 18–20 г) [73].

При определении острой токсичности препараты животным вводили внутрижелудочно, после 12-часовой голодной выдержки, с использованием одноразовых стерильных медицинских шприцов объемом от 1,0 мл до 5,0 мл с обрезанной и отшлифованной с напоем инъекционной иглой. При введении препарата животных фиксировали в вертикальном положении с незначительно запрокинутой головой, раствор вводили медленно. Кормление осуществляли через 2 часа с момента введения препаратов согласно методическим рекомендациям [73]. В ходе исследования токсического воздействия препаратов учитывали количество павших и выживших животных, процент летальности и ее выражение в пробитах по А. А.

Ступникову (1975) [83]. По классу опасности препарат классифицировали согласно ГОСТ 12.1.007–76 [17].

Определение подострой токсичности. Опыт по изучению подострой токсичности выполняли на белых мышах и крысах. Продолжительность подострого опыта составила 10 дней. При выборе доз и концентраций железосодержащего препарата для проведения эксперимента учитывали параметры острой токсичности  $LD_{50}$ . Препараты вводили животным ежедневно перорально натошак в количестве: 1/10, 1/20 и 1/50  $LD_{50}$ . В ходе исследования наблюдали за состоянием и поведением животных, временем и полнотой поедания корма. Проводили взвешивание животных до начала эксперимента и через 10 дней от начала введения препарата. Параллельно с подострым изучением железосодержащих препаратов определяли их аллергенные и раздражающие свойства.

Определение раздражающего действия. Раздражающее действие для каждого из препаратов изучали на 6 кроликах массой  $4350,4 \pm 57,2$  г в возрасте 6 месяцев; животных распределили на 5 опытных и 1 контрольную особь. Изучение раздражающего действия препаратов осуществляли методом конъюнктивальных проб. Одну каплю железосодержащих препаратов вводили под верхнее веко пипеткой, а во второй глаз вводили соответствующий объем воды для инъекций – он служил контролем. Реакцию учитывали трижды: через 5 минут, спустя 24 и 48 часов после постановки пробы. Обращали внимание на развитие раздражения, острого офтальмита, набухание конъюнктивы и сосудов.

Определение аллергенного действия. Сенсибилизацию лабораторных животных (кроликов) проводили путем пятнадцатикратных последовательных аппликаций с интервалом в четыре часа. Для этого на один и тот же выстриженный участок кожи размером 3х3 см наносили 0,1 мл «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» и «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» на 4 часа,

после чего излишки удаляли ватным тампоном. Реакцию кожи на воздействие препаратов учитывали через каждые 6-и часов в течение трех суток: определяли наличие раздражения, эритем, отеков, геморрагий и некроза.

Определение оптимальной терапевтической дозы. Было сформировано по 4 группы по 10 особей морских свинок на каждый железосодержащий препарат, где 1-я группа служила контролем, а 2-я, 3-я и 4-я группы были опытными. Препараты вводили однократно *i.m.* в разных дозах по действующему веществу. Животные для проведения экспериментов подбирались в группы с учетом возраста около 9–10 месяцев, массы тела около  $353 \pm 24$  гр и находились в одинаковых условиях кормления и содержания. Отбор проб крови проводили до введения препаратов, на 3-и, 7-е и 14-е сутки после введения. Забор крови для проведения биохимических и гематологических исследований проводили путем пункции из сердца морских свинок.

Моделирование постгеморрагической анемии у морских свинок. Постгеморрагическую анемию у животных моделировали следующим образом. Опытным группам в течение 3-х дней подряд до введения железосодержащих препаратов были проведены пункции крови из сердца в объеме около 1 мл от массы тела животного, что от объема всей циркулирующей крови приблизительно составляло около 10–15 %. В течение всего периода моделирования анемии наблюдали за общим состоянием животных, потреблением корма и воды.

Перед пункцией выстригли шерсть и дезинфицировали кожу. Местом пункции служило второе межреберье слева. От левого края грудины отступают на 2 мм и вертикальным уколом прокалывают грудную клетку. Если игла находилась в желудочке сердца, то при потягивании поршня кровь поступала в полость шприца.

Сравнительная эффективность новых разработанных железосодержащих препаратов и препаратов-аналогов при моделировании анемии на морских свинках. В исследованиях использовали половозрелых морских свинок массой  $357,2 \pm 21,7$  г. Они были разбиты на 5 групп, 4 опытных и 1 контрольная группа, по 10 самок в каждой. Анализ крови осуществляли трижды: до моделирования анемии, на 4-е сутки от начала моделирования и на 10-е сутки лечения. На 5-е сутки проведения исследования животным начали вводить разработанные железосодержащие препараты и препараты-аналоги; 1-я группа – контроль, животным данной группы вводили воду для инъекций в дозе 1 мл на 1 кг массы тела; 2-я группа – «Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии» в дозе 1,5 мл на 1 кг массы тела; 3-я группа – «Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат» в дозе 1 мл на 1 кг массы тела; 4-я группа – препарат-аналог «Седимин», производитель «А-БИО» (Россия), на основе железа, йода, селена, в дозе 1 мл на 1 кг массы тела; 5 группа – препарат-аналог «Хелавит», производитель «Дельта» (Россия), на основе этилендиаминдиантарной кислоты и лизина с железом, марганцем, медью, цинком, кобальтом, селеном и йодом в дозе 1 мл на 1 кг массы тела.

Профилактическая эффективность разработанных препаратов при железодефицитной анемии поросят в сравнении с препаратами-аналогами. Исследование проводили в ЗАО «Артезианское», Новоселицкого района, Ставропольского края, на 4-дневных поросятах линий Венца и Лафета. Клинические исследования проводили на 50 поросятах. Животные были разбиты на 5 групп по 10 голов в каждой, 1-я - контрольная группа и 4-е опытные. Подопытным группам, препараты вводили внутримышечно за ухом. Левой рукой зажимали небольшую кожную складку животного, немного ее оттягивали и в полученный «треугольник» вводили инъекционный «Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии», «Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат», препарат-аналог «Седимин», препарат-аналог «Хелавит».

Профилактику анемии у животных контрольной группы не осуществляли. Препараты вводили животным подопытных групп в дозах и кратностях в соответствии с инструкциями. Для изучения гематологических и биохимических показателей кровь брали у животных: в возрасте 4-х, 14-и, 35-и, 60-и и 90-е сутки.

Все гематологические исследования по определению следующих показателей: количество эритроцитов и лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, содержание гемоглобина, гематокрит, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, средний показатель анизоцитоза, количество тромбоцитов, средний объем тромбоцитов, тромбоцит – проводили на автоматическом ветеринарном анализаторе *Mythic 18* фирмы *Orphée* (Швейцария). Расширенную лейкоцитарную формулу для подсчета базофилов, эозинофилов, нейтрофилов проводили в камере Горяева, мазки окрашивали по Романовскому–Гимзе (Кондрахин И. П., Курилов Н. В., 2012).

Определение таких биохимических показателей крови, как: общий билирубин, глюкоза, холестерин, общий белок, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), креатинин, сывороточное железо (СЖ), содержание трансферрина, общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС), осуществляли на автоматическом биохимическом анализаторе «*ACCENT-200*» (Польша) фирмы «*Cormay*» с использованием наборов реактантов организации производителя.

Коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ) определяли по формуле:

$$\text{КНТ} = \text{СЖ} / \text{ОЖСС}.$$

Влияние новых разработанных комплексов на прирост живой массы у поросят. Величина живой массы является одним из необходимых показателей, характеризующих процессы роста и развития животных. Взвешивание поросят проводили в возрасте 4, 14, 35, 60 и 90 суток.

Экономическую эффективность применения новых разработанных комплексов рассчитывали в соответствии с «Методикой определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий», утвержденной Департаментом ветеринарии, в условиях хозяйства ЗАО «Артезианское», Новоселицкого района, Ставропольского края [94].

Дополнительную стоимость (Дс), полученную за счет увеличения объема производимой продукции в результате применения новых разработанных железосодержащих комплексов, определяли по формуле:

$$Дс = (Ср. ж. м. о. - Ср. ж. м. к.) \cdot Ц \cdot N \div 100,$$

где Ср. ж. м. о. и Ср. ж. м. к. – средняя живая масса опытной и контрольной групп в конце опыта;

Ц – средняя рыночная стоимость 1 кг живой массы свинины;

N – количество животных, которым применялись новые разработанные железосодержащие комплексы.

Данные, полученные при проведении опытов, подвергались биометрической обработке с помощью пакета статистических и прикладных программ «STATISTICA 6.0» (Stat-Soft, США). Экспериментальный материал, представленный в таблицах, содержит средние значения и их ошибку ( $M \pm m$ ) при выборочной совокупности, соответствующей количеству экспериментальных животных в группе.

Вероятность различий данных, полученных при проведении опытов, определяли с использованием критерия t-Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ , где p – уровень значимости [48, 67].

## 2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В данном разделе изложены уточненные, расширенные результаты научных исследований, опубликованные в научных статьях в соавторстве с Оробец В.А. (2012, 2013, 2014, 2015, 2018), Оробец В.А., Блиновым А.В. (2013, 2015) [52, 53, 54, 55, 56, 59, 60, 61, 78, 79, 80, 81, 82].

### 2.2.1. Разработка новых железосодержащих препаратов

В последние годы при разработке новых железосодержащих препаратов все большее внимание исследователи уделяют усвояемым формам препаратов железа и их комбинациям с микроэлементами и витаминами-синергистами, которые в свою очередь позитивно влияют на физиологические процессы в организме животных при анемии.

Концептуально предложено два различных подхода к решению проблемы железодефицитной анемии – создание препаратов на основе:

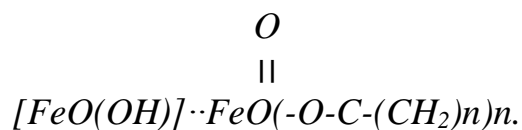
1) железодекстранового комплекса, содержащего компоненты – синергисты, положительно влияющие на усвоение эссенциального микроэлемента железа;

2) хелатного комплекса трехвалентного железа с глюконовой кислотой и витаминами-синергистами.

Сущность получения «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» по первому варианту заключается в следующем: получают золь оксида железа путем добавления в кипящий водный раствор полисахарида при интенсивном перемешивании растворов хлорида железа ( $FeCl_3$ ) и гидроксида натрия ( $NaOH$ ) в стехиометрическом отношении. Уравнение, описывающее этот процесс:



Затем проводят ультрафильтрацию полученного золя ( $Fe_2O_3$ ) до полного удаления ионов  $Cl^-$  и  $Na^+$ , формула мицеллы железодекстранового комплекса, представлена ниже:



После этого в очищенный золь добавляют при интенсивном перемешивании необходимое количество витаминов. Перемешивание продолжали до полного завершения реакции. Состав препарата: железо ( $Fe$ ) – 67,26 мг/мл; селен ( $Se^0$ ) – 112,11 мкг/мл; витамин  $B_{12}$  – 6,73 мкг/мл; витамин  $E$  – 3,4 мг/мл и вода для инъекций.

Как показал анализ гистограммы распределения гидродинамических радиусов частиц «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии», частицы  $Fe_2O_3$ , стабилизированные декстраном, обладают унимодальным монодисперсным распределением со средним гидродинамическим радиусом порядка 100 нм (Рисунок 1).

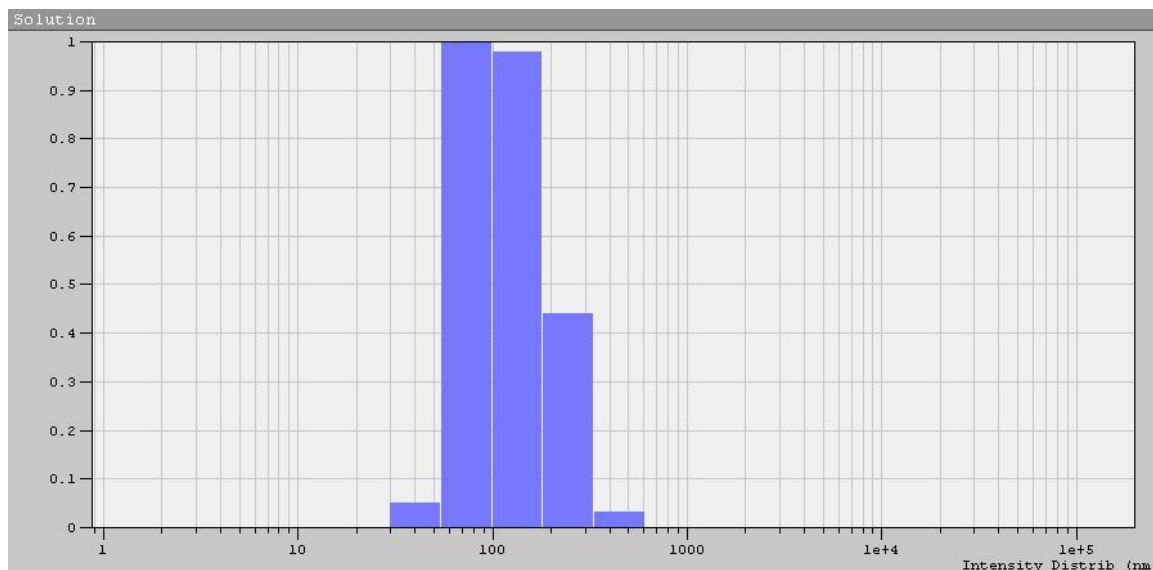


Рисунок 1 – Гистограмма распределения гидродинамических радиусов частиц нового «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии»



Анализ гистограммы распределения гидродинамических радиусов мицелл эмульсии витамина *E* (Рисунок 2), солюбилизированного в *Kolliphor HS 15* показал, что мицеллы также обладают унимодальным распределением со средним гидродинамическим радиусом мицелл порядка 10 нм.

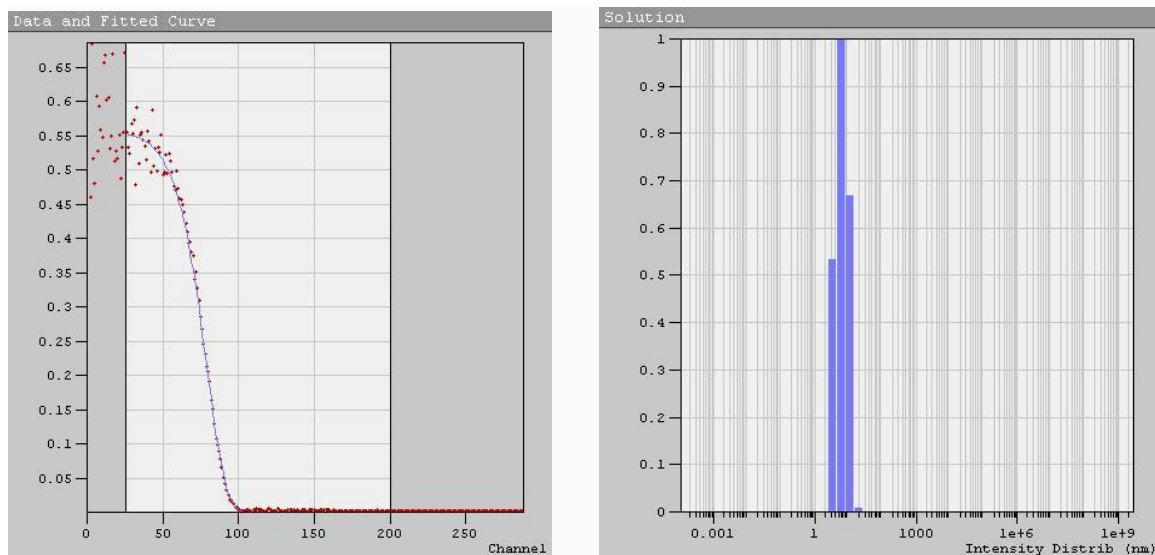


Рисунок 2 – Автокорреляционная функция и гистограмма распределения гидродинамических радиусов мицелл эмульсии витамина *E*

Строение и модель мицеллы эмульсии витамина *E*, солюбилизированного в *Kolliphor HS 15*, представлена на Рисунке 3.

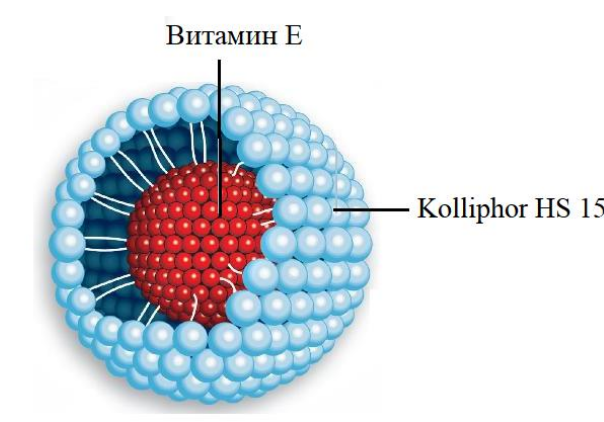


Рисунок 3 – Модель мицеллы эмульсии витамина *E*, солюбилизированного в *Kolliphor HS 15*

Анализ гистограммы распределения гидродинамических радиусов частиц коллоидного селена показал (Рисунок 4), что частицы *Se* также обладают унимодальным монодисперсным распределением со средним гидродинамическим радиусом мицелл порядка 35 нм.

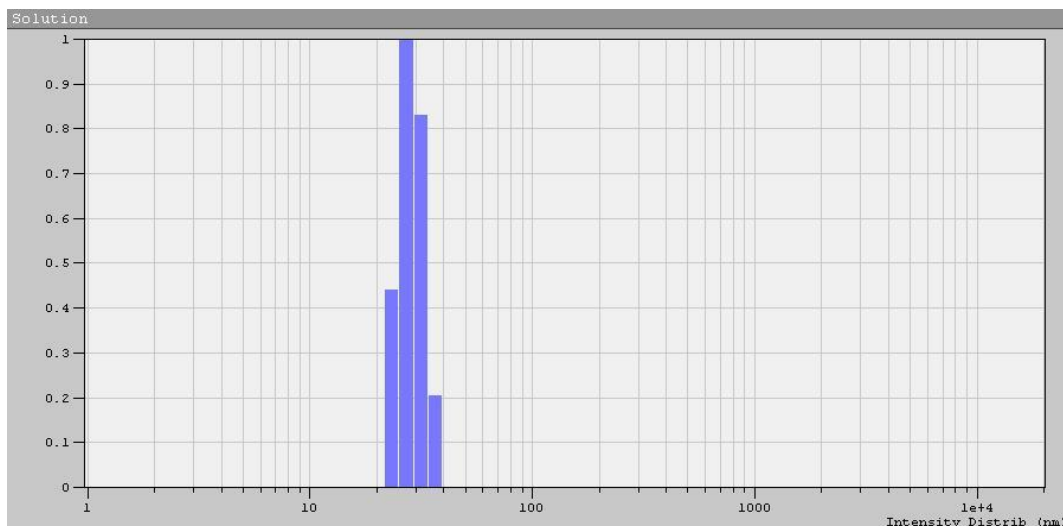


Рисунок 4 – Гистограмма распределения гидродинамических радиусов частиц коллоидного селена

При проведении исследований также разработан и синтезирован препарат на основе хелатного комплекса железа и витаминов-синергистов. Как известно, хелатные соединения – это «клешневидные» комплексные соединения, образующиеся при взаимодействии ионов металлов с полидентатными (то есть имеющими несколько донорных центров) лигандами. Хелаты содержат центральный ион (частицу) – комплексообразователь и координированные вокруг него лиганды. Внутренняя сфера хелата состоит из циклических группировок, включающих комплексообразователь.

В данной диссертационной работе предложен препарат на основе хелатного комплекса трехвалентного железа с глюконовой кислотой, центральным ионом в котором является ион железа, а лигандами – остатки глюконовой кислоты. Модель молекулы глюконата железа представлена на

Рисунке 5. Образование данного комплекса обусловлено взаимодействием иона железа  $Fe^{+3}$  с отрицательнозаряженными карбоксильными группами и гидроксогруппами, расположенными в  $\alpha$ -положении, трех молекул глюконовой кислоты.

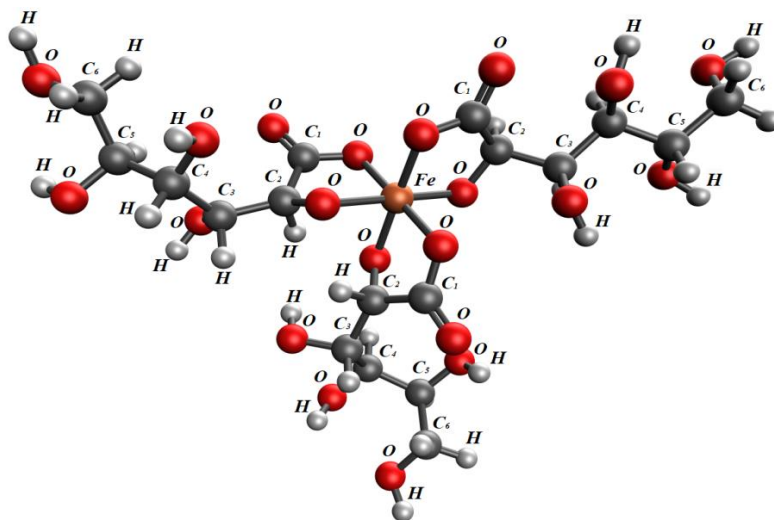


Рисунок 5 – Модель молекулы глюконата железа (III)

Сущность получения «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» для сельскохозяйственных животных, заключается в следующем: на первой стадии взвешивают глюконат железа (III) – 50 мг/мл. Затем его количественно переносят в химический стакан и добавляют необходимый объем воды для инъекций, полученную смесь оставляют перемешиваться в течение 15 минут до полного растворения. Затем на аналитических весах взвешивают необходимое количество витамина  $B_{12}$  – 0,005 мг/мл и витамина  $B_3$  – 0,3 мг/мл для получения эссенциального раствора. Количественно переносят подготовленные навески витаминов в раствор глюконата железа, продолжают перемешивание до полного растворения витаминов.

Хелаты не требуют дополнительных превращений в организме, они являются готовыми к использованию и транспортировке. Дополнительный приём хелатных препаратов способен гарантировать удовлетворение

потребностей организма в микроэлементах и их полное усвоение [78]. Железосодержащие препараты, содержащие такие формы микроэлементов, наиболее эффективны, что является немаловажным при лечении железодефицитной алиментарной анемии.

## **2.2.2. Изучение фармакотоксикологических свойств разработанных железосодержащих препаратов**

### **2.2.2.1. Изучение острой токсичности «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» на белых мышах**

Для выявления максимально переносимых доз использовали 100 лабораторных мышей. Лабораторным животным, разделенным на 10 групп по 10 мышей в каждой, вводили препарат в возрастающей дозе. Отправным моментом в поисках дозы нам послужили известные данные при изучении острой токсичности соединений на основе декстрана железа [18, 23, 25].

Первая группа мышей служила контролем, животным данной группы вводили соответствующий объем дистиллированной воды. Второй группе мышей вводили «Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии», и стартовая доза составила 1041 мг/кг. Мышам в группах 3–10 вводили тот же препарат в дозах 1250, 1500, 1750, 2000, 2250, 2750, 3000 и 3250 мг/кг. В группах 1–9 у мышей не было выявлено изменений в поведении, отказа от корма и воды и ухудшения физиологического состояния животных. В 10-й группе мышей, которым вводили препарат в дозе 3250 мг/кг, наблюдали: учащенное дыхание и сердцебиение, были отмечены периоды глубокого угнетения, продолжающиеся около 1,5–2 часов, но гибели животных отмечено не было. Затем состояние всех животных стабилизировалось. Так как у животных 10 группы были отмечены первые признаки токсического отравления, изучаемого «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии», доза 3250 мг/кг была принята как

максимально переносимой (МПД) и стартовой для определения летальных доз (ЛД).

В токсикологическом эксперименте по определению летальной дозы использовали 7 групп животных. «Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии» вводили внутривентрикулярно по всем правилам асептики, антисептики и личной гигиены. Контрольным животным вводили соответствующий объем дистиллированной воды. За состоянием животных наблюдали в течение 14 дней после затравки препарата. Учитывали общее состояние и поведение животных, реакцию на корм и воду, степень угнетения и возбуждения, реакцию на внешние раздражители (свет, звук и т. д.), подвижность, состояние шерстного покрова.

«Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии» вводили в возрастающих дозах с постоянной кратностью, при этом учитывали количество павших и выживших животных, процент летальности и ее выражение в пробитах. Схема опыта и результаты изучения острой токсичности «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» на белых мышах представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Схема опыта и результаты изучения острой токсичности «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» на белых мышах

№ группы	Доза препарата, мг/кг	Количество животных в группе на начало опыта, гол.	Пало животных, гол.	Выжило животных, гол.	Летальность %	Пробиты
1	3250	8	0	8	0	3,13
2	4250	8	1	7	12,5	3,85
3	5250	8	2	6	25	4,33
4	6250	8	5	3	62,5	5,32

№ группы	Доза препарата, мг/кг	Количество животных в группе на начало опыта, гол.	Пало животных, гол.	Выжило животных, гол.	Летальность %	Пробиты
5	7250	8	6	2	75	5,67
6	8250	8	8	0	100	6,87

Расчёт среднесмертельной дозы производили по формуле:

$$ЛД_{50} = (сумма (A + B) \times (M - H)) / 200,$$

где  $A$  и  $B$  – величины смежных доз, мг/кг;

$M$  и  $H$  – частоты летальных исходов смежных доз, %;

200 – постоянный коэффициент.

Для белых мышей среднесмертельная доза составила:

$$ЛД_{50} = ((7500 \cdot 12,5) + (9500 \cdot 12,5) + (11500 \cdot 37,5) + (13500 \cdot 12,5) + (15500 \cdot 25)) / 200 = 1200000 / 200 = 6000 \text{ мг/кг.}$$

На основании полученных данных построили пробитной график по А. А. Ступникову (1975) (Рисунок 6). Величины  $ЛД_{16}$  и  $ЛД_{84}$  определили графически на основании доз в мг в соответствующих пробитов, по графику первой величине соответствует пробит 4, второй – пробит 6.

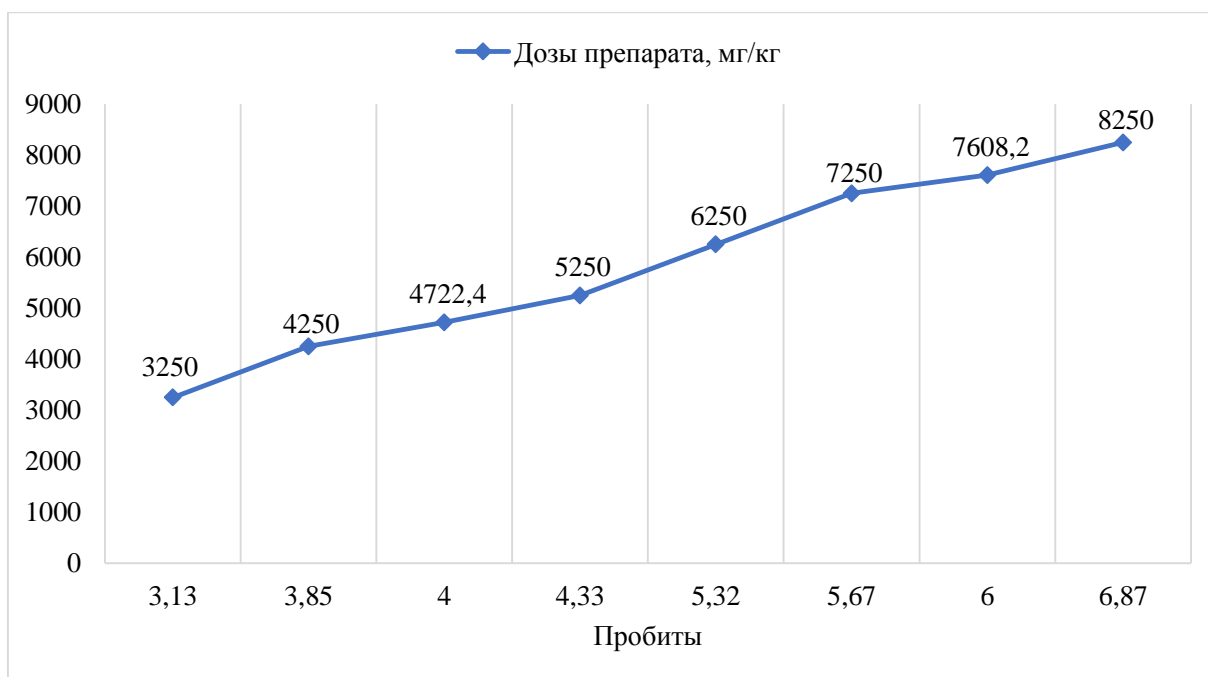


Рисунок 6 – Пробитной график «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» для белых мышей

Показатель ошибки средней дозы эффекта  $MЛД_{50}$  рассчитали по формуле:

$$MЛД_{50} = (ЛД_{84} - ЛД_{16}) / 2n,$$

где ЛД<sub>16</sub> и ЛД<sub>84</sub> – дозы эффекта, мг/кг;

n – суммарное количество животных в группах, для которых значения пробитов находятся в пределах 3,5 – 6,5.

$MЛД_{50}$  при расчете острой токсичности для белых мышей составила:

$$MЛД_{50} = (7608,2 - 2312,5) / (32 \cdot 2) = 2885,8/64 = 45,09 \text{ мг/кг (Таблица 3).}$$

Таблица 3 – Параметры острой токсичности препарата для белых мышей

Вид животного	МПД	ЛД <sub>16</sub>	ЛД <sub>50</sub>	ЛД <sub>84</sub>	ЛД <sub>100</sub>	MЛД <sub>50</sub>
Белые мыши	3250,0	4722,4	6000,0	7608,2	8250,0	45,09

Поскольку показатель ЛД<sub>50</sub> исследуемого «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» при однократном внутрижелудочном введении белым мышам составил 6000,0 мг/кг, то в соответствии с ГОСТ

12.007–76 железодекстрановый препарат относится к 4 классу опасности, то есть вещество малотоксичное.

#### **2.2.2.2. Изучение острой токсичности «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» на белых крысах**

Второй моделью, которую мы выбрали для проведения токсикологических исследований, стали белые нелинейные крысы. В исследованиях для нахождения максимально переносимых доз при однократном введении «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» животных разделили на 6 групп, 1 контрольная и 5 опытных групп, по 10 особей в каждой. Лабораторным животным вводили препарат в возрастающих дозах. Отправным моментом в поисках дозы нам послужили известные данные при изучении острой токсичности соединений на основе декстрана железа [11, 25]. Животные первой группы являлись контролем, им вводили соответствующий объем дистиллированной воды. Во второй группе крыс стартовая доза составила 1000 мг/кг массы тела. Крысам в группах 3–6 вводили препарат в дозах 1700, 2400, 3100 и 3800 мг/кг соответственно (Таблица 4). В группах 1–5 не было выявлено изменений в поведении, аппетит сохранился, также не было отмечено ухудшения физиологического состояния животных, они были клинически здоровы. Доза 3800 мг/кг, введенная крысам 6-й группы, хотя и не вызвала гибели ни одного животного, но после введения наблюдались: вялость, учащенное дыхание, аппетит был снижен, что сказалось на потреблении корма, это продолжалось около 1,5–2 часов. Затем состояние всех животных нормализовалось. Исходя из того, что у животных 6-й группы были отмечены первые признаки токсического отравления, доза 3800 мг/кг была принята максимально переносимой (МПД) и стартовой для определения летальных доз (ЛД).



С целью определения летальных доз разработанного железодекстранового препарата было сформировано 5 опытных групп по 8 особей разного пола в каждой (4 самца и 4 самки). Железодекстрановый препарат вводили внутривенно по всем правилам асептики, антисептики и личной гигиены в соответствии с методической рекомендацией [6, 41, 73].

Контрольным животным вводили соответствующий объем дистиллированной воды. За состоянием животных наблюдали в течение 14 дней после затравки препарата. Учитывали общее состояние и поведение животных, а также наличие или отсутствие симптомов токсического отравления животных, сроки наступления гибели в случае ее возникновения.

«Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии» вводили в возрастающих дозах с возрастающей концентрацией, при этом учитывали количество павших и выживших животных, процент летальности и ее выражение в пробитах. Схема опыта и результаты изучения острой токсичности «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» на белых крысах представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Схема опыта и результаты изучения острой токсичности «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» на белых крысах

№ группы	Доза препарата, мг/кг	Количество животных в группе на начало опыта, гол.	Пало животных, гол.	Выжило животных, гол.	Летальность, %	Пробиты
1	3800	8	0	8	0	3,13
2	5100	8	1	7	12,5	3,85
3	6400	8	2	6	25	4,33
4	7700	8	5	3	62,5	5,32
5	9000	8	8	0	100	6,87

Для белых крыс среднесмертельная доза составила:

$$\text{ЛД}_{50} = ((8900 \cdot 12,5) + (11500 \cdot 12,5) + (14100 \cdot 37,5) + (16700 \cdot 37,5)) / 200 = 1410000 / 200 = 7050 \text{ мг/кг.}$$

На основании полученных данных построили пробитный график по Ступникову А. А. (1975) (Рисунок 7). Величины  $\text{ЛД}_{16}$  и  $\text{ЛД}_{84}$  определили графически методом пробит-анализа, по графику первой величине соответствует пробит 4, второй- пробит 6.

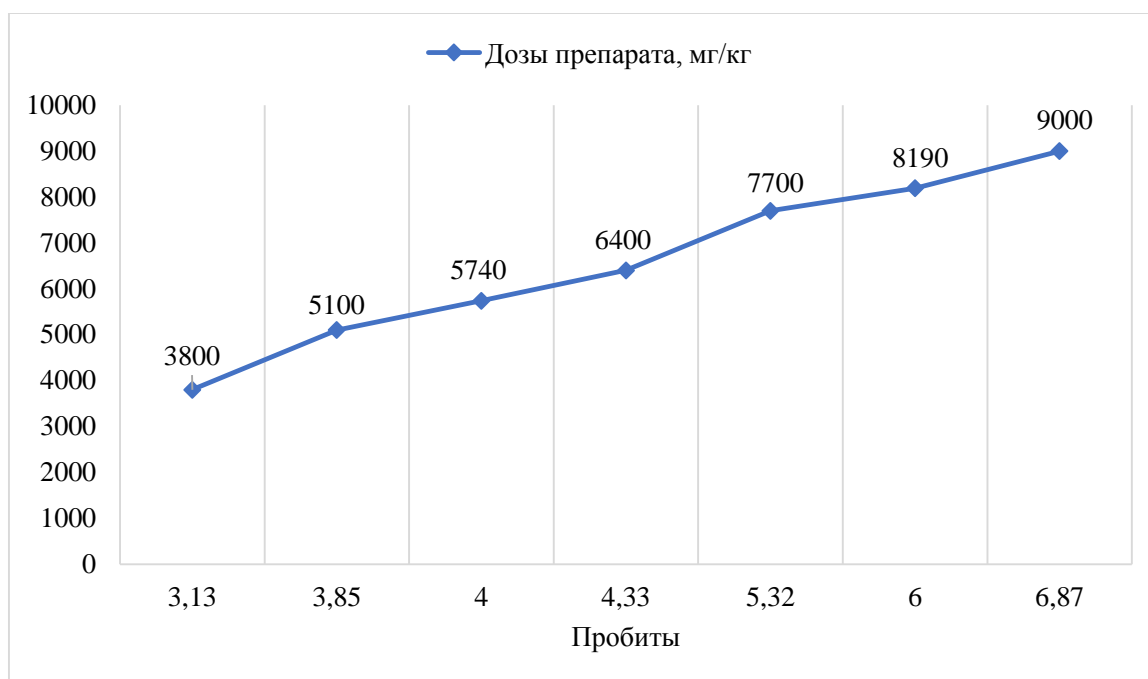


Рисунок 7 – Пробитной график «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» для белых крыс

$\text{МЛД}_{50}$  при расчете острой токсичности для белых крыс составила:

$$\text{МЛД}_{50} = (8190,4 - 5740,1) / (24 \times 2) = 2450,3/48 = 51,04 \text{ мг/кг (табл.5).}$$

Таблица 5 – Параметры острой токсичности «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» для белых крыс

Вид животного	МПД	$\text{ЛД}_{16}$	$\text{ЛД}_{50}$	$\text{ЛД}_{84}$	$\text{ЛД}_{100}$	$\text{МЛД}_{50}$
Белые крысы	3800,0	5740,1	7050,0	8190,4	8250,0	51,04

Поскольку показатель ЛД<sub>50</sub> исследуемого «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» при однократном внутрижелудочном введении белым крысам составил 7050,0 мг/кг, то в соответствии с ГОСТ 12.007–76 данный железодекстрановый препарат относится к 4 классу опасности, то есть вещество малотоксичное.

### **2.2.2.3. Изучение острой токсичности «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» на белых мышах**

При изучении острой токсичности «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» использовали 100 лабораторных мышей, мыши были разделены на 10 групп, где первая группа была контрольная и 9 опытных групп. Препарат животным вводили в возрастающих дозах, стартовая доза составила 1038 мг/кг массы тела, ее вводили в группе животных № 2. Мышам 3–10 групп препарат вводили с постоянной кратностью в дозах, 1177, 1316, 1455, 1594, 1733, 1872, 2011 и 2150 мг/кг. Контрольной группе (1) вводили соответствующий объем дистиллированной воды. Так, в первых 9 группах мышей, не было выявлено изменений в поведении, отказа от корма и воды, ухудшения физиологического состояния животных. У животных 10-й группы, которым ввели препарат в дозе 2150 мг/кг, мы наблюдали глубокое угнетение, которое продолжалось около 2 часов. Затем состояние животных в десятой группе нормализовалось. Так как у животных 10-й группы были отмечены первые признаки токсического отравления изучаемым «Лечебно-профилактическим хелатным препаратом», но при этом летальных исходов мы не наблюдали, доза 2150 мг/кг была принята максимально переносимой (МПД) и стартовой для определения летальных доз (ЛД).

При определении летальных доз использовали 7 групп, которым вводили «Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат» внутрижелудочно, учитывая правила асептики и антисептики.

Животным контрольной группы вводили соответствующий объем дистиллированной воды. Согласно методическим рекомендациям после затравки животных за их состоянием наблюдали в течение 14 дней.

«Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат» вводили с возрастающей постоянной кратностью, при этом учитывали количество павших и выживших животных, процент летальности и ее выражение в пробитах (Таблица 6).

Таблица 6 – Схема опыта и результаты изучения острой токсичности «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» на белых мышах

№ группы	Доза препарата, мг/кг	Количество животных в группе на начало опыта, гол.	Пало животных, гол	Выжило животных, гол	Летальность %	Пробиты
1	2150	8	0	8	0	3,13
2	3150	8	2	6	25	4,33
3	4150	8	3	5	37,5	4,68
4	5150	8	6	2	75	5,67
5	6150	8	7	1	87,5	6,15
6	7150	8	8	0	100	6,87

Для белых мышей среднесмертельная доза составила:

$$LD_{50} = ((5300 \cdot 25) + (7300 \cdot 12,5) + (9300 \cdot 37,5) + (11300 \cdot 12,5) + (13300 \cdot 12,5)) / 200 = 880000 / 200 = 4400 \text{ мг/кг.}$$

На основании полученных данных построили пробитный график по Ступникову А. А. (1975) (Рисунок 8). Величины  $LD_{16}$  и  $LD_{84}$  определили графически методом пробит-анализа, по графику первой величине соответствует пробит 4, второй – пробит 6.

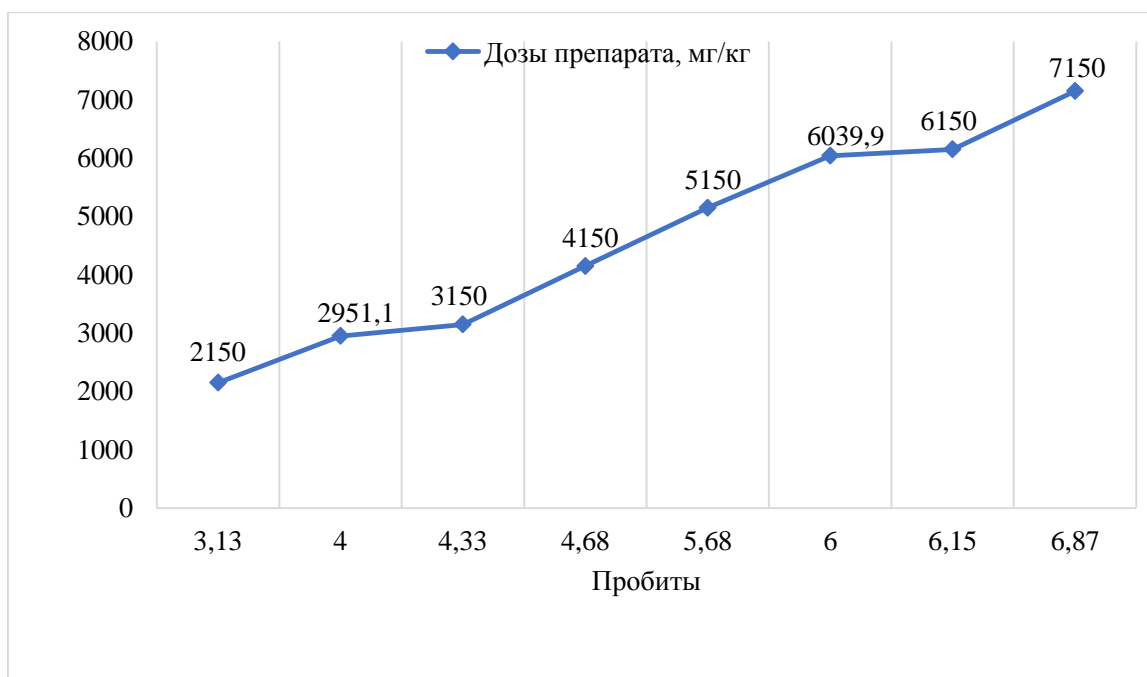


Рисунок 8 – Пробитной график «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» для белых мышей

МЛД<sub>50</sub> при расчете острой токсичности для белых мышей составила:

$$\text{МЛД}_{50} = (6039,9 - 2951,1) / (32 \cdot 2) = 3088,8/64 = 48,26 \text{ мг/кг.}$$

Параметры острой токсичности «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» для белых мышей представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Параметры острой токсичности «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» для белых мышей

Вид животного	МПД	ЛД <sub>16</sub>	ЛД <sub>50</sub>	ЛД <sub>84</sub>	ЛД <sub>100</sub>	МЛД <sub>50</sub>
Белые мыши	2150,0	2951,1	4400	6039,9	7150,0	48,26

При исследовании «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» показатель ЛД<sub>50</sub> при однократном внутрижелудочном введении составил 4400 мг/кг, что в соответствии с ГОСТ 12.007–76 относится к 4 классу опасности, то есть вещество малотоксичное.

#### **2.2.2.4. Изучение острой токсичности «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» на белых крысах**

При изучении максимально переносимых доз при однократном внутрижелудочном введении мы использовали 48 белых нелинейных крыс. Животных разделили на 6 групп по 8 особей в каждой (Таблица 8). Препарат животным вводили в возрастающих дозах. Первая группа служила контролем, им вводили соответствующий объем дистиллированной воды, в группе животных № 2 доза препарата составила 1000 мг/кг, крысам 3–6 групп вводили препарат в дозах 1500, 2000, 2500 и 3000 мг/кг соответственно. Во всех испытуемых группах и контрольной у крыс не было выявлено изменений в поведении, общее физиологическое состояние животных было стабильным, потерю аппетита не наблюдали, животные были клинически здоровыми. В группе № 6 наблюдали признаки токсического отравления, животные были вялыми и угнетенными, что сказалось на потреблении корма и воды. Так как доза 3000 мг/кг в 6-й группе не вызвала гибели животных, она была определена как максимально переносимая (МПД) и стартовая для определения летальных доз (ЛД).

Для определения летальных доз хелатного железосодержащего препарата было сформировано 5 опытных групп по 8 особей. За животными наблюдали 14 дней после однократного внутрижелудочного введения препарата, при этом учитывая их состояние и поведение.

«Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат» вводили с постоянной кратностью, при этом учитывали количество павших и выживших животных, процент летальности и ее выражение в пробитах (Таблица 8).

Таблица 8 – Схема опыта и результаты изучения острой токсичности «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» на белых крысах

№ группы	Доза препарата, мг/кг	Количество животных в группе на начало опыта, гол.	Пало животных, гол.	Выжило животных, гол	Летальность, %	Пробиты
1	3000	8	0	8	0	3,13
2	4200	8	1	7	12,5	3,85
3	5400	8	3	5	37,5	4,68
4	6600	8	6	2	75	5,67
5	7800	8	8	0	100	6,87

Для белых крыс среднесмертельная доза составила:

$$\text{ЛД}_{50} = ((7200 \cdot 12,5) + (9600 \cdot 25) + (12000 \cdot 37,5) + (14400 \cdot 25)) / 200 = 1050000 / 200 = 5250 \text{ мг/кг}$$

На основании полученных данных построили пробитной график по Ступникову А. А. (1975) (Рисунок 9). Величины  $\text{ЛД}_{16}$  и  $\text{ЛД}_{84}$  определили графически на основании доз в мг в соответствующих пробитов, по графику первой величине соответствует пробит 4, второй – пробит 6.

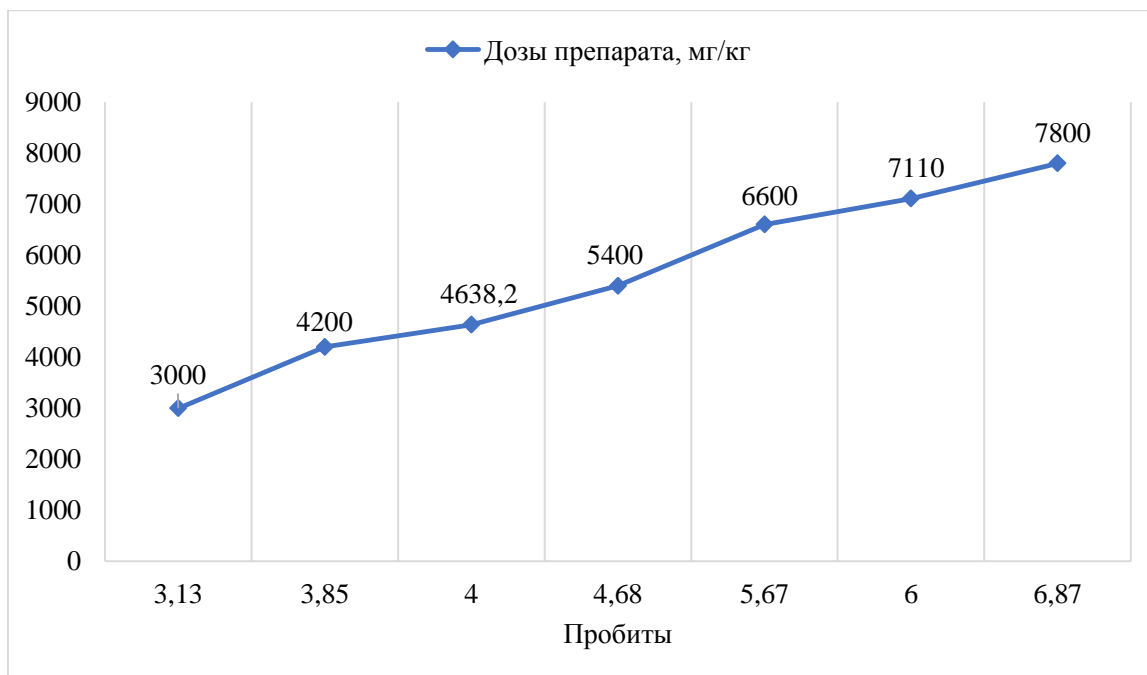


Рисунок 9 – Пробитной график «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» для белых крыс

МЛД<sub>50</sub> при расчете острой токсичности для белых крыс составила:

$$\text{МЛД}_{50} = (7110 - 4638,2) / (24 \cdot 2) = 2471,8 / 48 = 51,5 \text{ мг/кг (Таблица 9).}$$

Таблица 9 – Параметры острой токсичности «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» для белых крыс

Вид животного	МПД	ЛД <sub>16</sub>	ЛД <sub>50</sub>	ЛД <sub>84</sub>	ЛД <sub>100</sub>	МЛД <sub>50</sub>
Белые крысы	3000,0	4638,2	5250,0	7110,0	7800,0	51,5

Поскольку показатель ЛД<sub>50</sub> исследуемого «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» при однократном внутрижелудочном введении белым крысам составил 5250,0 мг/кг, то в соответствии с ГОСТ 12.007–76 хелатный железосодержащий препарат относится к 4 классу опасности, то есть вещество малотоксичное.



### 2.2.2.5. Изучение подострой токсичности «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» на белых мышах

С целью выявления избирательного влияния вещества на функциональное состояние организма были проведены исследования по изучению подострой токсичности. В ходе исследования было сформировано на каждую дозу по 10 клинически здоровых особей (5 самцов и 5 самок) белых нелинейных мышей и крыс, которые содержались отдельно. Также была сформирована контрольная группа лабораторных животных, которым вводился соответствующий объем физиологического раствора.

Схема проведения опыта по определению подострой токсичности на белых мышах представлена в Таблице 10.

Таблица 10 – Схема проведения опыта по определению подострой токсичности на белых мышах

№ группы	Отношение к ЛД <sub>50</sub>	Доза введенного препарата, мг/кг живой массы
1	1/10	600,0
2	1/20	300,0
3	1/50	120,0
4	Контроль	

В группе № 1 летальных исходов не наблюдали, но на 8–10-е сутки после введения наблюдали у двух мышей угнетение, шерстный покров был взъерошен, температура тела находилась в верхней границе нормативных значений 38,5–39,0 °С, дыхание учащенное, негативных реакций на внешние раздражители (свет, звук) не отмечалось. Живая масса белых мышей на момент окончания эксперимента была достоверно ниже в сравнении с контролем – на 11,57 % ( $p < 0,05$ ). При патологоанатомическом исследовании наблюдали увеличение печени у животных данной группы, а также отечность подкожной клетчатки.

Влияние «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» на изменение массы тела белых мышей представлено в Таблице 11.

Таблица 11 – Влияние «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» на изменение массы тела белых мышей

Время исследования	Группа животных, доза препарата, мл/кг массы тела			
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
До введения препарата	19,9±0,9	19,7±0,7	19,4±0,3	19,8±0,2
Через 10 дней после начала введения	19,1±0,5*	21,4±0,8	21,1±0,6	21,6±0,5

\*  $p \leq 0,05$  – разница статистически достоверна между данной и контрольной группами

В группах № 2 и 3 на всем протяжении эксперимента изменений в поведении опытных животных не наблюдали, развитие животных соответствовало физиологической норме, шерстный покров в норме, общее состояние животных характеризовалось как клинически здоровые, живая масса соответствовала значениям контроля.

#### **2.2.2.6. Изучение подострой токсичности «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» на белых крысах**

Схема проведения опыта по определению подострой токсичности на белых крысах представлена в Таблице 12.

Таблица 12 – Схема проведения опыта по определению подострой токсичности на белых крысах

№ группы	Отношение к ЛД <sub>50</sub>	Доза введенного препарата, мг/кг живой массы
1	1/10	705,0
2	1/20	352,5
3	1/50	141,0
4	Контроль	

В группе № 1 клинические симптомы токсического действия препарата у белых крыс были менее ярко выражены по сравнению с белыми мышами. Летальных исходов не наблюдали, но на 9–10 сутки после введения препарата наблюдали у 60 % животных взъерошенность шерстного покрова, общее состояние животных было угнетенное, температура тела в пределах нормативных значений. Нервная система на внешние раздражители (свет, звук) реагировала адекватно, дыхание учащенное. Живая масса белых крыс на момент окончания эксперимента была незначительно ниже в сравнении с контролем на 3,48 %. При диагностическом вскрытии животных наблюдали дистрофические изменения тканей печени у животных данной группы, медикаментозный стеатогепатоз, возникший вследствие воздействия препарата. Влияние препарата на изменение массы тела белых крыс представлено в Таблице 13.

Таблица 13 – Влияние препарата на изменение массы тела белых крыс

Время исследования	Группа животных, доза препарата, мл/кг массы тела			
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
До введения препарата	157,1±12,1	155,4±11,9	158,1±13,1	155,1±11,7
Через 10 дней после начала введения	163,2±13,1	167,1±11,8	168,5±14,1	169,1±13,5

\*  $p \leq 0,05$  – разница статистически достоверна между данной и контрольной группами

В группах № 2 и 3 на всем протяжении эксперимента изменений в поведении животных не наблюдалось, развитие животных соответствовало физиологической норме, шерстный покров находился в норме, общее состояние животных характеризовалось как клинически здоровые. Однако в группе № 2 после проведения диагностического вскрытия мы наблюдали у 40 % крыс увеличение печени. Печень выходила за анатомические границы расположения, ее края были закруглены. Также не установлено значительных различий в исследуемых группах в общем приросте массы тела крыс в зависимости от получаемой дозы препарата по сравнению с контролем.

#### **2.2.2.7. Изучение подострой токсичности «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» на белых мышах**

Схема проведения опыта по определению подострой токсичности на белых мышах представлена в Таблице 14.

Таблица 14 – Схема проведения опыта по определению подострой токсичности на белых мышах

№ группы	Отношение к ЛД <sub>50</sub>	Доза введенного препарата, мг/кг живой массы
1	1/10	440,0
2	1/20	220,0
3	1/50	88,0
4	Контроль	

В группе № 1 летальных исходов не наблюдали, но на 7–10-е сутки после введения наблюдали у одной мыши взъерошенный шерстный покров, животное было угнетено и плохо потребляло корм. При вскрытии мы наблюдали увеличение печени. Влияние «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» на изменение массы тела белых мышей представлено в Таблице 15.

Таблица 15 – Влияние «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» на изменение массы тела белых мышей

Время исследования	Группа животных, доза препарата, мл/кг массы тела			
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
До введения препарата	18,9±0,3	18,7±0,5	19,1±0,6	19,2±0,6
Через 10 дней после начала введения	19,8±0,7	20,1±0,6	20,5±0,5	20,6±0,6

\*  $p \leq 0,05$  – разница статистически достоверна между данной и контрольной группами

В группах № 2 и 3 на всем протяжении эксперимента изменений в общем состоянии животных мы не наблюдали, животные были клинически здоровыми. Живая масса во всех исследуемых группах не имела достоверных отличий в сравнении со значениями контроля.

#### 2.2.2.8. Изучение подострой токсичности «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» на белых крысах

Схема проведения опыта по определению подострой токсичности на белых крысах представлена в Таблице 16.

Таблица 16 – Схема проведения опыта по определению подострой токсичности на белых крысах

№ группы	Отношение к ЛД <sub>50</sub>	Доза введенного препарата, мг/кг живой массы
1	1/10	525,0
2	1/20	262,5
3	1/50	105,0
4	Контроль	

В группе № 1 летальных исходов не наблюдали, но на 2–4-е сутки после введения отмечалось угнетение у одной крысы, которое начало проходить на 5-е сутки, что сказалось на потреблении корма и воды. Живая масса белых крыс в конце экспериментального периода была ниже по сравнению с контрольной группой на 4,31 % ( $p > 0,05$ ). При вскрытии у 60 % животных мы наблюдали дистрофические изменения тканей печени, поверхность разреза печени суховатая, неравномерно окрашена, края органа притуплены. Влияние «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» на изменение массы тела белых крыс представлено в Таблице 17.

Таблица 17 – Влияние «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» на изменение массы тела белых крыс

Время исследования	Группа животных, доза препарата, мл/кг массы тела			
	№1	№2	№3	№4
До введения препарата	161,1±11,4	164,2±12,1	162,1±12,4	164,1±11,6
Через 10 дней после начала введения	162,1±12,1	168,4±11,2	169,5±11,7	169,1±12,5

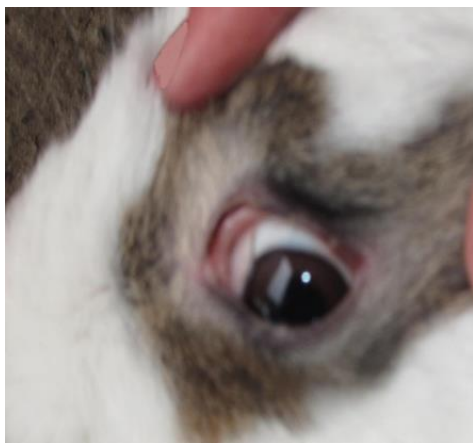
\* $p \leq 0,05$  - разница статистически достоверна между данной и контрольной группами

В группах № 2 и 3 на протяжении всего периода экспериментальных исследований поведение опытных животных было адекватным, изменений не было отмечено, волосяной покров был без изменений, общее состояние животных можно было охарактеризовать как клинически здоровые, живая масса соответствовала значениям контроля.

### 2.2.2.9. Определение аллергенного и раздражающего действия «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» и «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата»

Изучение раздражающего действия проводили на 6 кроликах в возрасте шести месяцев для каждого железосодержащего препарата, где 5 особей были опытными и одна контрольной. Методом конъюнктивальных проб железосодержащие препараты вводили пипеткой под верхнее веко левого глаза, а в правый глаз, служивший контролем, вводили соответствующий объем воды для инъекций. Реакцию учитывали трижды: через 5 минут, спустя 24 и 48 часов после постановки пробы.

При исследовании раздражающего действия «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» и «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» мы наблюдали незначительную гиперемию через 24 часа, которая впоследствии проходила у всех опытных животных на вторые сутки (Рисунок 10, 11).



До введения препарата



Через 5 мин после введения препарата



Через 24 часа после введения



Через 48 часов после введения

Рисунок 10 – Изучение раздражающего действия «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии»(n = 6)



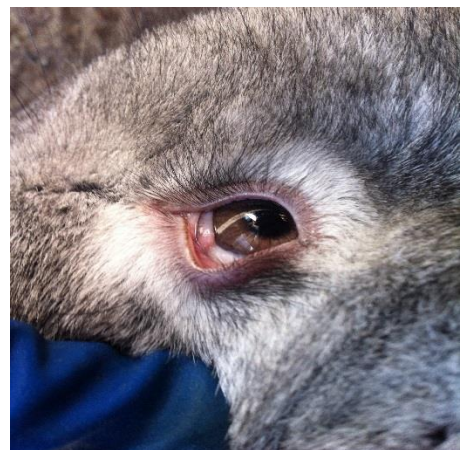
До введения препарата



Через 5 мин после введения препарата



Через 24 часа после введения



Через 48 часов после введения

Рисунок 11 – Изучение раздражающего действия «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата»(n = 6)



Оценка аллергенных свойств железосодержащих препаратов осуществлялась методом накожных аппликаций. Для этого на один и тот же выстриженный участок кожи размером 3·3 см наносили 0,1 мл разработанных железосодержащих препаратов, после чего излишки удаляли ватным тампоном.

В результате проведенных исследований установили, что «Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии» и «Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат» при определении аллергизации относятся к слабо аллогенным, так как отсутствовали клинико-морфологические изменения кожи и видимые реакции.

### **2.2.3. Определение оптимальной терапевтической дозы при применении «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» на морских свинках**

Результаты проведенных токсикологических исследований и известные данные по среднему содержанию железа в различных усвояемых формах дали основание для определения оптимальных терапевтических доз разработанных препаратов.

Группа № 1 являлась контролем, данной группе вводили дистиллированную воду, группам № 2–4 вводили в возрастающей дозе однократно «Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии» (Таблица 18).

Таблица 18 – Схема применения «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии»

Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии	Группа			
	№ 1 – контроль	№ 2	№ 3	№ 4
Доза комплекса, мг/кг по д.в.	Дистиллированная вода	0,01	0,03	0,05

Установлено положительное влияние применения препарата на эритропоз. Наиболее яркие изменения в крови по содержанию эритроцитов установлены на третий день после введения «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии». Если показатели крови до введения препарата находились на нижней границе нормативных значений, то на третий день было отмечено увеличение количества эритроцитов в группе № 2 на 6,1 % ( $p > 0,05$ ), в группах №3 и 4 – на 17,6 % ( $p < 0,05$ ), оставаясь на достаточно высоком уровне до окончания эксперимента, не выходя за границы нормативных значений (Рисунок 12). На 7-й и 14-й день после введения препарата количество эритроцитов увеличилось в группе № 2 на 3,9 и на 5,7 % ( $p > 0,05$ ); в группе № 3 – на 25,4 и 26,9 % ( $p < 0,05$ ); в группе № 4 – на 25,4 и 25 % ( $p < 0,05$ ), в сравнении сконтрольной группой.

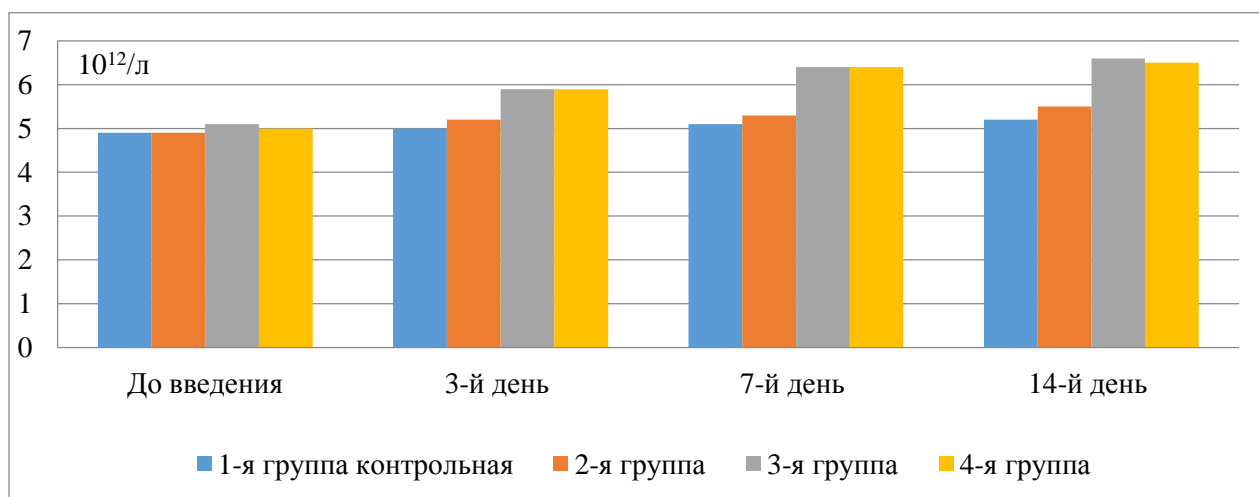


Рисунок 12 – Динамика количества эритроцитов в крови морских свинок при введении «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии»,  $10^{12}/л$ .

Параллельно с возрастанием количества эритроцитов на третий день, произошло увеличение содержания гемоглобина в группе № 2 на 2,27 % ( $p > 0,05$ ); в группе № 3 – 13 % ( $p < 0,05$ ); в группе № 4 – 12,8 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. На 7-й день после введения «Препарата для лечения

и профилактики алиментарной анемии» уровень гемоглобина был выше по сравнению с контролем в группах № 2 – на 5,4 % ( $p > 0,05$ ), № 3 – 17 % ( $p < 0,05$ ), № 4 – 17,1 % ( $p < 0,05$ ). На 14-й день эксперимента уровень гемоглобина также находился на достаточно высоком уровне по сравнению с контролем (Рисунок 13).

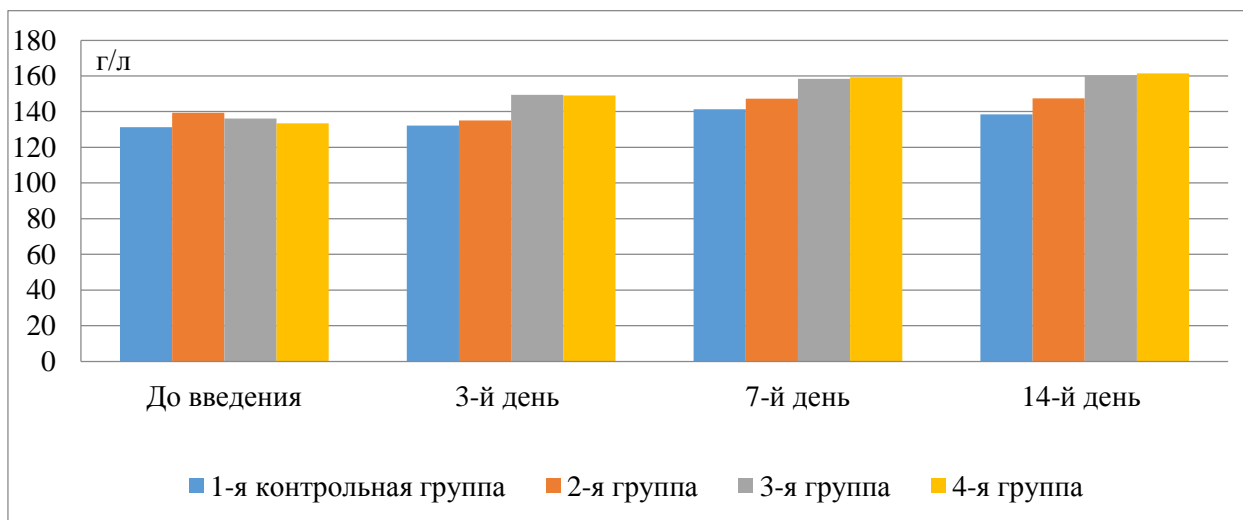


Рисунок 13 – Динамика уровня гемоглобина в крови морских свинок при введении «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии», г/л

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците во всех исследуемых группах в разные дни после введения препарата умеренно возрастала и оставалась в пределах нормативных значений до конца эксперимента. Анализируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что введение «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» способствовало активизации эритропоэза в организме животных (Рисунок 14).

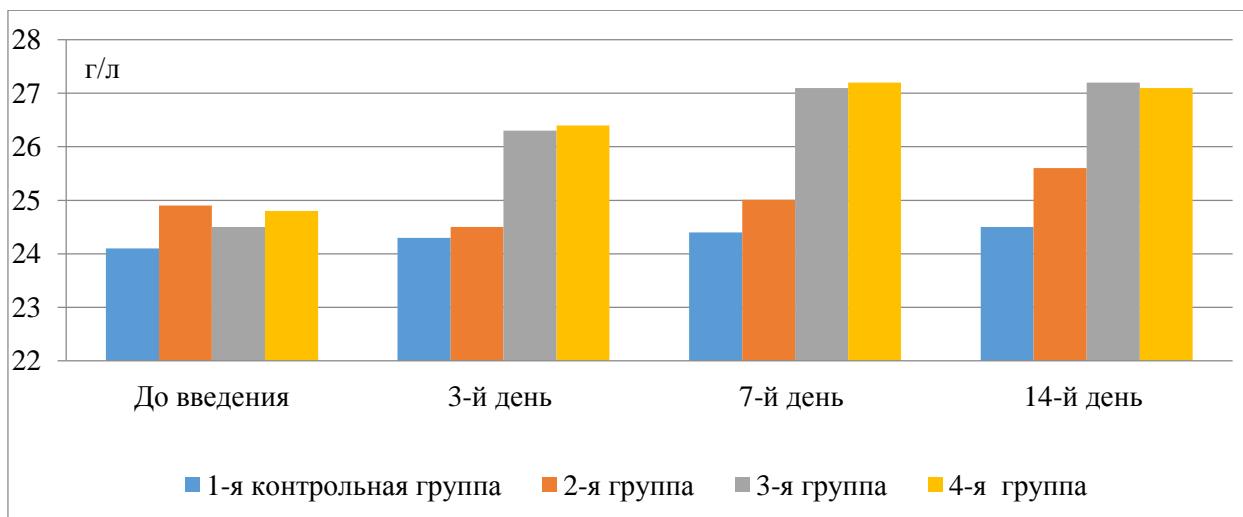


Рисунок 14 – Динамика средней концентрации гемоглобина в эритроците в крови морских свинок при введении «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии», г/л

За время проведения эксперимента количество лейкоцитов в группе № 2 увеличилось незначительно по отношению к контрольной группе на 3-й день после введения – на 2,5 % ( $p > 0,05$ ); на 7-й день после введения – на 0,8 % ( $p > 0,05$ ); на 14-й день – на 0,8 % ( $p > 0,05$ ). В группе № 3 на 3, 7 и 14-й день количество лейкоцитов увеличилось на 4,2; 2,47 и 2,41 % ( $p > 0,05$ ) соответственно. В группе № 4 увеличение данного показателя в аналогичные сроки возросло на 8,4; 3,3 и 3,2 % ( $p > 0,05$ ) соответственно. Изменения количества лейкоцитов во все периоды наблюдения не имели достоверных отличий при сопоставлении как данных у животных опытных групп, так и в сравнении с показателями у морской свинок контрольной группы (Рисунок 15).

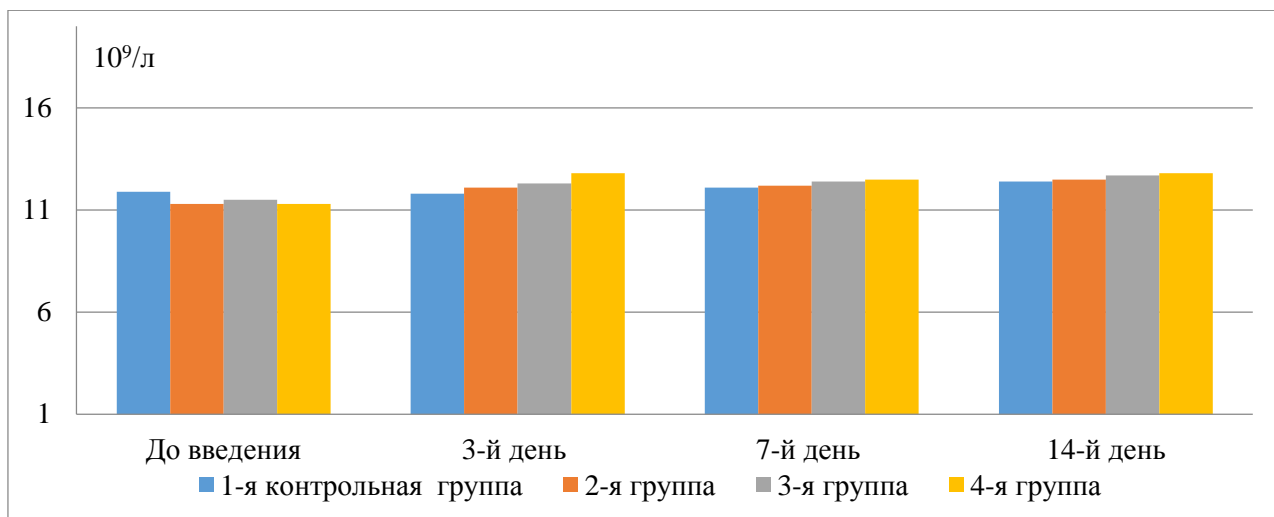


Рисунок 15– Динамика количества лейкоцитов в крови морских свинок при введении «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии»,  $10^9/\text{л}$

На фоне применения препарата динамика изменений содержания общего белка в сыворотке крови носила недостоверный характер ( $p > 0,05$ ). На 3-й день после введения «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» в группе № 2 увеличение составило по сравнению с контрольной группой 0,7 %; в группе № 3 – 4,4 %; в группе № 4 – 4,8 %. На 7-й день во 2, 3 и 4-й группах увеличение составило 2,9 % ( $52,8 \pm 3,1$  г/л), 5,4 % ( $54,1 \pm 2,8$  г/л), 5,6 % ( $54,2 \pm 2,02$  г/л) соответственно. На 14-й день после введения препарата содержание общего белка в крови животных во 2-й опытной группе составило 3,1 % по отношению к контрольной группе, в 3-й опытной группе общий белок составил 5,4 %, а в 4 опытной группе – 5,8 % в сравнении с контролем. В организме общий белок участвует в свертывании крови, поддерживает постоянство рН крови, осуществляет транспортную функцию (перенос жиров, билирубина, стероидных гормонов в ткани и органы), участвует в иммунных реакциях и др. Повышение суммарной концентрации альбумина и глобулинов у морских свинок в опытных группах свидетельствует об активизации обменных процессов в организме в ответ на введение препарата (Рисунок 16).

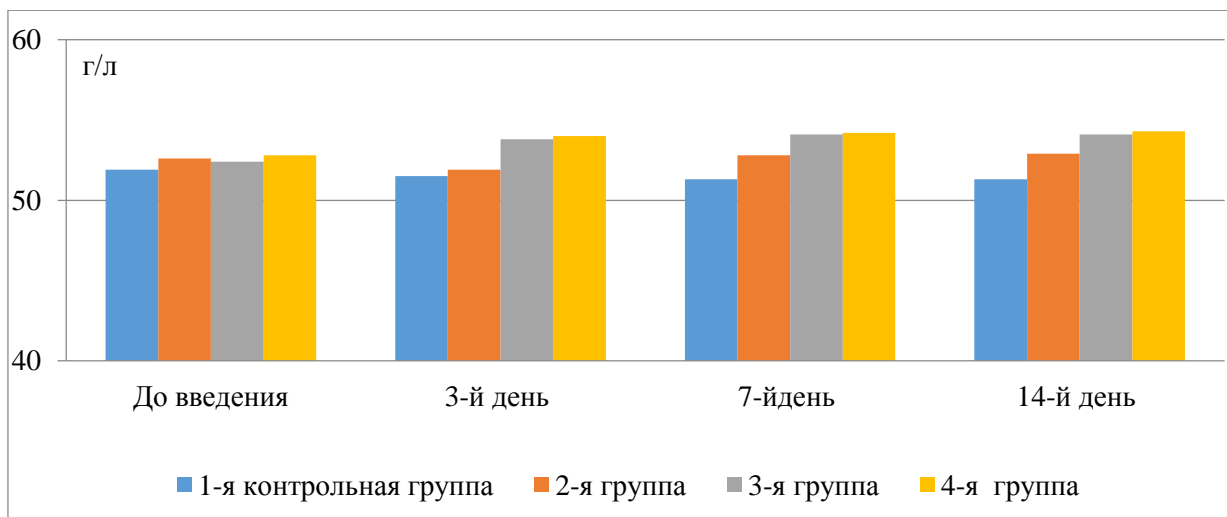


Рисунок 16 – Динамика содержания общего белка в крови морских свинок при введении «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии», г/л

После введения ферропрепарата динамика сывороточного железа в крови в группах животных, получивших препарат в дозе 0,03 и 0,05 мг/кг, носила характер достоверного увеличения по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). У животных, получивших дозу 0,01 мг/кг ферропрепарата, отмечено недостоверное увеличение содержания сывороточного железа ( $p > 0,05$ ). На 3-й день после введения «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» в опытных группах содержание этого важного для организма микроэлемента возросло во 2-й группе – на 3,9 %; в 3-й группе – на 6,6 %; в 4-й группе – на 8,4 % (Рисунок 17).

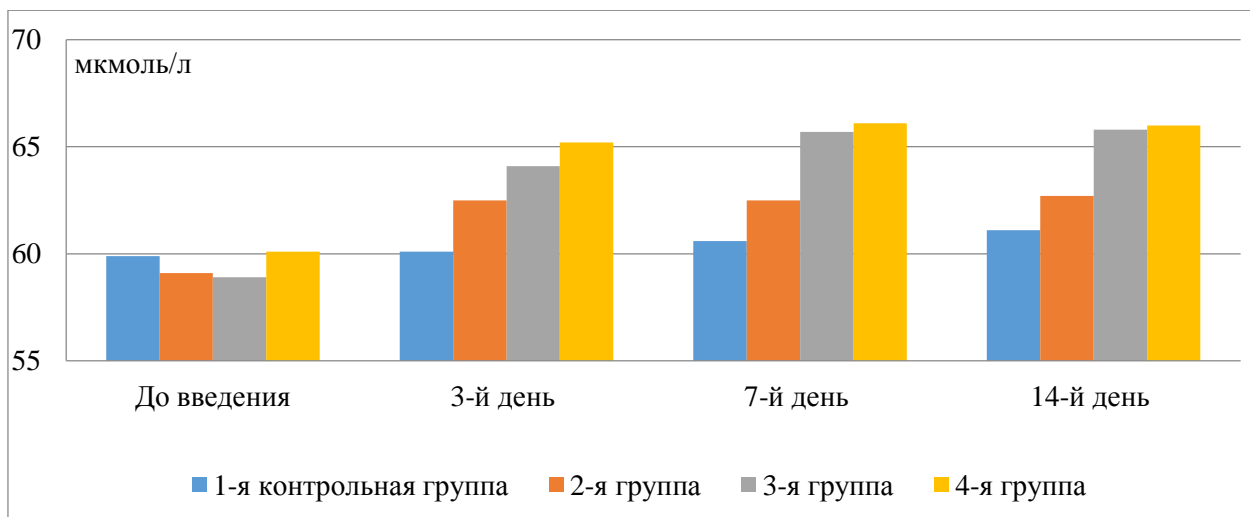


Рисунок 17 – Динамика содержания сывороточного железа в крови морских свинок при введении «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии», мкмоль/л.

Возрастающая динамика сохранилась и на 7-й день после введения комплекса во 2-й группе – на 3,1 %; в 3-й группе – на 8,4 %; в 4-й группе – на 9 % по сравнению с данными контрольной группы. На 14-й день эксперимента мы наблюдали постепенное уменьшение содержание железа. Учитывая динамику изменения содержания железа в крови, можно считать оптимальным применение железодекстранового препарата в дозе 0,03 мг/кг.

Активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) характеризует уровень белково-углеводного обмена в организме.

Аспаратаминотрансфераза в большей степени находится в сердечных клетках, участвуя в расщеплении аспарагиновой кислоты. А наибольшее количество аланинаминотрансферазы находится в гепатоцитах, участвуя в аланиновом метаболизме.

Активность сывороточных аминотрансфераз в крови лабораторных животных находилась в пределах нормативных значений, что

подтверждается основным расчетным индикатором, характеризующим обмен ферментов, – коэффициентом де Ритиса (Рисунок 18).

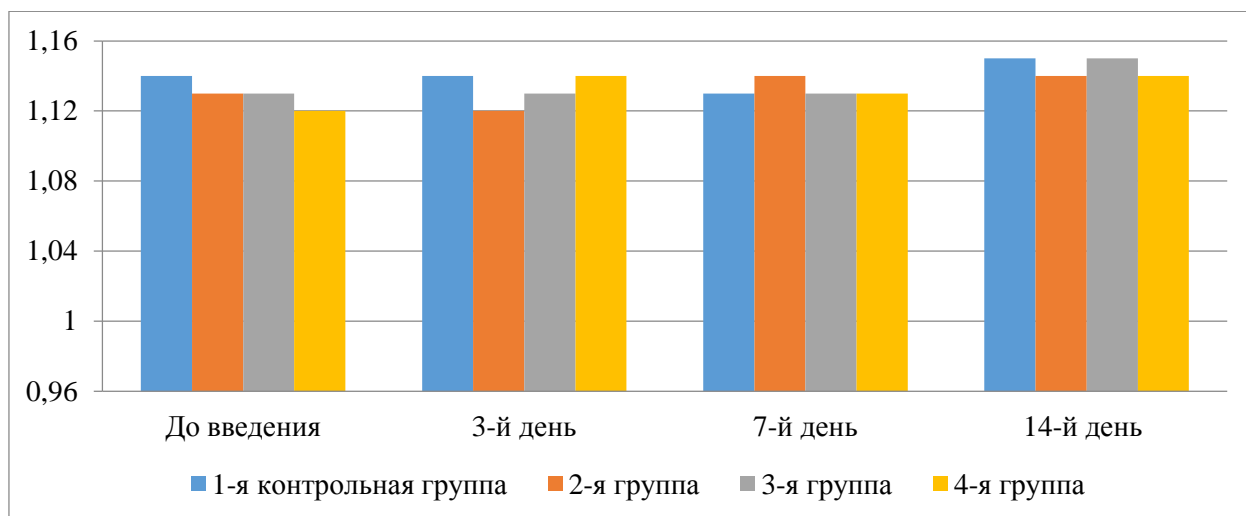


Рисунок 18 – Коэффициент де Ритиса при введении «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии»

Показатели крови, отражающие функционирование выделительной системы в организме (креатинин и мочевина), во всех опытных группах, находились в пределах нормативных значений (Таблица 19).

Таблица 19 – Результаты гематологического и биохимического исследования крови морских свинок при изучении «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» (n = 40)

Профиль	Показатель	Группа № 1 (контроль)	Группа № 2	Группа № 3	Группа № 4
<i>До введения</i>					
Биохим	Эритроциты, $10^{12}/л$	4,9±0,3	4,9±0,3	5,1±0,4	5,0±0,1
	Гемоглобин, г/л	131,2±4,1	139,4±2,4	136,1±3,5	133,5±6,1
	Лейкоциты, $10^9/л$	11,9±0,4	11,3±0,5	11,5±0,9	11,3±0,2
	МСН, г/л	24,9±5,3	25,2±3,1	24,5±5,1	24,5±4,3
Биохим	Общий белок,	51,5±3,5	52,6±3,1	52,4±4,1	52,8±3,8



Профиль	Показатель	Группа № 1 (контроль)	Группа № 2	Группа № 3	Группа № 4
	г/л				
	Сывороточное железо, мкмоль/л	59,9±4,7	59,1±3,1	58,9±4,5	60,1±5,3
	Глюкоза, ммоль/л	6,1±0,1	6,1±0,2	6,3±0,4	6,5±0,3
	АлАТ, Ед/л	53,6±4,1	54,6±4,2	54,1±4,4	54,6±4,3
	АсАТ, Ед/л	61,4±6,5	61,6±6,4	61,3±6,6	61,5±6,3
	Коэффициент де Ритиса	1,14±0,41	1,13±0,37	1,13±0,24	1,12±0,32
	Мочевина, ммоль/л	6,07±0,4	6,08±0,6	6,11±0,5	6,12±0,4
	Креатинин, мг/дл	0,48±0,01	0,47±0,02	0,47±0,04	0,48±0,03
<i>3-й день после введения препарата</i>					
Гематологические	Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	5,0±0,1	5,2±0,4	5,9±0,3*	5,9±0,2*
	Гемоглобин, г/л	132,1±5,2	135,1±5,6	149,4±2,7*	149,1±8,1*
	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	11,8±1,3	12,1±0,9	12,3±2,1	12,8±1,4
	МСН, г/л	24,3±2,6	24,5±3,2	26,3±3,1	26,4±4,1
Биохимические	Общий белок, г/л	51,5±3,8	51,9±4,6	54,0±2,1	53,8±5,1
	Сывороточное железо, мкмоль/л	60,1±1,2	62,5±1,6	64,1±1,7*	65,2±1,8*
	Глюкоза, ммоль/л	6,5±0,9	6,6±1,2	6,9±0,4	6,2±1,01
	АлАТ, Ед/л	53,4±4,2	53,9±4,3	53,6±4,2	54,2±4,2
	АсАТ, Ед/л	61,2±6,2	60,9±6,5	61,1±6,3	61,4±6,4
	Коэффициент де Ритиса	1,14±0,35	1,12±0,34	1,13±0,29	1,14±0,33
	Мочевина, ммоль/л	6,12±0,6	6,12±0,6	6,14±0,5	6,15±0,4
	Креатинин, мг/дл	0,47±0,02	0,47±0,04	0,46±0,03	0,48±0,04
<i>7-й день после введения препарата</i>					
Гематологичес кие	Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	5,1±1,02	5,3±0,9	6,4±0,4*	6,4±0,2*
	Гемоглобин, г/л	135,1±4,3	142,5±8,1	158,1±6,7*	158,3±5,3*
	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	12,1±0,4	12,2±1,03*	12,4±0,2	12,5±0,5*

Профиль	Показатель	Группа № 1 (контроль)	Группа № 2	Группа № 3	Группа № 4
	МСН, г/л	24,4±2,4	25,01±3,4	27,1±2,8	27,2±3,1
Биохимические	Общий белок, г/л	51,3±2,7	52,8±3,1	54,1±2,8	54,0±2,02
	Сывороточное железо, мкмоль/л	60,6±1,7	62,5±1,1	65,7±1,1*	66,1±1,1*
	Глюкоза, ммоль/л	6,5±0,5	7,1±0,3	7,3±0,8	7,2±0,7
	АлАТ, Ед/л	53,5±3,8	52,9±3,7	53,7±4,2	53,7±4,1
	АсАТ, Ед/л	60,9±6,2	60,8±6,3	61,1±6,5	61,1±6,4
	Коэффициент де Ритиса	1,13±0,28	1,14±0,35	1,13±0,24	1,13±0,22
	Мочевина, ммоль/л	6,08±0,5	6,09±0,6	6,11±0,4	6,1±0,5
	Креатинин, мг/дл	0,46±0,03	0,45±0,04	0,47±0,05	0,48±0,05
<i>14-й день после введения препарата</i>					
Гематологические	Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	5,2±0,8	5,5±0,4	6,5±0,3*	6,5±1,02*
	Гемоглобин, г/л	134,9±5,1	142,6±7,4	162,4±4,9*	162,9±8,4*
	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	12,4±0,6	12,5±1,01	12,7±0,6	12,8±0,4*
	МСН, г/л	24,5±1,8	25,6±4,3	27,2±2,7	27,1±2,8
Биохимические	Общий белок, г/л	51,3±2,4	52,9±1,09	54,1±2,7	54,1±2,6
	Сывороточное железо, мкмоль/л	61,1±3,1	62,7±1,7	65,8±1,8	65,9±1,1*
	Глюкоза, ммоль/л	6,4±0,9	7,2±0,2	7,3±0,6	7,2±0,3
	АлАТ, Ед/л	53,4±3,6	54,5±3,7	52,8±3,8	53,4±3,9
	АсАТ, Ед/л	62,5±6,2	62,2±6,3	61,2±5,9	61,2±6,2
	Коэффициент де Ритиса	1,15±0,26	1,14±0,21	1,15±0,31	1,14±0,38
	Мочевина, ммоль/л	6,1±0,4	6,12±0,6	6,1±0,5	6,11±0,4
	Креатинин, мг/дл	0,47±0,04	0,46±0,03	0,46±0,04	0,49±0,04

\*  $p \leq 0,05$  – разница статистически достоверна между данной и контрольной группами

При исследовании «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» можно сделать вывод, что он усиливает синтез гемоглобина и продукцию эритроцитов, повышая содержание их в крови.

В результате проведенных исследований можно сделать вывод, что различий в степени положительного эффекта от применения нового железодекстранового препарата между третьей и четвертой опытными группами не установлено. Таким образом, полученные в ходе исследования данные позволяют сделать вывод, что оптимальная терапевтическая доза «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии», используемая для третьей опытной группы в дозе 0,03 мг/кг, сочетает наибольшую экономическую и физиологическую эффективность.

#### **2.2.4. Определение оптимальной терапевтической дозы при применении «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» на морских свинках**

Схема применения разных доз «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» представлена в Таблице 20.

Животным 1-й группы вводили дистиллированную воду, она служила контролем. Группам со 2-й по 4-ю вводили в возрастающей дозе и с постоянной кратностью новый «Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат».

Таблица 20 – Схема применения разных доз «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата»

Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат	Группа			
	№ 1 – контроль	№ 2	№ 3	№ 4
Доза комплекса, мг/кг по д.в.	Дистиллированная вода	0,01	0,02	0,04

Анализируя динамику морфологических показателей крови на 3-й день после введения препарата, можно отметить увеличение количества эритроцитов во всех опытных группах после введения «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» (Рисунок 19, Таблица 21). В группе № 2 данный показатель увеличился на 3,7 % ( $p > 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой, в группах № 3 и 4 – на 13,2 % ( $p < 0,05$ ) и 11,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. На 7-й день после введения препарата количество эритроцитов составило в группе № 2 по сравнению с контрольной группой – 5,5 % ( $p > 0,05$ ); в группах № 3 и 4 – 12,9 и 14,8 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Количество эритроцитов увеличилось по сравнению с контрольной группой и на 14-й день после введения «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» в группе № 2 – на 5,5 % ( $p > 0,05$ ); в группе № 3 – на 14,8 % ( $p < 0,05$ ); в группе № 4 – на 12,9 % ( $p < 0,05$ ).

Количество сложного железосодержащего белка – гемоглобина – в крови подопытных животных увеличилось после применения «Лечебно-профилактического железосодержащего хелатного препарата». На 3-й день скорость прироста гемоглобина во 2-й опытной группе составила 4,1 % ( $p > 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой, в 3-й – на 12,4 % ( $p < 0,05$ ) и в 4-й опытной группе – на 13,6 % ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 20, Таблица 21).

На 7-й день проведения эксперимента уровень гемоглобина во всех опытных группах продолжал увеличиваться и составил во второй группе – 4,1 % ( $p > 0,05$ ) по отношению к контролю; в третьей опытной – 12,1 % ( $p < 0,05$ ); в четвертой – 12,7 % ( $p < 0,05$ ). Аналогичная динамика в пределах референтных значений отмечена на 14-й день наблюдения.

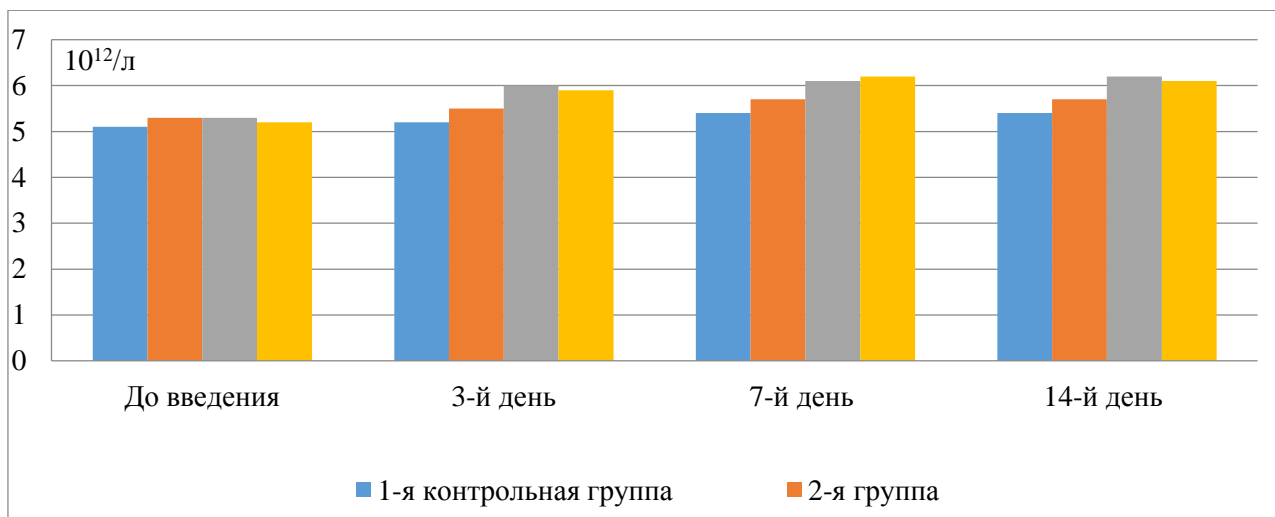


Рисунок 19 – Динамика количества эритроцитов в крови морских свинок при введении «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата»,  $10^{12}/л$

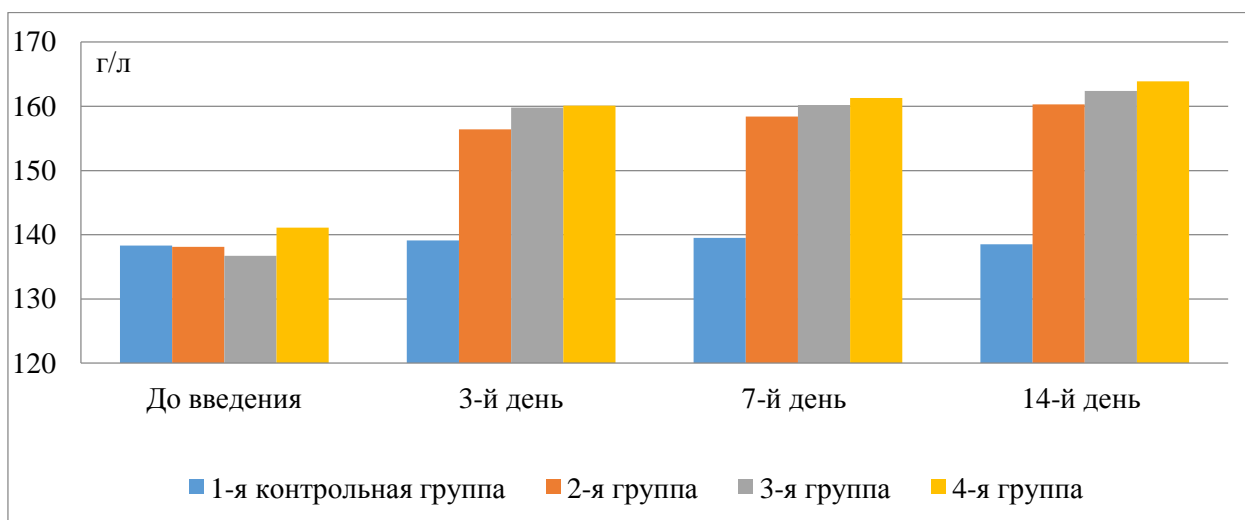


Рисунок 20 – Динамика уровня гемоглобина в крови морских свинок при введении «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата», г/л

В ходе проведения эксперимента количество лейкоцитов достоверно колебалось в опытных группах, и оставалось в пределах нормативных значений до конца эксперимента (Рисунок 21, Таблица 21).

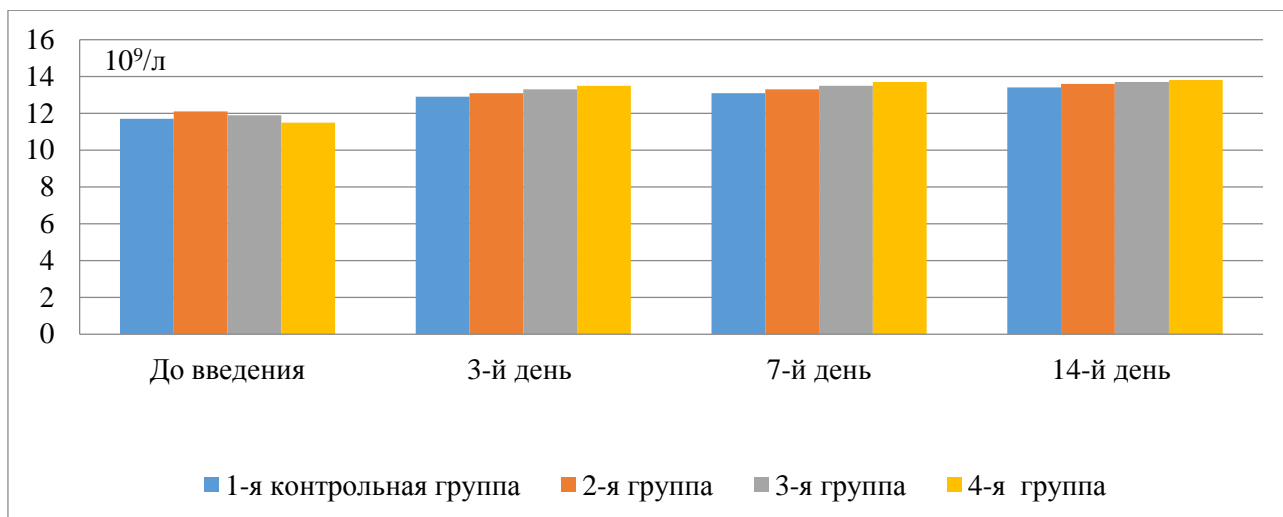


Рисунок 21 – Динамика количества лейкоцитов в крови морских свинок при введении «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата»,  $10^9/\text{л}$

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCH) во всех исследуемых группах на 3-й, 7-й, 14-й дни эксперимента возрастала, находясь в пределах нормативных значений ( $p > 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют о том, что новый «Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат» способствует активизации эритропоэза в организме животных (Рисунок 22, Таблица 21).

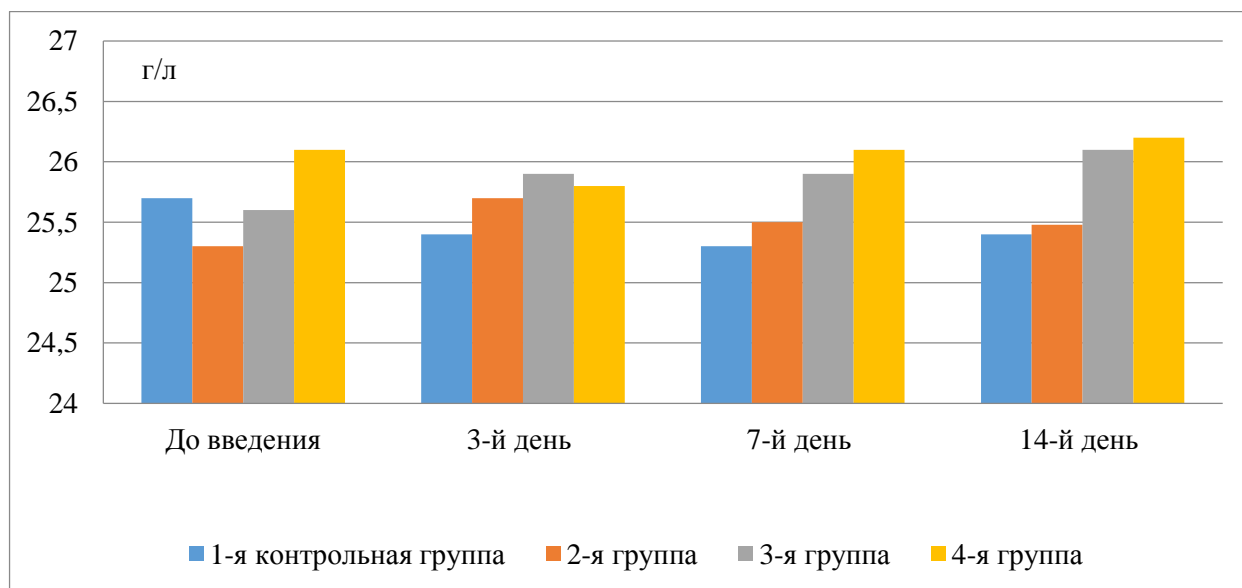


Рисунок 22 – Динамика средней концентрации гемоглобина в эритроците в крови морских свинок при введении «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата», г/л

Общий белок во все периоды (3-й, 7-й, 14-й дни) исследования в опытных и контрольной группах находился в пределах нормативных значений, что может свидетельствовать о том, что «Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат» позитивно влияет на поддержание белкового обмена в организме у лабораторных животных (Рисунок 23).

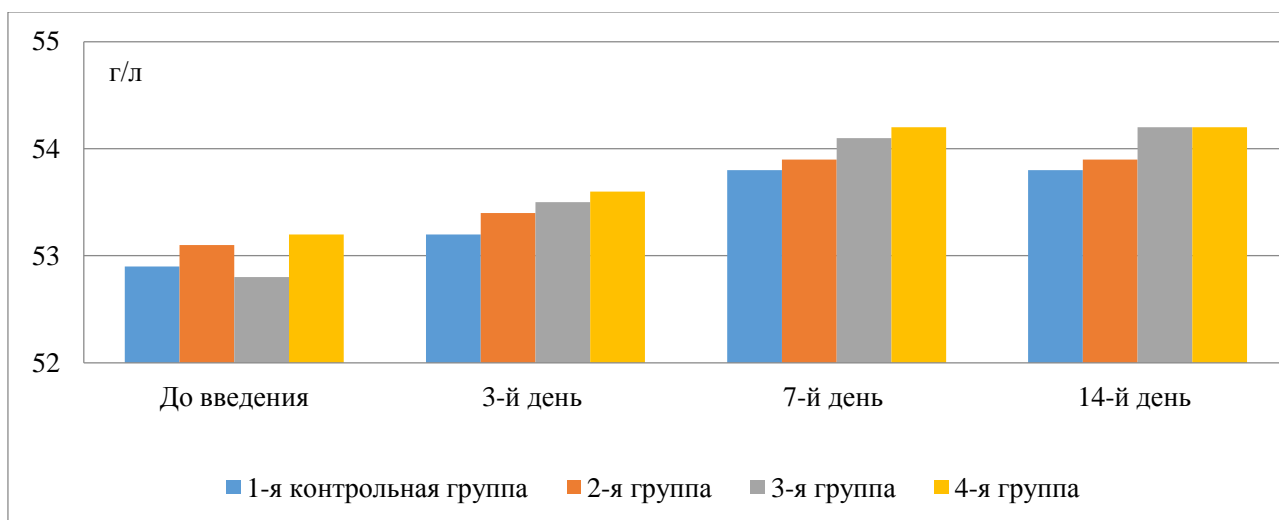


Рисунок 23 – Динамика содержания общего белка в крови морских свинок при введении «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата», г/л.

Уровень глюкозы во всех опытных группах находился в пределах нормативных значений, что говорит о хорошем метаболическом обмене и благоприятном влиянии нового «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» на организм животных (Рисунок 24).

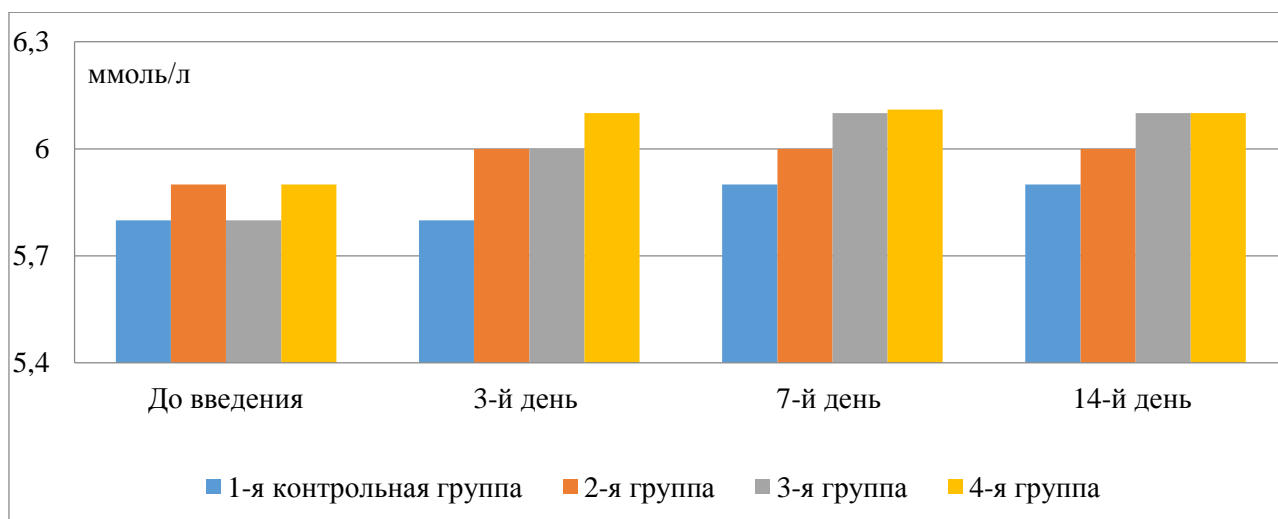


Рисунок 24 – Динамика содержания глюкозы в крови морских свинок при введении «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата», ммоль/л.

Содержание сывороточного железа в крови во всех подопытных группах до введения препарата находилось в пределах 58,7–59,4 ммоль/л. Через три дня после введения «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» во 2-й группе содержание сывороточного железа увеличилось – на 4,5 % ( $p > 0,05$ ); в 3-й группе – на 7,2 % ( $p < 0,05$ ); в 4-й группе – на 7,5 % ( $p < 0,05$ ); возрастающая динамика наблюдалась и на 7-й день после введения препарата – во 2-й группе на 5,1 % ( $p < 0,05$ ); в 3-й группе – на 9,0 % ( $p < 0,05$ ); в 4-й группе – на 9,7 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. На 14-й день содержание сывороточного железа у опытных животных по отношению к контролю было выше во 2-й группе на 6,3 % ( $p < 0,05$ ); в 3-й группе – на 9,6 % ( $p < 0,05$ ), в 4-й группе – на 10,3 % ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 25, Таблица 21).



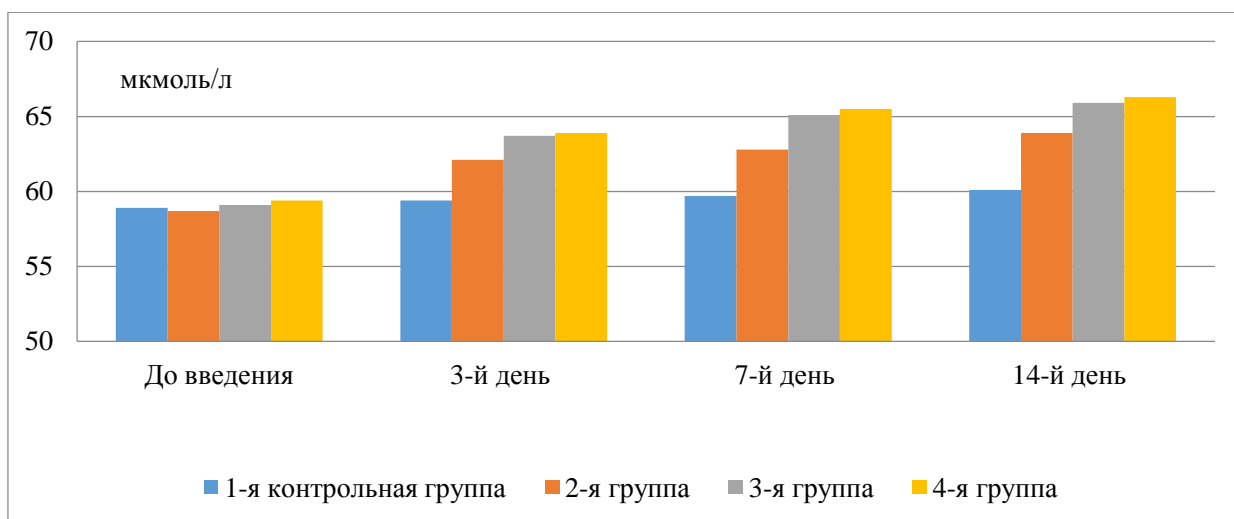


Рисунок 25 – Динамика содержания сывороточного железа в крови морских свинок при «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата», мкмоль/л.

На фоне применения «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» по объективным показателям – увеличению количества эритроцитов, скорости прироста гемоглобина и сывороточного железа в крови – можно сделать вывод, что оптимальной дозой является 0,02 мг/кг, которая оказывает наиболее позитивный эффект на организм животных, не имеющий достоверных отличий при увеличении дозы до 0,04 мг/кг.

Таблица 21 – Результаты гематологического и биохимического исследования крови морских свинок при введении «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» (n = 40)

Профиль	Показатель	Группа № 1 (контроль)	Группа № 2	Группа № 3	Группа № 4
<i>До введения</i>					
Гематологическ ис	Эритроциты, $10^{12}/л$	5,1±0,4	5,3±0,5	5,3±0,2	5,2±0,9
	Гемоглобин, г/л	138,3±16,8	138,1±15,4	136,7±16,1	141,1±17,2
	Лейкоциты, $10^9/л$	11,7±0,5	12,1±0,9	11,9±0,3	11,5±0,4

Профиль	Показатель	Группа № 1 (контроль)	Группа № 2	Группа № 3	Группа № 4
	МСН, г/л	25,7±3,45	25,3±4,1	25,6±2,7	26,1±4,02
Биохимические	Общий белок, г/л	52,9±3,7	53,1±3,7	52,8±3,8	53,2±4,2
	Сывороточное железо, мкмоль/л	58,9±3,9	58,7±4,3	59,1±4,2	59,4±3,5
	Глюкоза, ммоль/л	5,8±0,02	5,9±0,3	5,8±0,9	5,9±0,1
	АлАТ, Ед/л	52,2±4,2	52,9±4,5	52,1±4,3	52,4±4,2
	АсАТ, Ед/л	60,7±6,3	60,3±5,9	60,6±6,3	60,7±6,2
	Коэффициент де Ритиса	1,16±0,21	1,13±0,24	1,16±0,16	1,15±0,28
	Мочевина, ммоль/л	6,12±0,3	6,11±0,3	6,11±0,5	6,10±0,4
	Креатинин, мг/дл	0,48±0,02	0,47±0,03	0,48±0,02	0,45±0,02
<i>3-й день после введения препарата</i>					
Гематологические	Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	5,2±0,2	5,5±0,5	6,0±0,3*	5,9±0,8*
	Гемоглобин, г/л	139,1±5,8	145,8±5,9	156,4±4,4*	158,1±5,3*
	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	12,9±2,1	13,1±2,7	13,3±2,1	13,5±1,9
	МСН, г/л	25,4±2,9	25,7±2,7	25,9±3,1	25,8±2,5
Биохимические	Общий белок, г/л	53,2±3,9	53,4±4,3	53,5±4,1	53,6±3,8
	Сывороточное железо, мкмоль/л	59,4±1,5	62,1±1,7	63,7±1,1*	63,9±1,1*
	Глюкоза, ммоль/л	5,8±0,4	6,0±0,3	6,0±0,9	6,1±1,3
	АлАТ, Ед/л	51,9±3,8	53,5±4,1	52,4±4,2	53,8±4,5
	АсАТ, Ед/л	61,2±5,1	60,8±5,8	61,1±5,3	60,9±5,5
	Коэффициент де Ритиса	1,17±0,17	1,13±0,09	1,16±0,25	1,13±0,11
	Мочевина, ммоль/л	6,09±0,4	6,12±0,4	6,1±0,2	6,11±0,3
	Креатинин, мг/дл	0,47±0,03	0,47±0,03	0,48±0,04	0,46±0,02
<i>7-й день после введения препарата</i>					
Гематологическ ие	Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	5,4±0,2	5,7±0,8	6,1±0,2*	6,2±0,4*
	Гемоглобин, г/л	141,3±6,3	147,2±7,5	158,4±6,1*	159,3±6,8*
	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	13,1±1,05	13,3±1,1	13,5±0,9	13,7±1,2

Профиль	Показатель	Группа № 1 (контроль)	Группа № 2	Группа № 3	Группа № 4
	МСН, г/л	25,3±0,6	25,5±0,3	25,9±0,7	26,1±0,5
Биохимические	Общий белок, г/л	53,8±3,4	52,9±2,9	54,1±3,2	54,1±3,5
	Сывороточное железо, мкмоль/л	59,7±1,7	62,8±1,3*	65,1±1,2*	65,5±1,8*
	Глюкоза, ммоль/л	5,9±0,4	6,0±0,8	6,1±1,02	6,1±0,3
	АлАТ, Ед/л	51,7±4,2	52,7±3,9	52,3±4,4	52,9±4,3
	АсАТ, Ед/л	61,3±5,3	61,1±5,5	61,2±5,2	61,1±5,4
	Коэффициент де Ритиса	1,18±0,32	1,15±0,24	1,17±0,41	1,15±0,15
	Мочевина, ммоль/л	6,11±0,2	6,11±0,3	6,12±0,3	6,14±0,4
	Креатинин, мг/дл	0,46±0,02	0,47±0,02	0,47±0,03	0,47±0,03
<i>14-й день после введения препарата</i>					
Гематологические	Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	5,4±0,5	5,7±0,7	6,2±0,7	6,1±0,9
	Гемоглобин, г/л	138,5±6,2	147,5±5,9	160,3±5,4*	161,4±6,4*
	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	13,4±0,9	13,6±1,02	13,7±0,8	13,8±1,3
	МСН, г/л	25,4±3,3	25,8±2,7	26,1±3,1	26,2±3,2
Биохимические	Общий белок, г/л	53,8±4,1	53,9±4,1	54,2±3,9	54,3±4,2
	Сывороточное железо, мкмоль/л	60,1±1,9	64,9±1,3*	65,9±1,6*	66,3±1,8*
	Глюкоза, ммоль/л	5,9±0,4	6,0±0,6	6,1±1,01	6,1±0,8
	АлАТ, Ед/л	52,5±4,4	52,8±4,2	52,6±4,4	52,9±4,7
	АсАТ, Ед/л	60,1±5,4	60,4±5,4	60,4±5,5	60,5±5,2
	Коэффициент де Ритиса	1,14±0,22	1,14±0,14	1,15±0,21	1,14±0,17
	Мочевина, ммоль/л	6,1±0,1	6,12±0,4	6,13±0,4	6,2±0,3
	Креатинин, мг/дл	0,46±0,03	0,46±0,03	0,45±0,02	0,48±0,02

\*  $p \leq 0,05$  – разница статистически достоверна между данной и контрольной группами

Таким образом, при интегральной оценке эффективности применения разработанных ферропрепаратов и их переносимости оптимальными по расчетным и клиническим результатам исследований является применение

«Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» в дозе 0,03 мг/кг по д.в., что касается «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата», то по объективным показателям – увеличению количества эритроцитов, скорости прироста гемоглобина и сывороточного железа в крови – можно сделать вывод, что оптимальной дозой является 0,02 мг/кг по д.в.

### **2.2.5. Сравнительная эффективность новых разработанных железосодержащих препаратов при моделировании анемии на морских свинках**

С целью изучения терапевтической эффективности новых разработанных ферропрепаратов в отношении основных гематологических и биохимических показателей крови провели моделирование анемии на морских свинках (самках).

Анализ крови осуществляли: до моделирования анемии, на 4-е сутки от начала моделирования и на 10-е сутки. Клинически у животных анемия проявлялась общей слабостью, угнетением, нарушением координации при движении, учащением пульса и дыхания, бледностью слизистых и кожи.

На 5-е сутки проведения исследования животным применили разработанные ферропрепараты и препараты-аналоги: 1-я группа – контрольная, животным данной группы вводили воду для инъекций в дозе 1 мл на 1 кг массы тела; 2-я группа – «Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии» в дозе 1,5 мл/1 кг массы тела; 3-я группа – «Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат» в дозе 1 мл/1 кг массы тела; 4-я группа препарат-аналог «Седимин» в дозе 1мл/1 кг массы тела; 5-я группа – препарат-аналог «Хелавит» в дозе 1 мл/1 кг массы тела.

Гематологические и биохимические показатели крови морских свинок до моделирования анемии находились в пределах референтных значений и не имели достоверных отличий у животных всех групп ( $p < 0,05$ ) (Таблица 22).

Таблица 22 – Гематологические и биохимические показатели крови до применения железосодержащих препаратов (n = 50)

№ п/п	Показатель	Группа				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
1.	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	10,9±5,8	10,7±3,4	10,2±5,5	10±2,8	10,5±3,8
2.	Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,41±0,7	4,69±0,9	4,18±0,2	4,28±0,2	4,71±0,3
3.	Гемоглобин, г/л	119,3±3,5	118,7±2,3	120,3±2,1	119,3±4,6	119,3±3,2
4.	Гематокрит, %	0,392±0,01	0,397±0,01	0,395±0,01	0,392±0,01	0,396±0,01
5.	Средний объем эритроцитов, 1 фл	92,7±4,02	91,1±3,01	93,03±7,3	89,9±5,4	94,2±3,01
6.	Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, пг	29,7±1,2	26,1±1,03	28,7±2,05	26,8±2,5	27,3±1,58
7.	Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л	312,1±8,5	310,3±7,5	311,2±9,2	311,1±5,6	314,3±7,1
8.	Азиоцитоз, %	9,7±0,8	9,3±0,3	10,1±1,9	9,2±0,9	10,7±0,4
9.	Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	293,6±5,5	285,3±67,8	279,6±73	285,4±70,3	287,6±68,3
10.	Сывороточное железо, мкмоль/л	64,1±2,3	62,3±7,1	64,2±6,4	68,06±4,2	65,9±3,8

\*  $p \leq 0,05$  - разница статистически достоверна между данной и контрольной группами

Анализируя результаты лабораторных исследований на 4-е сутки после проведения пункции крови у морских свинок, установлено, что у животных развилась постгеморрагическая анемия. Это подтверждают результаты анализа крови: так, во всех опытных группах мы наблюдали эритроцитопению по отношению к контрольной группе, во 2-й опытной группе количество эритроцитов составило  $2,8 \pm 0,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , в 3-й –  $2,6 \pm 0,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , в 4-й –  $2,1 \pm 0,4 \cdot 10^{12}/\text{л}$  и в 5-й -  $2,7 \pm 0,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , что было ниже по отношению к контрольной группе животных соответственно на 37,8; 42,3; 35,6 и 40,0 % ( $p \leq 0,05$ ) (Таблица 23).

Уровень гемоглобина в опытных группах снизился в сравнении с контрольной группой и составил в группе № 2  $85,3 \pm 8,3$  г/л ( $p \leq 0,05$ ); в

группе № 3  $83,7 \pm 10,1$  г/л ( $p \leq 0,05$ ); в группе № 4  $86,8 \pm 9,7$  г/л ( $p \leq 0,05$ ) и группе № 5  $84,2 \pm 12,3$  г/л ( $p \leq 0,05$ ).

Снижение среднего объема эритроцитов коррелировало с недостаточным содержанием гемоглобина, находясь на нижней границе нормативных значений. Так, во 2-й опытной группе средний объем эритроцитов составил –  $66,3 \pm 3,7$  /1 фл, в 3-й опытной группе –  $63,7 \pm 2,1$  /1 фл, в 4-й опытной группе –  $60,5 \pm 4,3$  /1 фл и в 5-й опытной –  $67,9 \pm 2,9$  /1 фл ( $p \leq 0,05$ ).

Количественное нарушение пропорций эритроцитов измененного размера в сторону увеличения их количества (анизоцитоз) в исследуемых группах при моделировании анемии повысилось по отношению к контролю. Так, ширина распределения эритроцитов по отношению к контрольной группе повысилась в группе № 2 на 36,9 % ( $p \leq 0,05$ ); в группе № 3 – на 40,3 % ( $p \leq 0,05$ ); в группе № 4 – на 35,3 % ( $p \leq 0,05$ ) и группе № 5 – на 39,5 % ( $p \leq 0,05$ ).

Количество тромбоцитов в крови всех опытных групп повысилось по сравнению с контрольной группой в 1–1,4 раза ( $p \leq 0,05$ ). Повышение количества тромбоцитов с одновременным изменением уровня эритроцитов указывает на нарушение процесса кроветворения, то есть механизма функционирования костного мозга.

Содержание сывороточного железа в крови морских свинок в опытных группах снизилось по отношению к контрольной группе во 2-й опытной группе – на 12,3 % ( $p \leq 0,05$ ), в 3-й опытной – на 11,3 % ( $p \leq 0,05$ ), в 4-й опытной – на 12,6 % ( $p \leq 0,05$ ) и в 5-й опытной – на 11,6 % ( $p \leq 0,05$ ).

Таблица 23 – Гематологические и биохимические показатели крови на 4-е сутки после моделирования анемии на морских свинках ( $n = 50$ )

№ п/п	Показатель	Группа				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
1.	Лейкоциты, $10^9$ /л	$9,4 \pm 0,7$	$8,1 \pm 1,3$	$7,9 \pm 1,9$	$7,8 \pm 1,2$	$7,9 \pm 0,8$
2.	Эритроциты, $10^{12}$ /л	$4,5 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,2^*$	$2,6 \pm 0,3^*$	$2,9 \pm 0,4^*$	$2,7 \pm 0,6^*$

№ п/п	Показатель	Группа				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
3.	Гемоглобин, г/л	119,9±10,7	85,3±8,3*	83,7±10,1*	86,8±9,7*	84,2±12,3*
4.	Гематокрит, %	0,357±0,01	0,254±0,01*	0,248±0,01*	0,203±0,01*	0,256±0,01*
5.	Средний объем эритроцитов, 1 фл	89,9±2,01	66,3±3,7*	63,7±2,1*	60,5±4,3*	67,9±2,9*
6.	Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, пг	30,5±1,3	22,3±0,9*	23,1±1,3*	23,7±1,7*	22,5±1,02*
7.	Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л	337,1±9,8	280,7±8,3*	278,3±8,7*	279,5±8,1*	280,1±9,6*
8.	Азиноцитоз, %	11,9±0,8	16,3±1,3*	16,7±1,2*	16,1±0,9*	16,6±0,2*
9.	Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	286,4±59,1	471,3±45,7*	421,2±48,3*	483,1±60,1*	521,7±53,7*
10.	Сывороточное железо, мкмоль/л	64,2±2,7	56,3±1,1*	56,9±1,8*	56,1±1,3*	56,7±1,1*

\* $p \leq 0,05$  - разница статистически достоверна между данной и контрольной группами

В результате анализа полученных данных при относительном снижении абсолютных значений не установлено достоверных различий в количестве лейкоцитов у морских свинок опытных групп по отношению к контролю.

Увеличение количества эритроцитов, т.е. достижение целевого уровня гемоглобина на фоне применения «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» и «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» были сопоставимы с результатами применения препаратов-аналогов. В то же время абсолютные объективные значения в группах № 2 и 3 были выше в сравнении с показателями у животных в группах соответственно № 4 и 5. Так, во 2-й группе количество эритроцитов составило  $4,5 \pm 0,2 \cdot 10^{12}/л$ ; в 3-й группе –  $4,6 \pm 0,2 \cdot 10^{12}/л$ ; в 4-й –

$4,3 \pm 0,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$  и в 5-й  $4,2 \pm 0,4 \cdot 10^{12}/\text{л}$ . Если сравнить данные по группе № 2 («Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии») и группе № 4 («Седимин»), то разница в количественном содержании эритроцитов составит 9,5 % ( $p > 0,05$ ). Аналогичное сравнение между группой № 3 («Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат») и № 5 («Хелавит») составляет 9,1 % ( $p > 0,05$ ) (Таблица 24).

Одновременно с увеличением количества эритроцитов отмечен прирост гемоглобина в опытных группах: во 2-й – до  $129,4 \pm 7,4$  г/л; в 3-й – до  $128,5 \pm 2,1$  г/л; в 4-й – до  $126,3 \pm 13,2$  г/л и в 5-й – до  $125,4 \pm 8,7$  г/л. Разница в уровне содержания гемоглобина между группой № 2 («Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии») и группой № 4 («Седимин») составила 2,4 % ( $p > 0,05$ ). Между группой № 3 («Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат») и группой № 5 («Хелавит») превышение составило 2,5 % ( $p > 0,05$ ).

На фоне применения ферропрепаратов отмечалось достоверное увеличение уровня сывороточного железа в каждой группе. Наиболее выраженное и практически одинаковое ( $p > 0,1$ ) его возрастание было достигнуто на фоне приема разработанных железосодержащих препаратов. Так, в сравнении с данными до применения препаратов содержание сывороточного железа увеличилось в группах 2-й и 4-й соответственно на 16,3% ( $p \leq 0,05$ ) и 14,4 % ( $p \leq 0,05$ ). В 3-й и 5-й группах прирост данного показателя составил 9,6 % ( $p \leq 0,05$ ) и 6,8 % ( $p \leq 0,05$ ) соответственно.

Значения среднего объема эритроцитов и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах повысились на фоне применения ферропрепаратов, а показатель азиоцитоза – снизился до недостоверной разницы с показателем животных контрольной группы.



Таблица 24 – Сравнительная терапевтическая эффективность железосодержащих препаратов на 10-е сутки лечения (n = 50)

№ п/п	Показатель	Группа				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
1.	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	9,1±2,2	9,2±2,0	9,1±2,1	9,5±3,1	9,6±2,5
2.	Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,6±0,2	4,5±0,2	4,6±0,2	4,3±0,3	4,2±0,4
3.	Гемоглобин, г/л	121,2±5,2	129,4±7,4	128,5±6,1	126,3±9,2	125,4±8,7
4.	Гематокрит, %	0,356±0,02	0,343±0,02	0,349±0,04	0,340±0,06	0,348±0,04
5.	Средний объем эритроцитов, 1 фл	91,4±0,7	94,5±2,3	94,3±2,5	92,1±2,24	91,3±2,7
6.	Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, пг	31,9±1,1	31,9±1,2	32,2±0,64	31,6±1,3	31,3±1,2
7.	Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л	343,6±6,02	343,6±6,7	349,5±2,1	344,3±10,2	343±7,3
8.	Азиноцитоз, %	11,8±0,7	11,7±1,2	11,9±1,3	12,4±0,8	12,1±0,5
9.	Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	229±32,5	244±37,1	238±45,9	289±36,4	259±30,7
10.	Объем тромбоцитов, фл	6,3±0,07	6,2±0,4	6,4±0,9	6,2±0,5	6,4±0,3
11.	Сывороточное железо, мкмоль/л	60,9±1,1	65,5±1,7*	65,1±1,1*	61,5±1,9*	60,6±1,7*

\*  $p \leq 0,05$  - разница статистически достоверна между данной и контрольной группами.

Анализируя полученные результаты, можно отметить благоприятный клинический эффект и положительные сдвиги лабораторных показателей после применения «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» и «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата». На фоне применения ферропрепаратов во всех опытных группах купировались симптомы анемии.

Применение разработанных ферропрепаратов обеспечивало достоверное повышение количества эритроцитов, достижение целевого уровня гемоглобина и содержания сывороточного железа и по терапевтическому эффекту не уступает применению препаратов-аналогов.

### **2.2.6. Профилактическая эффективность разработанных препаратов при железодефицитной анемии поросят в сравнении с препаратами-аналогами**

Объектом исследования для сравнительной оценки профилактической эффективности разработанных ферропрепаратов при железодефицитной анемии явились 50 поросят линий Венца и Лафета, массой  $1,56 \pm 0,5$  кг. Сформировали с учетом принципа аналогов пять групп по 10 голов в каждой, первая контрольная и четыре опытных. Все животные в начале эксперимента и в соответствующие сроки подвергались клиническому исследованию.

Дизайн исследования включал отбор крови до введения препаратов, 14, 35, 60 и 90-е сутки жизни для оценки объективных признаков. Для отбора крови использовали вакуумные пробирки «Improvacuter» с ЭДТА-К2 для гематологических исследований и с активатором свертываемости для получения сыворотки, фирмы Guangzhou Improve Medical Instruments (Китай).

Препараты вводили животным подопытных групп в дозах и кратностях в соответствии с планом эксперимента (Таблица 25).

- 1). Контрольная группа, животным данной группы вводили физиологический раствор в дозе 1мл/гол;
- 2). «Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии», содержащий железо (Fe) – 67,26 мг/мл; селен ( $Se^0$ ) – 112,11 мкг/мл; витамин  $B_{12}$  – 6,73 мкг/мл; витамин E – 3,4 мг/мл и вода для инъекций.
- 3). «Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат», содержащий глюконат железа (III) – 50,0 мг/мл, витамин  $B_{12}$  – 0,005 мг/мл и витамин  $B_3$  – 0,3 мг/мл.
- 4). «Седимин», организация-производитель «А-БИО» (Россия). В 1 мл препарата содержится, железодекстрана – 18–20 мг/мл, йода – 5,5–7,5 мг/мл и селена – 0,07–0,09 мг/мл.

5). «Хелавит», раствор для инъекций» организация производитель «Дельта» (Россия), на основе этилендиаминдигидратной кислоты и лизина с железом - 3,0 мг/мл, марганца – 0,6 мг/мл, меди – 0,3 мг/мл, цинка – 1,68 мг/мл, кобальта – 0,06 мг/мл, селена – 0,03 мг/мл, йода – 0,09 мг/мл.

Таблица 25 – План эксперимента

Группа животных	Препарат	Доза препарата. Кратность применения
1-я контроль	Вода для инъекций, «Урсоферран-200»	1,0 мл на животное, однократно (n = 10)
2-я опытная	«Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии»	1,5 мл на животное, однократно (n = 10)
3-я опытная	«Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат»	1,0 мл на животное, однократно (n = 10)
4-я опытная	«Седимин»	2,0 мл на животное, однократно (n = 10)
5-я опытная	«Хелавит»	1,0 мл на животное, однократно (n = 10)

В результате проведенных исследований установлено, что у поросят первой – контрольной группы к 14-у дню жизни развивалась алиментарная анемия, коротая характеризовалась снижением количества гемоглобина до 52,0 г/л, эритроцитов до  $3,95 \cdot 10^{12}/л$ , гематокрита до 0,28 %. К 35-дневному возрасту количество эритроцитов повысилось до  $4,4 \cdot 10^{12}/л$ , а уровень гемоглобина – до 65,6 г/л, оставаясь ниже физиологической нормы. Развитие анемического синдрома подтверждается прогрессирующим снижением эритроцитарных индексов животных контрольной группы. Снижение средней величины объема эритроцитов у поросят контрольной группы на 14-й и 35-й дни исследования соответственно до 49,7 фл и 34,5 фл, может

свидетельствовать о развитии анемии. Снижение абсолютного содержания – до 12,9 пг и концентрации гемоглобина в одном эритроците – до 196,2 г/л, у поросят контрольной группы может свидетельствовать о дефиците железа и нарушении синтеза гема в организме поросят (Таблица 26).

У животных опытных групп на протяжении всего периода исследований количество лейкоцитов колебалось в пределах нормативных физиологических значений. У поросят контрольной группы регистрировали снижение количества лейкоцитов в периферической крови, что свидетельствует о возможном развитии иммунодефицитного состояния, характерного для железодефицитной анемии.

У всех поросят на фоне профилактики ферропрепаратами были получены и положительные сдвиги лабораторных показателей.

У поросят опытных групп во все дни исследования регистрировали достоверное повышение уровня гемоглобина в сравнении с данными животных контрольной группы. На 14-й и 35-й дни жизни соответственно количество гемоглобина во 2-й группе («Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии у поросят») составило  $118,0 \pm 1,5$  и  $126,3 \pm 3,2$  г/л; в 3-й группе («Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат») –  $117,0 \pm 2,8$  и  $123,1 \pm 4,4$  г/л; в 4-й группе («Седимин») –  $114,0 \pm 2,8$  и  $118,6 \pm 6,2$  г/л; в 5-й группе («Хелавит») – до  $115,0 \pm 2,4$  и  $133,3 \pm 7,2$  г/л. На 60-й и 90-й дни исследования количество гемоглобина у животных, получивших железосодержащие препараты, находилось в границах возрастной физиологической нормы во всех опытных группах. При сравнении данных группы № 2 («Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии») и группы № 4 («Седимин»), превышение по группе № 2 составило на 14-й день – 3,4 % ( $p > 0,05$ ), на 35-й день – 6,1 % ( $p < 0,05$ ), на 60-й день – 1,3 % ( $p > 0,05$ ) и на 90-й день – 5,5 % ( $p > 0,05$ ). Между группами № 3 («Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат») и № 5 (препарат-аналог «Хелавит»), аналогичное сопоставление на 14, 35, 60 и 90-й дни составило

соответственно 2,6%; 7,9%; 1,4% и 3,9% ( $p > 0,05$ ). В абсолютных значениях более высокие показатели на 90-й день жизни были отмечены у группы № 2 и 3 которым вводили разработанные ферропрепараты, уровень гемоглобина соответственно составил по сравнению к контролю 64,2 и 62,6 %. У животных контрольной группы в эти сроки исследования, уровень гемоглобина было существенно ниже и составляло  $74,5 \pm 9,6$  г/л на 60-й и  $83,7 \pm 6,3$  г/л на 90-й день исследования (Рисунок 26).

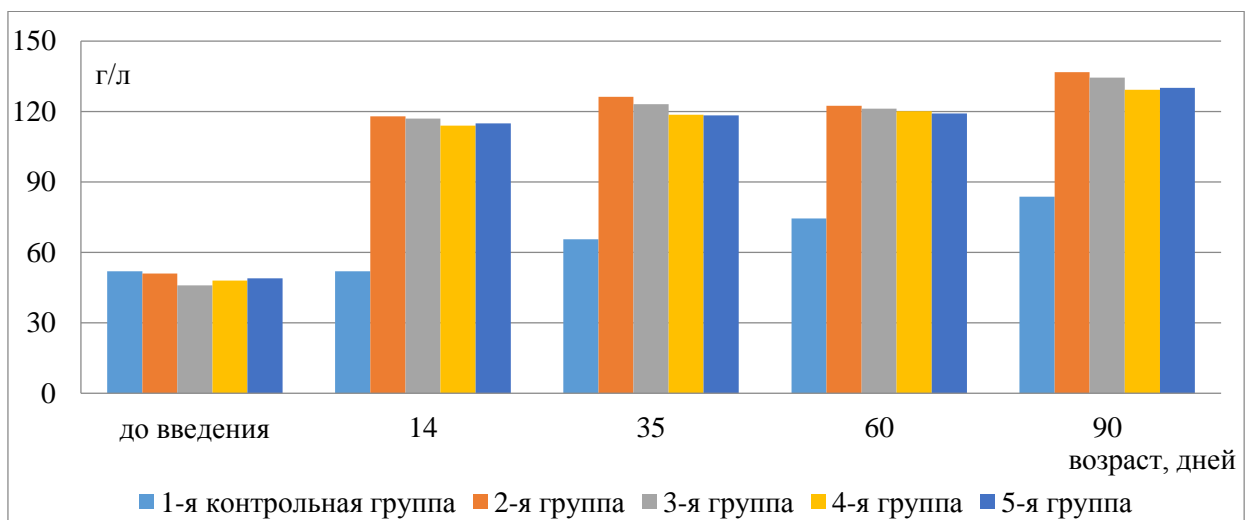


Рисунок 26 – Динамика уровня гемоглобина в крови поросят, г/л

В результате проведенных исследований выявлена динамика изменения количества эритроцитов в крови поросят, которым вводили препараты железа (Рисунок 27). Количество эритроцитов на 14-й день исследования во 2-й группе было выше в сравнении с данными контрольной группы – на 68,6 %; в 3-й - на 70,3 %; в 4-й – на 66,5 % и в 5-й – на 34,7 % ( $p < 0,05$ ). На 35-й день опыта, количество эритроцитов во 2-й опытной группе было выше показателей животных контроля – на 68,4 %, в 3-й – на 67,7 %, в 4-й – на 52,7 % и 5-й – на 37,7 % ( $p < 0,05$ ). На 60-й день количество эритроцитов в группах № 2–4 превышало значения контрольной группы соответственно на 57,4 %, в группе № 3 на – 50,4 %, в группе № 4 на – 44,8

%, в группе № 5 на – 33,9 ( $p < 0,05$ ). На 90-й день исследования количество эритроцитов в опытных группах № 2–4 возросло до значений соответственно  $7,8 \cdot 10^{12}/л$ ,  $6,2 \cdot 10^{12}/л$ ,  $7,5 \cdot 10^{12}/л$ ,  $6,1 \cdot 10^{12}/л$  ( $p < 0,05$ ). Анализ динамики количества эритроцитов между группой № 2 («Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии») и группой № 4 («Седимин») свидетельствует о том, что процентное превышение на 14-й день жизни составило 1,2; на 35-й день – 9,3; на 60-й день – 7,6; на 90-й день – 3,9%. Аналогичное сопоставление между группой № 3 («Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат») и группой №5 (препарат-аналог «Хелавит») составило соответственно 20,9 ( $p < 0,05$ ), 17,9 ( $p > 0,05$ ), 10,9 ( $p > 0,05$ ) и 1,6 % ( $p > 0,05$ ).

Эритроцитарные индексы – объём эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) – во всех опытных группах находились в пределах физиологической нормы, что может свидетельствовать о позитивном влиянии железосодержащих препаратов на кроветворную систему опытных животных.

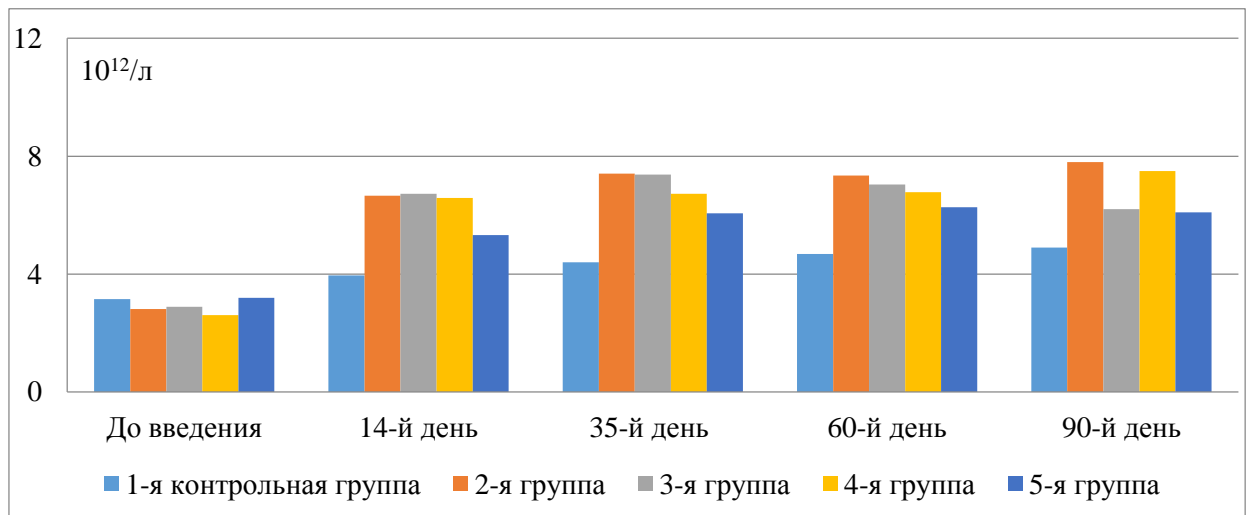


Рисунок 27 – Динамика количества эритроцитов в крови поросят,  $10^{12}/л$

Наиболее точной характеристикой размера эритроцита является не диаметр, определяемый при исследовании мазка крови под микроскопом, а объем клетки. Для оценки распределения эритроцитов по размеру используется критерий – средний показатель анизоцитоза. Данный параметр является одним из основных эритроцитарных индексов для определения железодефицитной анемии. В опытных группах средний показатель объема эритроцитов через 10 дней после введения ферропрепаратов находился в пределах 16,0–16,8 %, через 30 – 14,4–14,7 %, через 55 дней – 14,1–15,0 % достоверно отличаясь от более высоких значений у животных контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Факторы антисвертывающей системы крови находятся в пределах нормативных физиологических значений. В то же время количество тромбоцитов у животных контрольной группы на 35-й день исследования превышало значения, полученные в опытных группах.

Таблица 26 – Гематологические показатели крови поросят

№ гр.	Кол-во лейкоцитов 10 <sup>9</sup> /л	Кол-во эритроцитов 10 <sup>12</sup> /л	Гемоглобин HGB, г/л	Гематокрит, %	Средний объем эритроцитов, фл	Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, пг	Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах г/л	Средний показатель анизоцитоза, %	Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /л	Средний объем тромбоцитов ф/л	Тромбокрит, %
<i>До введения препаратов</i>											
1	2,5±0,4	3,15±0,12	52,0±2,8	21,8±1,3	62,9±2,4	15,6±1,8	258,0±5,9	16,5±0,8	132,0±12,1	9,4±0,8	0,068±0,03
2	2,9±0,2	2,81±0,02	51,1±2,4	17,5±1,2	62,3±2,5	18,5±2,7	297,0±5,1	15,9±0,5	143,0±10,4	9,2±1,2	0,022±0,01
3	3,6±0,4	2,89±0,02	46,0±3,1	15,8±1,3	63,5±3,1	18,4±2,4	291,0±6,1	16,2±0,4	151,0±10,4	10,0±1,2	0,105±0,01
4	2,4±0,5	2,61±0,01	48,0±2,5	19,9±1,1	62,0±2,7	17,3±2,2	282,0±6,2	16,4±0,4	146,0±10,6	9,7±0,8	0,032±0,02
5	2,1±0,3	3,19±0,22	49,0±2,2	35,6±1,6	66,1±2,3	17,6±1,9	285,0±5,4	16,2±1,2	132,0±11,7	9,9±0,6	0,080±0,01
<i>На 14-й день жизни</i>											
1	7,8±1,81	3,95±0,23	52,0±4,8	28,0±1,3	49,7±5,8	13,4±2,8	212,0±9,3	19,6±0,8	414,0±13,8	8,4±0,4	0,138±0,08
2	12,6±2,81*	6,66±0,52*	118,0±1,5*	39,9±3,7*	63,0±2,5*	17,5±1,1	294,0±5,2*	16,7±0,6*	340,0±12,4*	9,7±5,0	0,062±0,01
3	14,9±1,21*	6,73±0,29*	117,0±2,8*	35,8±2,4*	64,5±3,2*	18,6±2,2*	295,0±1,2*	16,5±0,5*	305,0±12,9*	10,4±2,5	0,045±0,05
4	13,6±2,44*	6,58±0,47*	114,0±2,8*	33,6±1,2*	63,4±3,9*	17,6±1,2	269,0±0,2*	16,8±1,2*	359,0±10,8*	10,8±2,4	0,079±0,01
5	10,2±1,52	5,32±0,25	115,0±2,4*	32,9±2,2	59,7±1,2*	17,8±2,7	270,0±2,2*	16,0±0,2*	320,0±14,1*	9,3±1,0	0,082±0,01
<i>На 35-й день жизни</i>											
1	8,5±0,95	4,40±0,06	65,6±1,5	42,3±4,6	34,5±0,4	12,9±2,1	196,2±3,1	23,4±0,2	426,8±27,9	4,9±0,26	0,401±0,01
2	16,1±0,41*	7,41±0,06*	126,3±2,2*	35,6±6,1	57,7±2,6*	19,1±1,1	303,3±9,7*	14,4±0,4*	362,5±13,4	8,1±0,05	0,337±0,110
3	13,4±0,25*	7,38±0,12*	123,1±4,4*	42,7±2,6	58,4±3,6*	16,6±1,2	287,3±4,5*	14,6±0,4*	371,4±25,1	7,9±0,15	0,319±0,02
4	11,0±0,19*	6,72±0,95*	118,6±6,2*	41,8±4,1	58,6±3,4*	16,9±1,4	288,4±5,8*	14,7±0,4*	366,2±18,3	7,2±0,45	0,268±0,027
5	13,0±0,21*	6,06±0,89*	113,3±3,2*	34,5±6,2	56,8±0,7*	16,8±1,4	297,3±3,1*	14,7±0,4*	351,4±18,1	8,1±0,07	0,258±0,03



Продолжение таблицы 26

№ гр .	Кол-во лейкоцитов $10^9/\text{л}$	Кол-во эритроцитов в $10^{12}/\text{л}$	Гемоглобин HGB, г/л	Гематокрит, %	Средний объем эритроцитов, фл	Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, пг	Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах г/л	Средний показатель анизоцитоза, %	Тромбоциты, $*10^9/\text{л}$	Средний объем тромбоцитов ф/л	Тромбокрит, %
<i>На 60-й день жизни</i>											
1	11,5±2,4	4,68±1,2	74,5±9,6	31,4±6,6	49,5±5,7	15,1±3,5	265,1±9,3	19,4±1,4	435,5±29,8	4,6±0,7	0,466±0,03
2	14,06±2,7	7,34±2,02	122,4±6,8*	42,1±6,6	59,8±6,4	18,3±3,03	320,3±8,2*	15,0±1,6*	404,9±11,5	7,9±2,2	0,321±0,08
3	14,5±2,1	7,04±2,2	121,2±7,8*	40,3±5,9	57,3±8,3	17,5±3,5	307,1±8,3*	14,6±1,7*	388,2±24,3	7,5±2,4	0,308±0,09
4	14,3±2,4	6,78±1,1	116,8±9,8*	38,9±8,3	55,2±9,3	17,2±2,8	295,9±5,1*	14,1±2,4*	374,0±33,3	7,3±1,2	0,296±0,05
5	13,2±1,3	6,27±1,4	108,1±4,8*	35,9±8,3	51,11±1,8	17,1±2,2	293,6±3,1*	14,1±2,1*	345,8±29,5	6,8±1,5	0,274±0,06
<i>На 90-й день жизни</i>											
1	11,2±1,1	4,9±0,7	83,7±6,3	34,5±3,2	41,3±8,3	15,1±1,6	284,3±8,1	19,1±1,1	374,1±23,1	7,1±0,5	0,405±0,06
2	15,4±2,4	7,8±1,9	136,8±8,8*	43,9±5,1	56,2±8,2	18,3±2,4	314,8±5,1*	14,9±1,4*	374,1±54,1	7,1±1,4	0,296±0,05
3	15,06±2,7	6,2±2,2	134,4±7,3*	42,7±8,5	58,8±6,2	19,4±6,1	322,5±7,2*	15,6±2,4*	358,3±35,7	7,9±2,4	0,341±0,03
4	15,2±1,4	7,5±1,4	129,3±5,7*	44,1±5,2	54,2±1,8	19,8±2,3	342,6±5,2*	15,6±2,3*	375,3±28,5	6,4±1,5	0,254±0,04
5	14,8±1,4	6,1±1,5	113,2±3,7*	39,3±3,2	59,2±9,7	18,9±2,8	309,1±6,6*	14,9±1,3*	374,1±34,8	7,4±1,3	0,331±0,03

\* $p \leq 0,05$  - разница статистически достоверна между данной и контрольной группами

Морфологические исследования крови поросят показали, что примененные препараты не оказывали отрицательного влияния на клеточный состав крови животных. Количество лейкоцитов в опытных группах относительно контрольных поросят на протяжении всего периода исследования не имело достоверных отличий.

В лейкограмме поросят на 14-й и 35-й дни исследований отмечался достоверный регенеративный сдвиг ядра влево за счет увеличения количества палочкоядерных нейтрофилов. Количество палочкоядерных нейтрофилов находилось в пределах 2,5–3,6% за счет снижения относительного числа сегментоядерных нейтрофилов. Эти изменения свидетельствуют об усилении миелопоэза под действием использованных ферропрепаратов.

Содержание лимфоцитов на протяжении всего периода исследования находилось в пределах нормативных физиологических значений в опытных и контрольной группах.

Процентное соотношение различных видов лейкоцитов животных контрольной группы по сравнению с опытными характеризовалось эозинофилией на 14–35-й дни исследования.

За весь период исследования не установлено достоверных различий в процентном содержании базофилов у животных опытных и контрольной групп. Количество моноцитов в опытных группах в течение всего периода исследований не выходит за пределы нормативных значений. В то же время в контрольной группе наблюдали незначительное уменьшение числа моноцитов на 35-е сутки опыта до  $1,5 \pm 0,7$  %.

На 60 – 90-й дни исследования не установлено достоверных различий в количестве и процентном содержании нейтрофилов, эозинофилов, базофилов опытных и контрольной групп. Изменения в процентном содержании клеток лейкоцитов находились в пределах нормы и не имели диагностического значения (Таблица 27).

Таблица 27 – Показатели лейкоформулы крови поросят

№ гр.	Лимфоциты, %	Нейтрофилы, %		Эозинофилы, %	Базофилы, %	Моноциты, %
		Палочкоядерные	Сегментоядерные			
<i>До введения препаратов</i>						
1	48,6±1,4	2,2±0,4	42,6±0,8	2,4±0,4	0	4,2±0,3
2	47,8±2,2	2,5±0,3	43,4±0,5	2,1±0,2	0	4,2±0,3
3	48,3±2,1	2,5±0,2	43,0±0,5	1,8±0,3	0	4,4±0,2
4	48,4±1,9	2,4±0,2	41,7±0,6	2,4±0,2	0	5,1±0,4
5	47,7±1,6	2,1±0,4	44,3±1,2	1,7±0,4	0	4,2±0,3
<i>На 14-й день жизни</i>						
1	47,6±2,7	2,5±0,2	43,6±0,7	3,8±0,2	0	2,5±0,7
2	46,3±2,2	3,5±0,1*	45,2±0,2	1,6±0,3*	0	3,3±0,7*
3	47,4±2,4	3,5±0,2*	44,8±1,9	1,4±0,5*	0,5±0,1	2,5±0,7*
4	48,1±1,2	3,5±0,2*	44,4±0,7	1,8±0,3*	0	4±0,4*
5	47,5±1,5	3,6±0,1*	43,3±1,7	2,1±0,3*	0,5±0,1	3,4±0,7*
<i>На 35-й день жизни</i>						
1	48,5±1,4	2,5±0,2	43,4±1,4	3,6±0,2	0,5±0,1	1,5±0,7
2	48,6±1,2	3,5±0,2*	42,7±0,5	1,2±0,4*	0,5±0,1	3,5±0,2*
3	48,2±1,1	3,4±0,1*	43,5±0,7	1,0±0,1*	0,4±0,1	3,5±0,7
4	48,1±3,2	3,2±0,3	44,2±2,2	1,0±0,1*	0	3,5±0,3*
5	48,0±4,1	3,4±0,2*	44,5±1,9	1,0±0,1*	0	3,1±0,7

\* -  $p \leq 0,05$  разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

№ гр.	Лимфоциты %	Нейтрофилы,%		Эозинофилы, %	Базофилы, %	Моноциты, %
		Палочкоядерные	Сегментоядерные			
<i>На 60-й день жизни</i>						
1	47,4±2,6	4,1±0,1	40,3±3,0	2,6±0,3	0,3±0,1	3,6±0,2
2	53,6±5,03	5,6±1,0	40,0±3,2	1,3±1,1	0	3,3±0,2
3	52,6±6,5	5,2±1,2	37,3±7,1	1,6±1,1*	0	3,3±0,3
4	50,4±3,2	4,6±1,5	39,6±5,8	1,3±1,5	0,3±0,1	3,9±0,2
5	51,6±3,0	5,5±1,0	37,0±5,0	2,6±1,1	0	3,3±0,1
<i>На 90-й день жизни</i>						
1	50,0±1,6	3,0±0,2	43,1±2,1	1,2±0,1	0,5±0,1	2,2±0,5
2	50,6±4,3	2,8±0,2	42,7±2,2	1,3±0,2	0,3±0,1	2,3±0,6
3	50,2±4,5	3,0±0,1	41,8±6,9	1,6±0,2	0	3,4±0,6
4	49,2±2,2	2,3±0,6	43,6±4,4	1,6±0,2	0	3,3±0,5
5	50,1±1,0	3,6±0,2	41,4±3,3	1,6±0,6	0	3,3±2,0

\*  $p \leq 0,05$  -разница статистически достоверна между данной и контрольной группами

В результате проведенных биохимических исследований не было установлено достоверных отличий в концентрации холестерина в сыворотки крови поросят опытных групп. Полученные данные указывают на то, что применение препаратов не оказывает негативного влияния на липидный обмен. В контрольной группе на 14-й день жизни концентрация холестерина снизилась в 2 раза, на 35-й день – она повысилась на 14,2 %, к 60-у дню – на 53,7 % и стала находиться в одном среднем количественном диапазоне с опытными группами, на 90-е сутки исследования концентрация холестерина повысилась – на 12,6 %, оставаясь в пределах нормативных значений (Рисунок 28, Таблица 28).

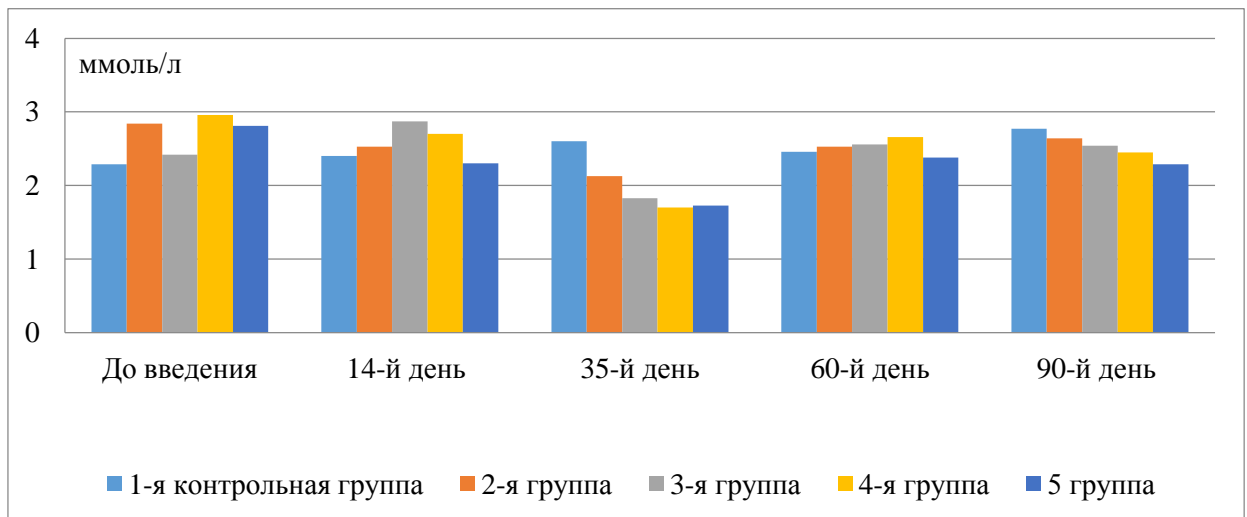


Рисунок 28 – Динамика концентрации холестерина в крови поросят, ммоль/л

Содержание креатинина в крови здоровых животных — величина довольно постоянная и мало зависящая от питания и других факторов. Известно, что креатинин отвечает за энергетический обмен в мышечных и других тканях организма. Креатинин принято относить к беспороговым веществам, то есть он полностью выделяется только клубочками и всасывается канальцами, не секретуруется канальцевым эпителием. Содержание конечного продукта обмена белков – креатинина – в течение

всего экспериментального периода, колебалось в пределах физиологических значений. У поросят контрольной группы регистрировали снижение креатинина на 14-й день жизни на 24,3 % ( $p < 0,05$ ), на 35-й день жизни содержание креатинина повысилось – на 4,0 % ( $p > 0,05$ ), на 60-й день жизни – на 5,7 % ( $p > 0,05$ ) и на 90-й день жизни – на 5,2 % ( $p > 0,05$ ) от уровня предыдущего исследования (Рисунок 29, Таблица 28).

Один из конечных продуктов белкового метаболизма, содержащий азот, – мочевины, которая в опытных группах находилась на протяжении всего опыта в пределах референтных значений. Это может свидетельствовать об отсутствии отрицательного влияния применения препаратов на выделительную функцию почек.

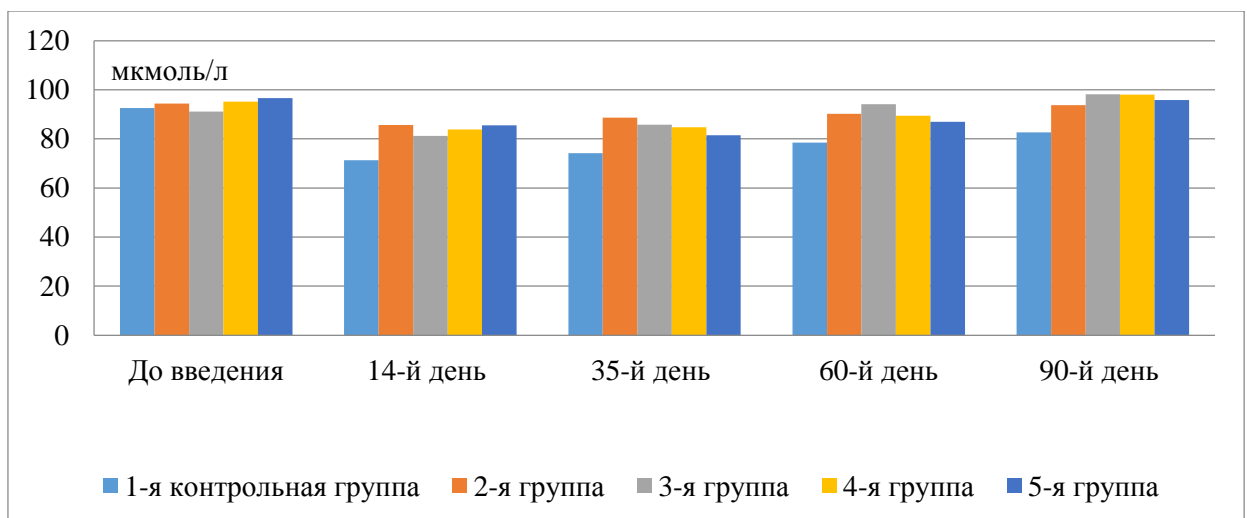


Рисунок 29 – Динамика содержания креатинина в крови поросят, мкмоль/л

Применение ферропрепаратов во всех опытных группах способствовало положительной динамике показателя белкового обмена в крови поросят. После профилактической инъекции препаратов на 14-й день жизни количество общего белка в крови поросят по сравнению с показателями до введения увеличилось в 1,5–2 раза. В группе № 2 («Препарат для лечения алиментарной анемии») на 35-й день жизни

суммарная концентрация альбумина и глобулинов, находящихся в сыворотке крови, превышала значения контрольной группы на 15,6 % ( $p < 0,05$ ); на 60-й день – на 9,82 % ( $p < 0,05$ ); на 90-й день – на 3,58 % ( $p > 0,05$ ). У животных группы № 3, которым вводили «Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат», аналогичное сопоставление было равно 19,81; 14,8 и 12,12 % ( $p < 0,05$ ). В группе № 4 и 5 данный показатель на 35-й день увеличился на 15,9 и 20,5 % ( $p < 0,05$ ); на 60-й день – на 8,99 и 14,94 % ( $p < 0,05$ ) и на 90-й день – на 6,27 и 10,5 % соответственно (Рисунок 30, Таблица 28).

Одним из основных показателей интенсивности уровня углеводного обмена является содержание глюкозы в сыворотке крови. Уровень содержания глюкозы находится в пределах нормы во всех исследуемых группах на 14, 35, 60 и 90-е сутки жизни. Данные результаты свидетельствуют, с одной стороны, о наличии необходимого резерва гликогена в печени новорожденных поросят, который его организм в первые дни жизни не сможет мобилизовать для выработки необходимого количества глюкозы в крови, и, с другой стороны – о достаточном получении энергии и лактозы из молока свиноматки.

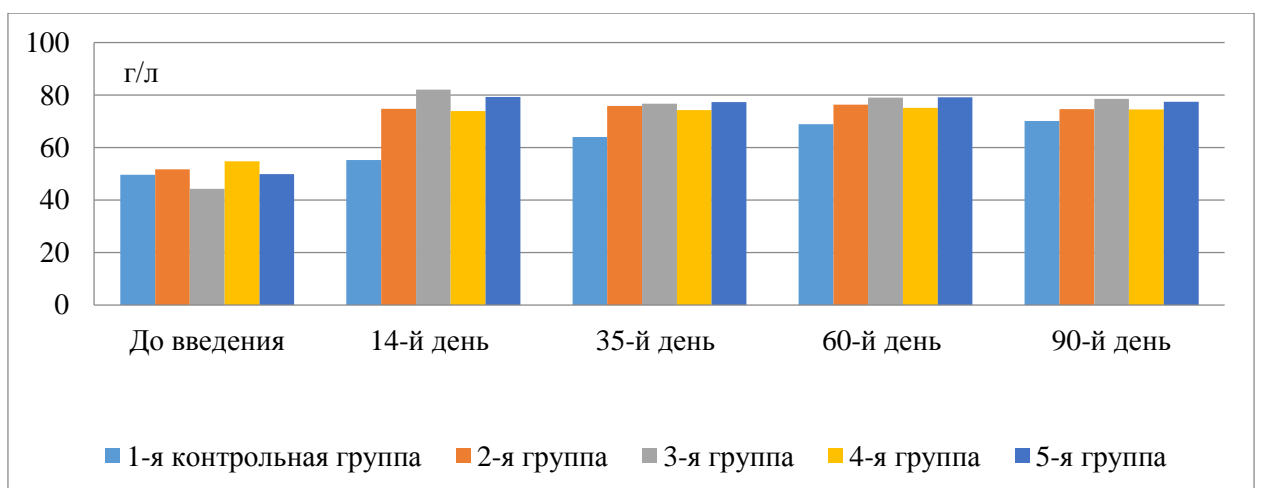


Рисунок 30 – Динамика содержания общего белка в крови поросят, г/л

Повышение общего билирубина у животных контрольной группы наиболее выражено на 14-й день жизни по сравнению с данными до введения препаратов – в 1,86 раза ( $5,4 \pm 0,5$  мкмоль/л) ( $p < 0,05$ ), на 35-й день данный показатель снизился – на 3,9 % и составил  $5,1 \pm 0,2$  мкмоль/л ( $p > 0,05$ ), на 60-й и 90-й день исследования показатель общего билирубина составлял  $5,2 \pm 0,6$  мкмоль/л и  $4,8 \pm 0,7$  мкмоль/л ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 31, Таблица 28). Повышение уровня билирубина у животных контрольной группы может быть связано с нарушением эритропоэза. При распаде эритроцитов в органах ретикулоэндотелиальной системы они разрушаются с высвобождением белкового пигмента крови гемоглобина, который в свою очередь распадается на глобин и железо с восстановлением в билирубин, который и поступает в кровь.

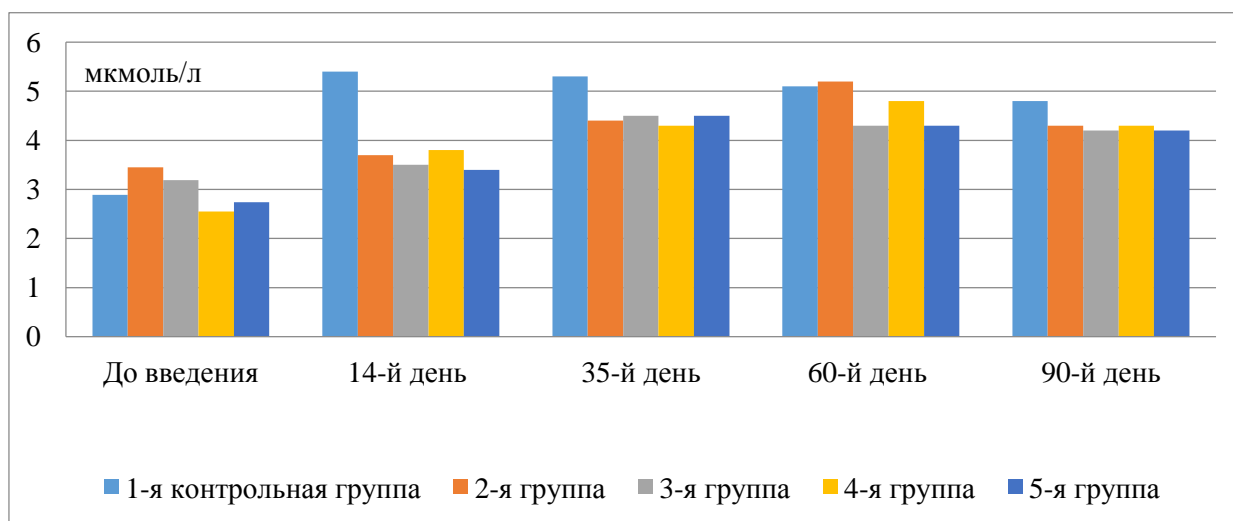


Рисунок 31 – Динамика содержания общего билирубина, мкмоль/л.

Катализируемые аминотрансферазами реакции имеют важное значение в азотистом обмене, так как они участвуют во взаимопревращениях и в сохранении органического азота в виде аминогрупп. Известно, что печень обладает наибольшим набором ферментов. Наиболее активными являются аланинаминотрансфераза и аспаратаминотрансфераза (Рисунок 32, 33, Таблица 28).



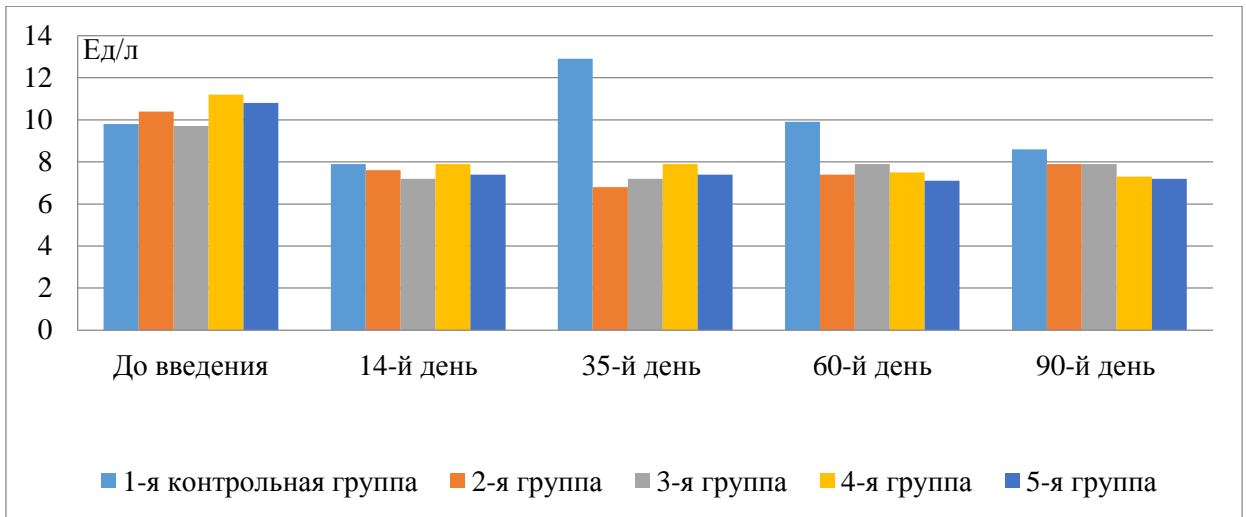


Рисунок 32 – Динамика активности аланинаминотрансферазы, Ед/л

Активность этих ферментов в крови указывает на разрушение клеток ткани, содержащих их и повышенный выход ферментов в крови. В ходе эксперимента было установлено незначительное повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови животных контрольной группы с 35 дня наблюдения. Так, на 35-й день жизни активность АсАТ у контрольных поросят по сравнению с животными опытных групп была выше в 1,28–1,41 раза, АлАТ – в 1,56–1,82 раза, на 60 день жизни – соответственно в 1,17–1,27 и 1,25–1,39 раза.

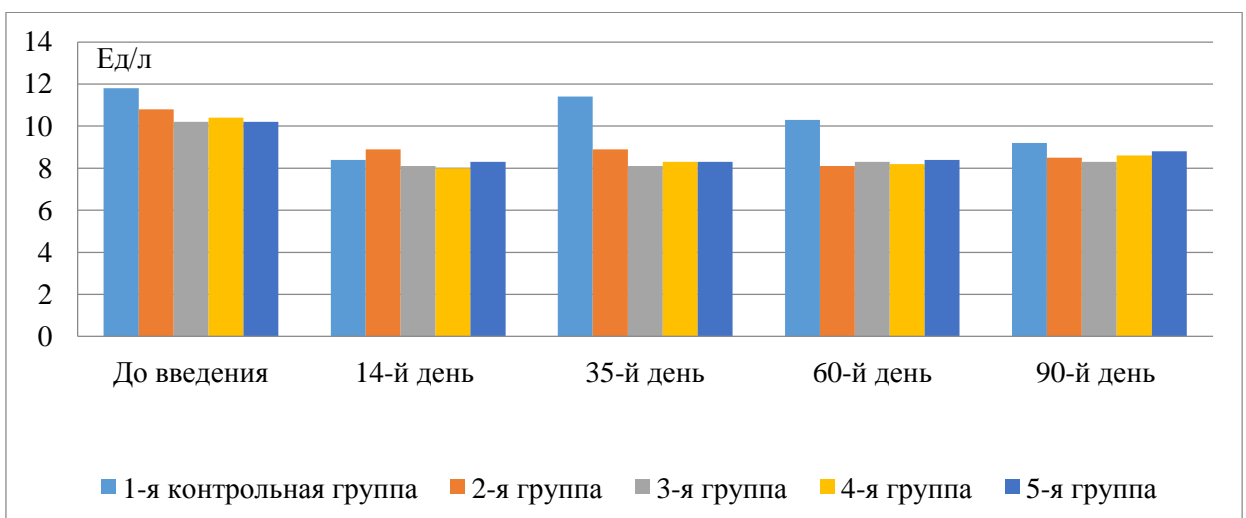


Рисунок 33 – Динамика активности аспаратаминотрансферазы, Ед/л

Таким образом, анализ биохимических показателей сыворотки крови позволяет сделать вывод о стимулирующем влиянии применения железосодержащих препаратов на метаболический статус поросят и отсутствии отрицательного влияния при применении препаратов в профилактических дозах на организм животных.

Таблица 28 – Биохимические показатели сыворотки крови поросят

№ Гр.	Общий билирубин, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Холестерин, моль/л	Общий белок, г/л	АсАТ, Ед/л	АлАТ, Ед/л	Коэффициент де Ритиса	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л
<i>До введения препаратов</i>									
1	2,89±0,3	5,31±0,6	3,19±0,6	49,6±5,4	17,8±2,7	9,8±2,1	1,81±0,31	92,63±6,9	6,9±1,4
2	3,45±0,6	5,56±0,3	2,84±0,5	51,7±5,3	15,8±2,3	10,4±1,4	1,51±0,25	94,48±7,4	8,1±0,2
3	3,19±0,4	4,42±0,5	2,42±0,6	44,3±4,9	17,2±2,4	9,7±1,5	1,77±0,17	91,17±6,2	8,5±0,41
4	2,22±0,4	5,74±0,6	2,96±0,4	54,8±5,5	22,4±3,1	13,3±1,8	1,68±0,29	92,87±5,5	8,1±0,3
5	2,74±0,5	4,57±0,4	3,06±0,7	49,9±5,4	19,2±2,5	10,8±2,3	1,77±0,14	96,56±4,1	8,4±0,4
<i>На 14-й день жизни</i>									
1	5,4±0,5	4,8± 0,5	1,40±0,21	55,3±1,3	8,4±1,7	7,9±1,3	1,06±0,11	71,3±4,1	6,8±1,3
2	3,7±0,3*	4,3±0,27	2,53±0,25*	74,8±5,1*	8,9±2,3	7,6±1,4	1,17±0,09	88,7±2,9*	7,3±0,6
3	3,5±0,7*	5,3± 0,3	2,87±0,05*	82,1±6,1*	8,1±2,1	7,2±1,3	1,12±0,14	87,9±2,9*	7,1±0,3
4	3,8±0,4*	4,4± 0,6	2,70±0,52*	73,9±3,4*	8,0±1,9	7,9±1,3	1,01±0,17	83,8±5,9*	7,4±1,2
5	3,4±0,5*	4,9± 0,4	2,30±0,05*	79,3±3,5*	8,3±2,7	7,4±1,7	1,12±0,12	85,5±4,6*	7,2±0,5
<i>На 35-й день жизни</i>									
1	5,3±0,5	4,69± 0,4	1,60±0,11	64,1±1,3	11,4±1,7	12,4±1,3	0,92±0,32	74,2±4,6	6,7±1,1
2	4,4±0,3	4,3 ±0,27	2,13±0,25	75,9±3,1*	8,9±1,9*	6,8±0,4*	1,31±0,16	88,7±2,8*	7,4±0,8
3	4,5±0,4	4,83± 0,32	1,83±0,05	76,8±3,1*	8,1±1,9*	7,2±2,3*	1,12±0,14	85,8±2,9*	7,5±0,7
4	4,3±0,7	4,59± 0,06	1,70±0,52	74,3±3,4*	8,3±0,9*	7,9±1,3*	1,05±0,18	84,8±2,9*	7,8±0,9
5	4,5±0,6	4,93± 0,42	1,73±0,05	77,3±3,5*	8,3±1,7*	7,4±1,7*	1,12±0,17	81,5±3,6*	7,3±0,6

## Продолжение таблицы 28

№ Гр.	Общий билирубин, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Холестерин, моль/л	Общий белок, г/л	АсАТ, Ед/л	АлАТ, Ед/л	Коэффициент де Ритиса	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л
<i>На 60-й день жизни</i>									
1	5,2±0,6	4,12±0,34	2,46±0,68	68,9±2,7	10,3±2,4	9,9±1,3	1,04±0,09	78,5±9,6	6,8±0,3
2	5,2±0,8	4,18±0,09	2,53±0,35	76,4±2,9*	8,1±1,2	7,4±1,9	1,09±0,11	90,2±8,7	7,3±0,4
3	4,3±0,5	4,71±0,44	2,56±0,41	79,1±3,1*	8,3±1,2	7,9±1,5	1,05±0,10	94,2±8,9	7,6±0,7
4	4,8±0,5	4,57±0,43	2,66±0,92	75,1±2,9*	8,2±1,1	7,5±1,2	1,09±0,12	89,5±6,3	7,8±1,4
5	4,3±0,9	5,07±0,28	2,10±0,40	79,2±3,7*	8,8±1,7	7,1±2,7	1,23±0,17	86,9±8,3	7,6±0,5
<i>На 90-й день жизни</i>									
1	4,8±0,7	4,42±0,54	2,77±0,62	70,3±3,4	9,2±2,2	8,6±1,4	1,11±0,12	82,6±8,4	7,1±0,6
2	4,3±0,2	4,27±0,3	2,64±0,25	72,7±2,3	8,5±1,4	7,9±1,4	1,07±0,21	93,2±9,2	7,4±0,8
3	4,2±0,4	4,41±0,54	2,54±0,31	78,6±3,2*	8,3±1,6	7,9±1,2	1,05±0,16	98,2±7,7	7,3±0,3
4	4,3±0,3	4,47±0,53	2,45±0,82	74,5±2,3	8,6±1,4	7,3±1,8	1,17±0,11	98,1±6,3	7,9±0,8
5	4,2±0,2	4,17±0,48	2,19±0,50	77,5±2,6*	9,2±1,7	7,2±2,1	1,27±0,26	95,7±7,4	7,5±0,6

\*  $p \leq 0,05$  - разница статистически достоверна между данной и контрольной группами

Наиболее чувствительным тестом на алиментарную анемию является содержание железа в сыворотке. По показателю содержания сывороточного железа (СЖ) в крови можно определить начальную или латентную стадию железодефицитной анемии, когда в свою очередь содержание гемоглобина находится в пределах нормативных значений.

В результате проведенных исследований установлено, что у поросят контрольной группы к 14-у дню жизни отмечалось резкое уменьшение СЖ – до  $11,5 \pm 1,5$  мкмоль/л, что приводило к компенсаторному повышению общей железосвязывающей способности (ОЖСС) – до  $62,2 \pm 2,7$  мкмоль/л и содержания трансферрина – до  $9,62 \pm 0,11$  г/л для повышения эффективности транспорта железа из места всасывания. В результате отмечалось снижение коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ) до  $18,5 \pm 5,5$ . Уменьшение содержания сывороточного железа, повышение показателей концентрации трансферрина и общей железосвязывающей способности, соответственно понижение коэффициента насыщения трансферрина железом регистрировали у животных контрольной группы весь период наблюдения (Рисунок 34, 35, Таблица 29).

У животных, которым вводили в профилактических целях ферропрепараты, показатели обмена железа достоверно отличались от показателей контроля. Наиболее высокие показатели в абсолютных значениях содержания сывороточного железа на 14-й день жизни были отмечены в группах, которым инъецировали «Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии» и «Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат» (группы № 2 и 3). Так, концентрация сывороточного железа у животных 2-й группы в этот период составила  $38,4 \pm 1,8$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ); 3-й группы –  $37,7 \pm 2,6$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ); 4-й –  $37,2 \pm 1,5$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ); 5-й –  $37,3 \pm 3,8$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), а показатель ОЖСС был соответственно ниже на 21,5–22,4% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контролем. На 35, 60 и 90-й день разница между группой № 2 («Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии») и группой № 4 (препарат-

аналог «Седимин») в содержании сывороточного железа составила 1,9; 3,0; и 1,3% ( $p > 0,05$ ). А разница между группой № 3 («Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат») и группой № 5 (препарат-аналог «Хелавит») составила на 35, 60 и 90-й день эксперимента 1,8; 1,6 и 2,3% ( $p > 0,05$ ).

При сопоставлении показателей в опытных группах с данными контрольной группы установлено, что на 14-е сутки концентрация сывороточного железа во 2-й опытной группе достоверно повысилась в 3,33 раза ( $p < 0,05$ ), в 3-й опытной – в 3,27 раза ( $p < 0,05$ ), в 4-й – 3,23 раза ( $p < 0,05$ ), в 5-й – 3,24 раза ( $p < 0,05$ ). На 35-е сутки жизни содержание сывороточного железа достоверно повысилось по сравнению с контролем во 2-й группе в 2,63 раза ( $p < 0,05$ ), в 3-й группе – 2,62 раза ( $p < 0,05$ ), в 4-й группе – 2,57 раза ( $p < 0,05$ ), в 5-й – 2,58 раза ( $p < 0,05$ ). На 60-й день опыта достоверная разница составила во 2-й группе в 2,17 раза, в 3-й группе – в 2,16 раза ( $p < 0,05$ ), в четвертой – в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), в пятой – в 2,13 раза ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 34).

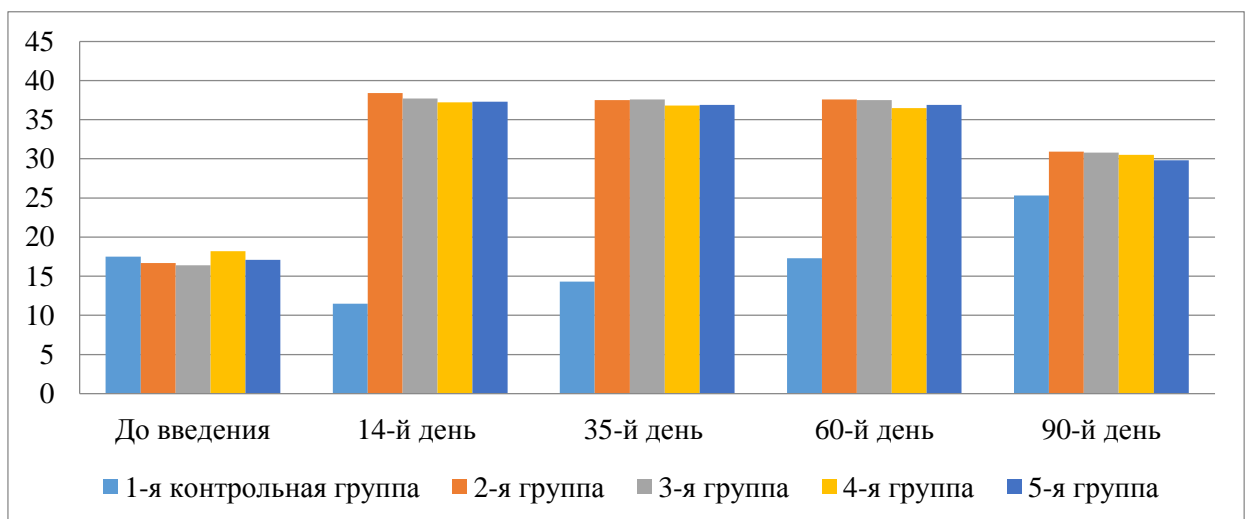


Рисунок 34 – Содержание сывороточного железа в крови поросят, мкмоль/л.

На 14-е сутки произошло повышение содержания трансферрина у животных четвертой группы (препарат-аналог «Седимин») по сравнению со

второй («Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии») на 4,0 %, на 35-е сутки жизни поросят эта разница составила 1,7 %, на 60-е сутки во 2-й группе животных увеличилось содержание трансферрина по сравнению с показателями поросят 4-й группы – на 3,6%, на 90-е сутки – на 2,4%. Разница содержания трансферрина между 3-й («Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат») и 5-й группой (препарат-аналог «Хелавит») составила 13,9 %, на 14-й день исследования наибольшее повышение отмечено в пятой группе, на 35, 60 и 90-е сутки в 3-й группе – на 3,6; 1,7 и 1,9 % (Рисунок 35, Таблица 29).

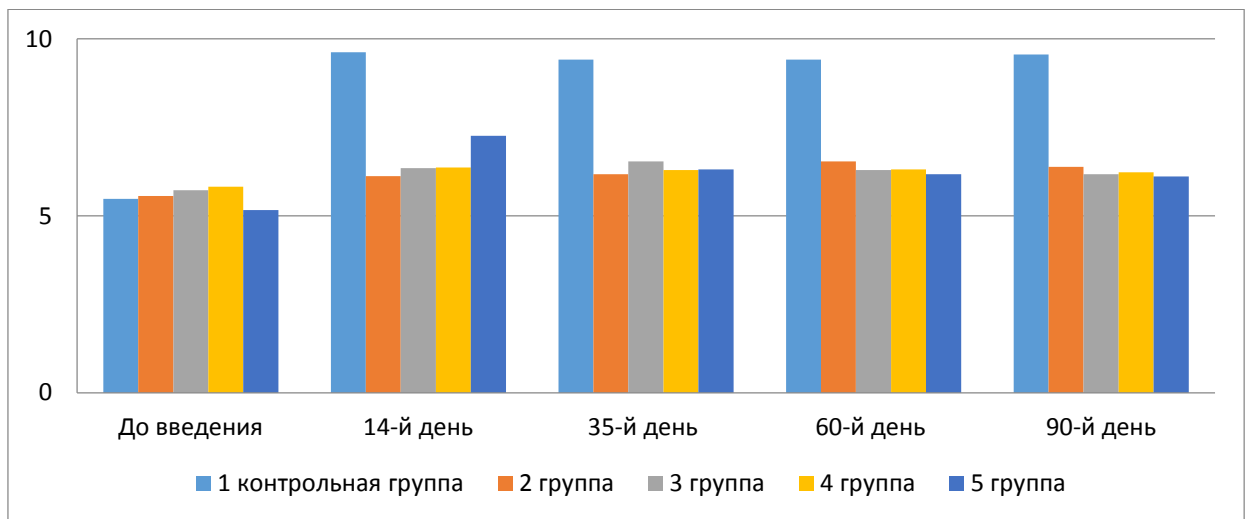


Рисунок 36 – Содержание трансферрина в крови поросят, г/л.

Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) – важный показатель при лечении железодефицитной анемии, отражающий способность специфического белка крови – трансферрина – связывать свободное железо. Данный показатель в опытных группах на протяжении всего периода исследования оставался в пределах одного количественного уровня. Если проводить анализ между группами, то разница между 2-й группой и 4-й на 14-й день исследования была недостоверной ( $p > 0,05$ ), на 35, 60 и 90-е сутки увеличения происходили в 4-й группе соответственно на

2,1; 1,2 и 1,7% ( $p > 0,05$ ). Сравнивая 3-ю и 5-ю группы можно отметить, что на 14-й и 35-й дни исследования прослеживалось увеличение ОЖСС в пятой группе на 2,3 и 1,2% ( $p > 0,05$ ). К 60 и 90-му дню жизни поросят данное увеличение произошло в 3-й группе на 2,8 и 3,0% ( $p > 0,05$ ) в сравнении с предшествующими результатами исследований (Таблица 29).

Таблица 29 – Показатели обмена железа в крови поросят

№ группы	Сывороточное железо, мкмоль/л	Содержание трансферрина, г/л	ОЖСС, мкмоль/л	КНТ
<i>До введения препаратов</i>				
1	17,5±2,9	5,48±0,31	45,3±1,6	38,6±4,8
2	16,7±1,3	5,56±0,21	46,4±2,3	35,9±4,6
3	16,4±1,6	5,72±0,17	44,1±2,8	37,2±5,2
4	18,2±1,3	5,82±0,19	48,3±2,1	37,6±2,6
5	17,1±1,8	5,16±0,25	45,6±2,5	37,5±5,4
<i>На 14-й день жизни</i>				
1	11,5±1,5	9,62±0,11	62,2±2,7	18,5±5,5
2	38,4±1,8*	6,12±0,18*	48,3±1,91*	79,5±3,4*
3	37,7±2,6*	6,35±0,07*	47,7±0,42*	79,0±3,3*
4	37,2±1,5*	6,37±0,14*	48,3±0,31*	77,0±2,3*
5	37,3±3,8*	7,26±0,11*	48,8±0,49*	76,4±4,5*
<i>На 35-й день жизни</i>				
1	14,3±2,1	9,42±0,05	59,6±1,34	23,9±4,9
2	37,5±1,6*	6,18±0,16*	46,4±1,44*	80,8±4,5*
3	37,6±1,6*	6,54±0,16*	46,6±0,19*	80,6±2,5*
4	36,8±1,7*	6,29±0,17*	47,4±0,52*	77,6±2,6*
5	36,9±2,6*	6,31±0,12*	47,2±0,58*	78,2±2,7*



№ группы	Сывороточное железо, мкмоль/л	Содержание трансферрина, г/л	ОЖСС, мкмоль/л	КНТ
<i>На 60-й день жизни</i>				
1	17,3±2,2	9,42±0,05	59,6±1,34	23,9±4,9
2	37,6±1,4*	6,54±0,16*	46,6±0,19*	80,6±2,5*
3	37,5±1,7*	6,29±0,08*	47,7±0,28*	78,6±3,4*
4	36,5±2,1*	6,31±0,12*	47,2±0,58*	78,2±2,7*
5	36,9±1,4*	6,18±0,16*	46,4±1,44*	80,8±4,5*
<i>На 90-й день жизни</i>				
1	25,3±2,2	9,56±0,25	52,5±1,38	48,2±3,6
2	30,9±1,4*	6,38±0,24*	46,4±0,96*	66,5±4,5*
3	30,8±1,7*	6,18±0,21*	47,4±0,64*	65,3±2,6*
4	30,5±2,1*	6,23±0,16*	47,2±1,23*	64,6±2,7*
5	29,8±1,8*	6,11±0,18*	46,0±0,49*	64,8±3,8*

\* -  $p \leq 0,05$  разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Вследствие высоких концентраций железа в сыворотке крови и низкой ОЖСС у поросят, обработанных железосодержащими препаратами, был достоверно выше коэффициент насыщения трансферрином (КНТ) по сравнению с животными контрольной группы (Таблица 29).

### **2.2.7. Влияние разработанных препаратов на прирост живой массы и показатели мясной продуктивности у поросят**

Оценку эффективности влияния новых разработанных железосодержащих препаратов на продуктивность проводили в сравнении с препаратами-аналогами «Седимин» (организация-разработчик «А-БИО», Россия) и «Хелавит» (организация-разработчик «Дельта», Россия).

Объектом исследования служили 50 клинически здоровых поросят,

которых разделили на 5 групп по 10 голов в каждой. Группа 1 служила контролем. Профилактику анемии у животных контрольной группы не осуществляли. Животным второй группы на 4-й день жизни инъецировали «Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии» 1,5 мл на голову, животным третьей группы инъецировали «Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат» 1,0 мл/гол, пороссятам четвертой группы применяли препарат-аналог «Седимин» из расчета 2 мл/гол, и животным пятой группы вводили препарат-аналог «Хелавит» 1,0 мл/гол. Взвешивание животных проводили на 4, 14, 35, 60 и 90-е сутки выращивания.

При анализе показателей продуктивности опытных групп поросят установили, что в группе № 2 живая масса поросят на 14, 35, 60 и 90-е сутки исследования была на 17,8; 24,6; 24,4 и 32,1 % выше по сравнению с животными контрольной группы ( $p < 0,05$ ) (Таблица 30).

В группе № 3 живая масса увеличилась на 14, 35, 60 и 90-е сутки соответственно на 12,4; 14,7%; 19,5 и 30,4 % в сравнении с животными контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

В группе № 4 живая масса была выше на 14, 35, 60 и 90-е сутки исследования по сравнению с группой № 1 на 18,2; 21,3; 22,4 и 29,7 % ( $p < 0,05$ ).

В группе № 5 масса поросят повысилась в контрольные дни взвешивания 14, 35, 60 и 90-е сутки, по сравнению с группой № 1 на 8,1; 14,5; 18,2 и 27,8% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 30 – Прирост массы тела поросят, кг (n = 50)

Группа	День исследования				
	4-й	14-й	35-й	60-й	90-й
1	1,20±0,05	3,79±0,14	7,98±0,27	26,43±1,11	53,82±2,11
2	1,19±0,12	4,47±0,18*	9,95±0,23*	32,9±0,72*	71,11±2,12*
3	1,14±0,16	4,26±0,15*	9,16±0,26*	31,61±1,03*	70,21±2,12*
4	1,19±0,08	4,48±0,16*	9,68±0,24*	32,37±0,84*	69,82±2,09*
5	1,21±0,11	4,15±0,15*	9,14±0,23*	31,23±0,68*	68,34±2,07*

\*  $p \leq 0,05$  - разница статистически достоверна между данной и контрольной группами

Анализируя показатели мясной продуктивности на 143-й день выращивания, необходимо отметить, что наибольшие показатели среднесуточного прироста в абсолютных значениях отмечены у поросят 2-й и 3-й опытных групп, получивших соответственно «Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии» в дозе 1,5 мл/гол (685 г) и «Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат» (683 г). Наименьший показатель среднесуточного прироста был у животных контрольной группы – 612 г. Затраты корма на 1 кг массы тела во всех группах колебались в пределах 3,4–3,5 корм. ед, в контроле – 3,6 корм. ед.

Результаты контрольного убоя свидетельствуют о том, средняя масса туши была выше у животных третьей группы –  $76,98 \pm 0,25$  кг ( $p < 0,05$ ), которым применяли «Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат». У животных, получивших «Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии», масса туши составила  $75,51 \pm 0,22$  кг ( $p < 0,05$ ). Показатели средней массы туши в группах 2 и 3 коррелировали с убойным выходом, который составил соответственно 77,0 и 77,8 %. Убойный выход у животных, получивших препарат-аналог «Седимин» и «Хелавит» составил 75,3 % ( $p > 0,05$ ) и 74,3 % ( $p > 0,05$ ). Наименьшие показатели по мясной продуктивности отмечены у животных контрольной группы, средняя масса туши которых составила  $70,22 \pm 0,18$  кг, а убойный выход – 73,8 %, что было ниже показателей, полученных в опытных группах (Таблица 31).

Таблица 31 – Показатели продуктивности молодняка поросят в возрасте 143 дня

Группа	Показатели продуктивности							
	Живая масса, кг	Среднесуточный прирост, г	Затраты корма на 1 кг м.т., корм. Ед.	Масса туши, кг	Убойный выход, %	Мышечная ткань, %	Жировая ткань, %	Кости, %
1	95,12±4,20	612	3,6	70,22±2,18	73,8	57	30	13
2	98,12±1,36	685	3,4	75,51±1,22*	77,0	59	29	12
3	98,98±1,24	683	3,4	76,98±1,25*	77,8	58	29	13
4	97,06±2,34	679	3,5	73,03±1,23	75,3	56	31	13
5	96,12±2,22	661	3,5	71,41±1,16	74,3	57	31	12

\* -  $p \leq 0,05$  разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

### 2.2.8. Экономическая эффективность применения разработанных препаратов в производственных условиях

Применение нового разработанного «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» у поросят в возрасте 4-х дней способствовало более интенсивному приросту живой массы у поросят группы № 2, который составила на 143-й день опыта  $98,12 \pm 0,36$  кг, что на 3,0 кг выше показателей контрольной группы и у поросят группы № 3, которым применяли «Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат». Прирост живой массы в конце экспериментального периода составил  $98,98 \pm 0,24$  кг, что 3,86 кг выше показателей контрольной группы. Стоимость 1 кг мяса свинины в живом весе по средним рыночным ценам 2017 года в Ставропольском крае составила 80 рублей. Таким образом, дополнительная стоимость (Дс) за счет увеличения объема продукции в ЗАО «Артезианское» ( $n = 10$ ) составила согласно проведенным расчетам 24,0 руб. на 10 животных.

$$\begin{aligned} \text{Дс} &= (\text{Ср.ж.м.о.} - \text{Ср.ж.м.к.}) \cdot \text{Ц} \cdot \text{N} \div 100 = (98,12 - 95,12) \cdot 80 \cdot 10 \div 100 \\ &= 24,00 \text{ руб.} \end{aligned}$$

Экономический эффект от применения «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» составил 30,88 руб. на 10 животных.

$$\begin{aligned} \text{Дс} &= (\text{Ср.ж.м.о.} - \text{Ср.ж.м.к.}) \cdot \text{Ц} \cdot \text{N} \div 100 = (98,98 - 95,12) \cdot 80 \cdot 10 \div 100 = \\ &= 30,88 \text{ руб.} \end{aligned}$$

Таким образом, экономический эффект, полученный при проведении профилактических мероприятий по предотвращению развития алиментарной анемии у животных новыми железосодержащими препаратами, составляет 24,0 руб. при применении «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» и 30,88 руб. при применении «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» на каждые 10 голов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа зарубежной и отечественной литературы, можно сделать заключение об актуальности для ветеринарной науки и практики исследований в области разработки и клинико-терапевтического обоснования применения железосодержащих препаратов в свиноводстве.

Известно, что основной причиной алиментарной анемии является дефицит железа, возникающий из-за несоответствия между скоростью роста новорожденных и низким поступлением микроэлемента с молоком матери, перестройкой кроветворения, большим суточным расходом железа вследствие быстрого развития поросенка и увеличения в связи с этим объема крови [38, 111, 124].

У новорожденных поросят недостаток железа обуславливает задержку роста и развития, ослабление резистентности, нередко гибель. Дефицит железа оказывает негативное влияние на систему крови, вызывая развитие анемии. При интенсивном ведении свиноводства и отсутствии профилактики анемией заболевают до 100 % новорожденных поросят, а их смертность может достигать 30–35 %.

Наиболее часто используемый метод профилактики анемии заключается в парентеральном применении декстрана железа. Альтернативой этому методу является пероральное введение препаратов железа [158]. Использование пероральных препаратов в промышленном свиноводстве не распространено в связи с неудобством применения и контроля дозировки препарата. Парентеральные препараты дозировать более удобно в сравнении с пероральными [130].

Поэтому ведение современного свиноводства требует изыскания новых экономичных, доступных и технологичных средств, обеспечивающих своевременную комплексную профилактику железодефицитной анемии поросят. Немаловажными и актуальными становятся поиск, разработка и внедрение препаратов, которые в своем составе будут содержать

дополнительно и необходимые микроэлементы. Немаловажная роль в лечении железодефицитной анемии в настоящее время отводится витаминам, находящимся в составе препаратов, которые положительно влияют на эритропоэз и усвояемость железа организмом [9, 55, 70, 71, 76].

Исходя из вышеизложенного целью исследования стали разработка и изучение фармакотоксикологических свойств и эффективности применения новых железосодержащих препаратов в свиноводстве.

Разработка новых железосодержащих препаратов стала возможной благодаря комплексному использованию теоретических и экспериментальных методов исследования.

Разработанные теоретические положения и новые технические решения опробованы экспериментально. Исследования методологически обеспечены и проводились на базе ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет».

В результате фармакотоксикологической оценки двух новых железосодержащих препаратов определены максимально переносимые дозы для двух видов лабораторных животных – белых мышей и белых крыс. Максимально переносимая доза «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» для белых мышей составила 3250,0 мг/кг, ЛД<sub>50</sub> составила 6000,0 мг/кг, а ЛД<sub>100</sub> – 8250,0 мг/кг. Для белых крыс максимально переносимая доза составила 3800,0 мг/кг, ЛД<sub>50</sub> составила 7050,0 мг/кг, а ЛД<sub>100</sub> – 8250,0 мг/кг, что в соответствии с ГОСТ 12.007–76 относится к 4 классу опасности, то есть вещество малотоксичное.

Максимально переносимая доза «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» для белых мышей составила 2150,0 мг/кг живой массы, ЛД<sub>50</sub> составила 4400,0 мг/кг, а ЛД<sub>100</sub> – 7150,0 мг/кг. Для белых крыс максимально переносимая доза составила 3000,0 мг/кг, ЛД<sub>50</sub> составила 5250,0 мг/кг, а ЛД<sub>100</sub> – 7800,0 мг/кг, что в соответствии с ГОСТ 12.007–76 относится к 4 классу опасности, то есть вещество малотоксичное.

Путем постановки конъюнктивальных проб установлено, что

разработанные ферропрепараты не обладают раздражающим действием. По результатам накожных аппликаций определено, что новые разработанные препараты не обладают аллергенным действием.

На модели постгеморрагической анемии на морских свинках установлен терапевтический эффект применения «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» в дозе 0,03 мг/кг по д. в. и «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» в дозе 0,02 мг/кг по д. в. по объективным показателям – достоверному повышению количества эритроцитов, приросту гемоглобина, возрастанию уровня сывороточного железа.

Однократное применение поросятам «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» и «Лечебно-профилактического хелатного препарата» обеспечивает профилактический эффект при железодефицитной анемии. На фоне контрольной группы препараты обеспечивали увеличение количества эритроцитов, прирост гемоглобина и сывороточного железа, который сопровождался достоверным увеличением насыщения трансферрина железом. По основным морфологическим и биохимическим показателям не установлено отрицательного влияния применения разработанных препаратов на организм поросят. Отмечается положительное влияние применения препаратов на показатели продуктивности молодняка свиней.

Разработанные ферропрепараты по изученным параметрам не уступают известным препаратам-аналогам. Несмотря на некоторые различия между группами по динамике отдельных лабораторных показателей, во всех группах значения были близкими и не различались достоверно на фоне приема всех применявшихся ферропрепаратов.

Разработанные железосодержащие комплексы прошли испытания в производственных условиях на базе ЗАО «Артезианское», Новоселицкого района, Ставропольского края, а основные положения апробированы в рамках реализации научной программы «УМНИК».



В исследованиях и консультациях по теме диссертационной работы принимали участие ученые и сотрудники кафедры терапии и фармакологии факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», руководитель и персонал Научно-диагностического и лечебного ветеринарного центра ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» (доктор биологических наук А. Ю. Криворучко); заведующий кафедры технологии наноматериалов (доктор технических наук, профессор А. В. Серов) инженерного института ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет», старший преподаватель кафедры А. В. Блинов.

Разработанные в ходе проведенных исследований и запатентованные новые железосодержащие препараты малотоксичны для лабораторных и сельскохозяйственных животных, обладают высокой биологической доступностью, позволяют сохранить здоровье животных, положительно влияют на продуктивность, обеспечивая эффективность промышленного свиноводства.

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны два оригинальных препарата на основе комплекса железа и витаминов-синергистов: «Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии», представляющий собой раствор темно-коричневого цвета, содержащий в качестве действующих веществ: железо ( $Fe$ ) – 67,26 мг/мл; селен ( $Se^0$ ) – 112,11 мкг/мл; витамин  $B_{12}$  – 6,73 мкг/мл; витамин  $E$  – 3,4 мг/мл; «Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат» представляющий собой раствор темно-коричневого цвета, содержащий в качестве действующих веществ: железо ( $Fe$ ) – 50 мг/мл; витамин  $B_{12}$  – 0,005 мг/мл; витамин  $B_3$  – 0,3 мг/мл.

2. Разработанные железосодержащие препараты малотоксичны для лабораторных животных и поросят. По своим токсикологическим характеристикам принадлежат к малотоксичным соединениям и в соответствии с ГОСТ 121.007–76 относятся к 4 классу опасности, не обладают раздражающим и аллергенным действием.

3. Оптимальной терапевтической дозой «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» является 0,03 мг/кг по д. в., «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» – 0,02 мг/кг по д. в. Биологическое действие разработанных ферропрепаратов заключается в стимуляции гемопоэза и оптимизации метаболического статуса животных.

4. При моделировании постгеморрагической анемии на морских свинках установлен терапевтический эффект применения «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» и «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата». Применение ферропрепаратов в терапевтических дозах обеспечивает регресс клинических симптомов анемии и быстрое нарастание уровня гемоглобина и эритроцитов при однократном внутримышечном введении.

5. Применение поросятам разработанных препаратов железа предупреждает развитие анемии и благоприятно влияет на гемопоэз. Уровень

гемоглобина к 14-у дню жизни поросят повысился по отношению к контролю на 68,6–70,3%, количество эритроцитов – на 23,1–24,7%. Достигнутый эффект удерживается после однократного применения ферропрепаратов.

6. «Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии» и «Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат» оптимизируют метаболические показатели крови животных, характеризующие белковый, углеводный и жировой обмен. Профилактическое введение разработанных препаратов благоприятно отражается на ферростатусе поросят, достоверно повышая содержание сывороточного железа.

7. Использование новых железосодержащих препаратов положительно влияет на показатели продуктивности животных. Применение «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» способствует превышению живой массы к 90 дню исследований по отношению к контролю на 32,1 %, обеспечивая суточный прирост 685 г, а «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» – на 30,4 % и 683 г.

8. Результаты контрольного убоя на 143 день жизни поросят, свидетельствуют о том, что средняя масса туши была выше у животных, которым применяли «Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат», –  $98,98 \pm 0,24$  кг. У животных, получивших «Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии», масса туши составила соответственно –  $98,12 \pm 0,36$  кг.

9. Экономическая эффективность применения «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата» составила 30,88 рубля на 10 животных. При применении «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии» экономическая эффективность составила 24,0 рубля на 10 животных.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Для профилактики железодефицитной анемии у поросят рекомендуется применение «Препарата для лечения и профилактики алиментарной анемии», содержащего железо (Fe) – 67,26 мг/мл; селен (Se<sup>0</sup>) – 112,11 мкг/мл; витамин В<sub>12</sub> – 6,73 мкг/мл и витамин Е – 3,4 мг/мл в дозе 1,5 мл на голову однократно и «Лечебно-профилактического хелатного железосодержащего препарата», содержащего глюконат железа (III) – 50,0 мг/мл, витамина В<sub>12</sub> – 0,005 мг/мл и витамин В<sub>3</sub> – 0,3 мг/мл, в дозе 1,0 мл на голову однократно.

Основные положения работы диссертационной работы рекомендуется использовать ветеринарными специалистами при обслуживании свиноводческих предприятий, а также в учебном процессе для студентов ветеринарного профиля.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные теоретические выводы и результаты экспериментальных исследований позволяют наметить следующие перспективы дальнейшей разработки темы диссертационной работы:

- изучение лечебно-профилактической эффективности разработанных железосодержащих препаратов при алиментарной анемии молодняка крупного рогатого скота;
- использование результатов фармако-токсикологической оценки составов препаратов при разработке железосодержащих комплексов, обладающих высокой биологической доступностью и низкой токсичностью;
- разработка комплексной научно-обоснованной системы лечебно-профилактических мероприятий при анемиях сельскохозяйственных животных.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

Hb – гемоглобин

HCT – гемокрит

WBC – количество лейкоцитов

RBC – количество эритроцитов

MCV – средний объем эритроцитов

MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците

RDW – ширина распределения эритроцитов по объему

СЖ – сывороточное железо

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки крови

ЛЖСС – латентная железосвязывающая способность сыворотки крови

НЖСС – ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки крови

КНТ – коэффициент насыщения трансферрина железом

МПД – максимально переносимая доза

ЛД – летальная доза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

АлАТ – аланинаминотрансфераза

Fe – железо

LaFe – лактат железа

FeDex – железо-декстран

Mn – марганец

Zn – цинк

Cu – медь

Co – кобальт

Se – селен

I – йод

i. m – внутримышечно

s. c. – подкожно

pro inj – для инъекций

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Антипов, А. А. Гистологические и морфометрические изменения печени, почек, селезенки и лимфатических узлов поросят при алиментарной железодефицитной анемии / А. А. Антипов, А. В. Жаров // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. – 2013. – № 1. – С. 19–21.
2. Антипов, А. А. Патогенетические механизмы развития, диагностика и профилактика алиментарной железодефицитной анемии поросят : дис. ... / канд. ветер. наук : 06.02.01 / Антипов Александр Александрович. – Москва, 2013. – 162 с.
3. Антипов, А. А. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе железодифицитной анемии и ее фармакокоррекции / А. А. Антипов, А. А. Дельцов, Ц. Ц. Содбоев, А. В. Жаров // Актуальные вопросы современной науки : сб. науч. тр. / МГАВМиБ – МВА имени К. И. Скрябина. – Москва, 2011. – С. 15–19.
4. Антипов, В. А. Новые отечественные ветеринарные препараты / В. А. Антипов // Итоги и перспективы научных исследований по проблемам патологии и разработке средств и методов терапии и профилактики : матер. коорд. сов. / ВНИВИПФИТ. – Воронеж, 1995. – С. 22–24.
5. Баутин, А. Н. Влияние феррозана на продуктивность свиноматок / А. Н. Баутин // Известия Оренбургского гос. аграрного ун-та. – 2007. – Вып. 13–1, т. 1. – С. 123–125.
6. Беляев, В. А. Фармако-токсикологические свойства новых препаратов селена и их применение в регионе Северного Кавказа : дис. ... /док. ветер. наук : 06.02.03 / Беляев Валерий Анатольевич. – Краснодар, 2011. - 310 с.
7. Бирюков, М. Железодефицитная анемия поросят: профилактика / М. Бирюков // Животноводство России. – 2014. – Спец. вып. – С. 27.
8. Бушов, А. В. Анемия молодняка свиней / А. В. Бушов, Э. В. Тен //

- Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2007. – № 10. – С. 45–49.
9. Бушов, А. В. Разработка рецептуры и синтез хелаткомплексных соединений микроэлементов, устраняющих анемию поросят в Средневолжском регионе / А. В. Бушов // Современные проблемы интенсификации производства свинины в странах СНГ / УГСХА. – Ульяновск, 2010. – Т. 1. – С. 322–327.
  10. Бушов, А. В. Синтез и использование хелатных структур биогенных элементов в технологии выращивания молодняка свиней для оптимизации его физиолого-биохимического статуса и повышения продуктивности : дис. ... д-ра биол. наук : 03.00.23, 06.02.02 / Бушов Александр Владимирович. – Ульяновск, 2005. – 278 с.
  11. Варнавский, С. Н. Изучение острой токсичности Седимина-Fe<sup>+</sup> и Седимина-Se<sup>+</sup> / С. Н. Варнавский, А. А. Дельцов, Д. Н. Уразаев // Ветеринарная медицина. – 2010. – № 3–4. – С. 70–72.
  12. Владимиров, Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю. А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6. – № 12. – С. 13–19.
  13. Воробьев, П. А. Анемический синдром в клинической практике / П. А. Воробьев. – Москва : Ньюдиамед, 2001. – 168 с.
  14. Гасанов, А. С. Использование сукцината железа в кормлении поросят / А. С. Гасанов // Зоотехния. – 2005. – № 4. – С. 15–16.
  15. ГОСТ 33215–2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. – Введ. 2016.07.01. – Москва : Стандартинформ, 2016. – 23 с.
  16. ГОСТ Р 50258–92. Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия. – Введ. 1994.01.01. – Москва : Изд-во стандартов, 1992. – 8 с.
  17. Государственный стандарт союза ССР. Система стандартов

- безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. – Москва, 1984. – 4 с.
18. Дельцов, А. А. Изучение параметров токсичности новых железодекстрановых препаратов / А. А. Дельцов, П. А. Гуревичев // Материалы II Открытой Всероссийской науч.-практ. конф. молодых ученых «Молодежь и наука XXI века». – Ульяновск, 2007. – С. 57–61.
19. Дельцов, А. А. Морфологические изменения печени и почек поросят при железодефицитной анемии / А. А. Дельцов, А. А. Антипов // Ветеринария. – 2013. – № 4. – С. 46–49.
20. Дельцов, А. А. Сравнительная оценка интенсивности свободно-радикальных процессов при введении ферранимала-75 и урсоферрана-100 / А. А. Дельцов // Ветеринария. – 2013. – № 7. – С. 57–58.
21. Дельцов, А. А. Сравнительная оценка интенсивности свободнорадикальных процессов при введении Ферранимала-75 и Урсоферрана-100 / А. А. Дельцов, Ц. Ц. Содбоев // Ветеринария. – 2013. – № 7. – С. 57–58.
22. Дельцов, А. А. Влияние «Ферранимала-75м» на показатели перекисного окисления липидов в сыворотке крови поросят / А. А. Дельцов, Ц. Ц. Содбоев, А. А. Антипов и др. // Ветеринарная медицина. – 2010. – № 2. – С. 20–22.
23. Дельцов, А. А. Изучение острой токсичности Ферранимала-75м / А. А. Дельцов, Л. П. Парасюк // Вопросы ветеринарии и ветеринарной биологии : сб. науч. тр. молодых ученых, посвящ. 90-летию Московской гос. академии ветеринарной медицины и биотехнологии им. К. И. Скрябина / МГАВМиБ. – Москва, 2009. – С. 61–65.
24. Дельцов, А. А. Свободно-радикальные процессы в сыворотке крови новорожденных поросят / А. А. Дельцов, Ц. Ц. Содбоев, А. А. Антипов, С. Г. Чупраков // Ветеринария и кормление. – 2012. – № 4. – С. 18–20.
25. Дельцов, А. А. Фармакотоксикологическая характеристика нового железодекстранового препарата : автореф. дис. ... канд. биол. наук /



- Дельцов Александр Александрович. – Москва, 2009. – 23 с.
26. Дорожкин, В. И. Фармакологические и токсикологические свойства биокоординационных соединений : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Дорожкин Василий Иванович. – Воронеж, 1998. – 45 с.
27. Енгашев, С. В. Сравнительная характеристика биодинамики хелатного и декстранового комплексов железа / С. В. Енгашев, С. А. Староверов, А. А. Волков и др. // Ветеринария. – 2013. – № 6. – С. 50–52.
28. Завалишина, С. Ю. Гемостатическая активность сосудов у новорожденных телят с дефицитом железа на фоне применения ферроглюкина и крезацина / С. Ю. Завалишина, Т. И. Глаголева, И. Н. Медведев // Ветеринария. – 2013. – № 6. – С. 47–49.
29. Завалишина, С. Ю. Дефицит железа у телят и поросят / С. Ю. Завалишина, Е. Г. Краснова, И. Н. Медведев // Вестник Оренбургского гос. ун-та. – 2011. – № 15(134). – С. 55–58.
30. Завалишина, С. Ю. Динамика функциональной активности плазменного гемостаза у новорожденных телят с железодефицитной анемией, получавших ферроглюкин и гликопин / С. Ю. Завалишина // Международный вестник ветеринарии. – 2012. – № 4. – С. 24–27.
31. Завалишина, С. Ю. Коагуляционный гемостаз у новорожденных телят с дефицитом железа, получавших ферроглюкин и гликопин / С. Ю. Завалишина, И. Н. Медведев // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 9-3. – С. 555–558.
32. Заволокина, А. А. Диагностика и профилактика железодефицитной анемии у телят и поросят / А. А. Заволокина, А. Ф. Бережной // Ветеринария. – 1988. – № 3. – С. 43–48.
33. Засинец, С. В. Некоторые гематологические показатели у здоровых и больных абомазоэнтеритом телят / С. В. Засинец // Исследования молодых ученых в решении проблем животноводства : сб. ст. II Междунар. науч.-практ. конф. (Витебск, 22 мая 2002 г.) / ВГАВМ. – Витебск, 2002. – С. 102–103.

34. Кальницкий, Б. Д. Минеральные вещества в кормлении животных / Б. Д. Кальницкий. – Л. : Агропромиздат, 1985. – 207 с.
35. Кальницкий, Б. Д. Профилактика анемии поросят / Б. Д. Кальницкий, Г. Кузнецов, А. П. Батаева // Ветеринария. – 1988. – № 7. – С. 51–52.
36. Карелин, А. И. Анемия поросят / А. И. Карелин. – М. : Россельхозиздат, 1983. – 166 с.
37. Карелин, А. И. Влияние гигиены содержания на развитие течения анемии поросят и меры ее профилактики : автореф. дис. ... д-ра вет. наук / Карелин Алексей Иванович. – Москва, 1975. – 20 с.
38. Карпуть, И. М. Диагностика и профилактика алиментарных анемий у поросят / И. М. Карпуть, М. Г. Николадзе // Ветеринария. – 2003. – № 4. – С. 34–37.
39. Карпуть, И. М. Гематологический атлас сельскохозяйственных животных / И. М. Карпуть. – Минск : Ураджай, 1986. – 183 с.
40. Карпуть, И. М. Диагностика и профилактика алиментарной анемии, гемолитической болезни и иммунной недостаточности поросят: аналитический обзор / И. М. Карпуть, М. Г. Николадзе. – Минск : РУП «Белорусский научный ин-т внедрения новых форм хозяйствования в АПК», 2003. – 44 с.
41. Киреев, И. В. Фармако-токсикологические свойства экстраселена и его применение в ветеринарии: дис. ... / канд. ветер. наук : 16.00.04 / Киреев Иван Валентинович. – Ставрополь, 2009. – 175 с.
42. Коган, А. Х. Состояние свободнорадикальных процессов при железодефицитных анемиях / А. Х. Коган, В. И. Ершов, Г. Р. Алекперова // Терапевтический архив. – 1991. – Т. 63. – № 7. – С. 85–88.
43. Кондрахин, И. П. Алиментарные и эндокринные болезни животных / И. П. Кондрахин. – Москва : Агропромиздат, 1989. – 255 с.
44. Кондрахин, И. П. Некоторые итоги изучения внутренних болезней животных / И. П. Кондрахин // Вісник Білоцерківського державного

- аграрного університету. – Біла Церква, 1998. – Вып. 5. – Ч. 1. – С. 10–15.
45. Крамарева, И. А. Метаболический профиль крови свиноматок разного физиологического состояния при применении некоторых БАВ / И. А. Крамарева, И. В. Крамарев, В. В. Семенютин // Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Серия: Естественные науки. – 2017. – Т. 41. – № 5 (274). – С. 91–98.
46. Краснова, Е. Г. Тромбоцитарная активность у поросят молочного питания / Е. Г. Краснова, И. Н. Медведев // Ветеринарная практика. – 2011. – № 3 (54). – С. 34–37.
47. Лакин, Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М. : Высшая школа, 1990.
48. Лукина, Е. А. Метаболизм железа в норме и при патологии / Е. А. Лукина, А. В. Деженкова // Клиническая онкогематология. – 2015. – № 8(4). – С. 355–361.
49. Медведев, И. Н. Состояние антиагрегационной активности сосудистой стенки у новорожденных поросят с анемией / И. Н. Медведев, Е. Г. Краснова // Ветеринария. – 2008. – № 6. – С. 52–55.
50. Медведев, И. Н. Плазменный гемостаз у новорожденных поросят при железодефицитной анемии на фоне применения ферроглюкина / И. Н. Медведев, А. В. Парахневич // Ветеринария. – 2011. – № 12. – С. 42–45.
51. Могилева, А. Н. Эффективность ферропептида для профилактики железодефицитной анемии поросят / А. Н. Могилева // Ветеринарная патология. – 2012. – № 4. – С. 24–26.
52. Момотова, Е. А. Сравнительная оценка эффективности применения препаратов в профилактике железодефицитной анемии поросят / Е. А. Момотова, В. А. Оробец // Научно-техническое творчество молодежи – путь к обществу, основанному на знаниях : сб. докл. VI Междунар. науч.-практ. конф. (Москва, 26–27 июня 2014 г.) / Мин-во образования и науки РФ, МГСУ. – Москва, 2014. – С. 453–456.
53. Момотова, Е. А. Влияние нового железосодержащего препарата на

- состав крови поросят / Е. А. Момотова, В. А. Оробец // Вестник ветеринарии. – 2013. – № 66 (3). – С. 80–82.
54. Момотова, Е. А. Биохимические показатели сыворотки крови белых мышей при токсикологической оценке нового железодекстранового препарата / Е. А. Момотова, В. А. Оробец // Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии : матер. III Междунар. конгр. ветеринарных фармакологов и токсикологов / СПбГАВМ. – СПб., 2014. – С. 188–189.
55. Момотова, Е. А. Сравнительная эффективность железодекстрановых препаратов / Е. А. Момотова, В. А. Оробец // Агропромышленный комплекс: контуры будущего : матер. Междунар. науч.-практ. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых (Курск, 14–16 ноября 2012 г.) / КГСХА. – Курск, 2012. – Ч. 1. – С. 185–186.
56. Момотова, Е. А. Разработка и применение нового железодекстранового препарата в ветеринарии / Е. А. Момотова // Инновационные идеи молодежи Северного Кавказа – развитию экономики России : матер. регион. науч.-практ. конф. / Мин-во образования Ставропольского края (Ставрополь, 23–24 октября 2012 г.). – Ставрополь, 2012. – С. 100.
57. Нечаева, А. В. Фармако-токсикологические свойства ферроквиона и его применение при железодефицитной анемии поросят : автореф. дис. ... канд. вет. наук / Нечаева Алена Владимировна. – Краснодар, 2010. – 20 с.
58. Ништ, И. П. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при железодефицитной анемии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ништ Игорь Петрович. – Уфа, 1999. – 22 с.
59. Оробец, В. А. Клинико-терапевтическая оценка нового железодекстранового препарата. / В. А. Оробец, Е. А. Момотова // Вестник АПК Ставрополья. – 2015. – № 1. – С. 135–138.
60. Оробец, В. А. Фармакотоксикологическая оценка нового железодекстранового препарата / В. А. Оробец, Е. А. Момотова, А. В.

- Блинов // Вестник АПК Ставрополя. – 2013. – № 3 (11). – С. 149–151.
61. Оробец, В. А. Влияние нового железодекстранового препарата на прирост живой массы поросят / В. А. Оробец, Е. А. Момотова, А. В. Блинов // Научные и инновационные подходы в ветеринарной медицине. Управление качеством и конкурентоспособность потребительских товаров : сб. матер. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию Уральской гос. академии ветер. мед. и 100-летию со дня рождения д-ра вет. наук, проф. В. Г. Мартынова (Троицк, УГАВМ, 25 марта 2015 г.) / ФГБОУ ВПО ЧГПУ. – 2015. – С. 42–43.
62. Оробец, В. А. Анемия животных : учебно-методическое пособие / В. А. Оробец, А. А. Сазонов, С. В. Новикова. – Ставрополь, 2014. – С. 7–36.
63. Павлов, А. Д. Регуляция эритропоэза / А. Д. Павлов, Е. Ф. Морщакова. – М. : Медицина, 1987. – 272 с.
64. Пат. № 2540506 Российская Федерация ПМК А61К 31/295, А61К 31/355, А61К 31/714, А61К 33/04, А61Р 7/06. Препарат для лечения и профилактики алиментарной анемии у поросят / Оробец В. А., Серов А. В., Блинов А. В., Момотова Е. А. ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет». – № 2013121628/15 ; заявл. 07.05.2013 ; опубл. 10.02.2015, Бюл. № 4. – 25 с.
65. Пат. № 2623071 Российская Федерация ПМК А61К 31/295, А61К 31/4406, А61К 31/714, А61Р 3/02, А61Р 7/06. Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат для сельскохозяйственных животных / Оробец В. А., Серов А. В., Соколова Е. А., Блинов А. В., Севостьянова О. И. ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет». – № 2016138634 ; заявл. 29.09.2016 ; опубл. 21.06.2017, Бюл. № 19. – 18 с.
66. Племяшов, К. В. Обоснование применения препарата «Гемоболанс» в свиноводстве и его влияние на обменные процессы в организме

- животных [Электронный ресурс] / К. В. Племяшов, Г. М. Андреев, А. Волос / СПбГАВМ. – Санкт-Петербург, 2007. – Режим доступа : [http://www.biletomsk.ru/articles/other/Obosnovanie\\_primeneniya\\_preparat\\_Gemobolans\\_v\\_svinovodstve\\_i\\_ego\\_vliyanie\\_na\\_obmennyye\\_protssessyi\\_v\\_organizme\\_jivotnyih/](http://www.biletomsk.ru/articles/other/Obosnovanie_primeneniya_preparat_Gemobolans_v_svinovodstve_i_ego_vliyanie_na_obmennyye_protssessyi_v_organizme_jivotnyih/).
- 67.Плохинский, Н. А. Математические методы в биологии / Н. А. Плохинский. – М. : Изд-во Московского гос. ун-та, 1978. – 135 с.
- 68.Пудовкин, Н. А. Обмен железа в организме поросят и пути его коррекции / Н. А. Пудовкин, Т. В. Гарипов, П. В. Смутнев // Вестник Алтайского гос. аграрного ун-та. – 2015. – № 2 (124). – С. 49–53.
- 69.Решетова, О. П. Применение препарата «Суиферровит-А» для профилактики железодефицитной анемии поросят / О. П. Решетова // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2010. – № 2. – С. 93–96.
- 70.Рыжов, А. А. Микроэлементный премикс Хелавит®: результаты и перспективы / А. А. Рыжов // Farm Animals. – 2015. – № 1 (8). – С. 39–40.
- 71.Сазонов, А. А. Современный подход в борьбе с анемией поросят / А. А. Сазонов, С. В. Новикова, В. А. Оробец // Ветеринария. – 2013. – № 12. – С. 49–52.
- 72.Сазонов, А. Влияние витаминов В на биодоступность железа / А. Сазонов, С. Новикова, В. Сидоркин, В. Оробец // Свиноводство. – 2013. – № 3. – С. 62–65.
- 73.Самохин, В. Т. Методические указания по токсикологической оценке новых препаратов для лечения и профилактики незаразных болезней животных / В. Т. Самохин. – Воронеж, 1987. – 22 с.
- 74.Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) (СП 2.2.1.3218-14) : утв. постановлением Главного гос. санитарного врача Российской Федерации от 29. авг. 2014. – № 51. –

2014. – С. 7.
- 75.Сенько, А. В. Показатели обмена железа у поросят-отъемышей при болезнях желудочно-кишечного тракта с признаками диареи / А. В. Сенько, Д. В. Воронов // Сельское хозяйство – проблемы и перспективы : сб. науч. тр. / ГГАУ. – Гродно, 2010. – С. 397–403.
- 76.Сергатенко, А. С. Использование хелатных комплексов микроэлементов для профилактики алиментарной анемии / А. С. Сергатенко // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2007. – № 10. – С. 50–52.
- 77.Сидоркин, В. Ферран – инновационный препарат для борьбы с анемией поросят / В. Сидоркин, В. Оробец, А. Сазонов, С. Новикова // Свиноводство. – 2013. – № 7. – С. 42–44.
- 78.Соколова, Е. А. Железосодержащие препараты, применяемые в ветеринарии / Е. А. Соколова // INTERNATIONAL INNOVATION RESEARCH : сб. ст. III Междунар. науч.-практ. конф. (Пенза, 7 сентября 2016 г.) / МНЦС «Наука и Просвещение». – Пенза, 2016. – С. 190–194.
- 79.Соколова, Е. А. Токсикологическая оценка нового железодекстранового комплекса на белых крысах / Е. А. Соколова // Ветеринария Кубани. – 2017. – № 6. – С. 18–19.
- 80.Соколова, Е. А. Изучение подострой токсичности нового хелатного железосодержащего комплекса на белых мышах / Е. А. Соколова // Инновационные технологии в сельском хозяйстве, ветеринарии и пищевой промышленности : сб. науч. ст. / СтГАУ. – Ставрополь, 2017. – Т. 2. – С. 409–412.
- 81.Соколова, Е. А. Изучение влияния нового препарата при моделировании анемии на морских свинках / Е. А. Соколова // Матер. Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки РСФСР, д-ра вет. наук, проф. Кабыша Андрея Александровича : сб. науч. тр. / Южно-Уральский ГАУ. –

- Троицк, 2017. – С. 408–414.
82. Соколова, Е. А. Изучение параметров острой токсичности нового хелатного железосодержащего комплекса / Е. А. Соколова, В. А. Оробец // Ветеринария и кормление. – 2018. – № 4. – С. 40–41.
83. Ступников, А. А. Токсичность гербицидов и арборицидов и профилактика отравлений животных / А. А. Ступников. – Л. : Колос, Ленингр. отд-ние, 1975. – 239 с.
84. Тихомиров, А. Л. Некоторые аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний в практической деятельности на современном этапе / А. Л. Тихомиров, С. И. Сарсания, Е. В. Ночевкин // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – № 1. – С. 20–34.
85. Трошин, А. Н. Применение препарата ферроквин для профилактики железодефицитной анемии у свиней / А. Н. Трошин // Ветеринарный врач. – Казань, 2007. – № 1 – С. 44–47.
86. Трошин, А. Н. Анализ потребности и параметры разработки новых ферропрепаратов / А. Н. Трошин, А. В. Нечаева // Новости научной мысли : матер. I Междунар. науч.-практ. конф. / Наука и образование. – Днепрпетровск, 2006. – Т. 6. – С. 97–98.
87. Трошин, А. Н. Лечение алиментарной анемии свиней железосодержащим препаратом ферроквин / А. Н. Трошин, И. Н. Бессмертная, Е. А. Лысенко и др. // Труды Кубанского гос. агроуниверситета. – Краснодар, 2007. – Вып. 426 (454). – С. 63–66.
88. Трошин, А. Н. Получение ферромагнитного препарата и его профилактическая эффективность при железодефицитной анемии у животных / А. Н. Трошин, А. В. Нечаева // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского гос. аграрного ун-та. – 2007. – № 28. – С. 123–132.
89. Трошин, А. Н. Сравнительная эффективность ферротерапии железодефицитной анемии у животных / А. Н. Трошин, А. В. Нечаева // Новости научной мысли: мат. I междунар. науч.-практ. конф. / Наука и



- образование. – Днепропетровск, 2006. Т. 6. – С. 93–95
90. Трошин, А. Н. Фармакология и применение препаратов железа в ветеринарии и животноводстве : автореф. дис. ... д-ра вет. наук / Трошин Андрей Николаевич. – Краснодар, 2013. – 38 с.
91. Трошин, А. Н. Фармакопрофилактика алиментарной анемии поросят / А. Н. Трошин, А. В. Нечаева // Новости научной мысли : матер. I Междунар. науч.-практ. конф. / Наука и образование. – Днепропетровск, 2006. – Т. 6. – С. 95–97.
92. Хильдебренд, Б. Когда микроэлементов нужно больше / Б. Хильдебренд // Животноводство России. – 2016. – № 6. – С. 19–20.
93. Шабунин, С. В. Ветеринарный контроль при воспроизводстве свиней / С. В. Шабунин, А. Г. Шахов, А. Г. Нежданов // Ветеринария. – 2013. – № 12. – С. 3–10.
94. Шатохин, Ю. Е. Методика определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий (утв. Министерством сельского хозяйства и продовольствия РФ, Департаментом ветеринарии 21 февраля 1997 г.) / Ю. Е. Шатохин, И. Н. Никитин, П. А. Чулков, В. Ф. Воскобойник. – М. : МГАВМиБ им. К. И. Скрябина, 1997. – 36 с.
95. Щедрунов, В. В. Функции желудка при дефиците железа в организме / В. В. Щедрунов, В. Н. Петров, И. Н. Журавская. – Л. : Наука, 1989. – 128 с.
96. Camaschella, C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance / C. Camaschella // Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2013; 2013:1–8. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.1.
97. Cherukuri, S. Unexpected role of ceruloplasmin in intestinal iron absorption / S. Cherukuri, R. Potla, J. Sarkar et al. // Cell Metabolism. – 2005. – № 2 (5). – С. 309–319.
98. Coffey, R. Iron homeostasis: An anthropocentric perspective / R. Coffey, T. Ganz // Journal of Biological Chemistry. – 2017. – № 292(31). – P. 12727–12734.

99. D'Angelo, G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia / G. D'Angelo // *Blood Res.* – 2013; 48(1):10–5. doi: 10.5045/br.2013.48.1.10.
100. Danielson, J. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents / J. Danielson // *Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – S. 93–98.
101. Dev, S. Overview of iron metabolism in health and disease / S. Dev, J. L. Babitt // *Hemodialysis International.* – 2017. – № 21. – P. 6–20.
102. Dilov, P. A comparative study of the anti-anemic effect of new Bulgarian iron-dextran complexes with miofer-100 and ferroglucin-75 in rats and swine / P. A. Dilov // *Vet Med Nauki.* – 1975. – № 12 (2). – P. 63–69.
103. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance) / European Commission: Brussels, Belgium, 2010.
104. Donovan, A. The ins and outs of iron homeostasis / A. Donovan, C. N. Roy, N. C. Andrews // *Physiology.* – 2006. – № 21 (2). – P. 115–123.
105. Droge, W. Free radicals in the physiological control of cell ruction / W. Droge // *Physiological reviews.* – 2001. – V. 82. – P. 47–95.
106. Effect of supplemental iron on finishing swine performance, carcass characteristics, and pork quality during retail display / J. K. Apple [et al.] // *Journal of Animal Science.* – 2007. – № 85. – P. 737–745.
107. Egeli, A. K. Clinical biochemistry, haematology and body weight in piglets / A. K. Egeli, T. Framstad, H. Morberg // *Acta Vet Scand.* – 1998. – № 39 (3). – P. 381–393.
108. Egeli, A. K. Effect of an Oral Starter Dose of Iron on Haematology and Weight Gain in Piglets Having Voluntary Access to Glutamic Acid-chelated Iron Solution / A. K. Egeli, T. Framstad // *Acta Veterinaria Scandinavica.* – 1998. – № 39 (3). – P. 359–365.

109. Egeli, A. K., Framstad, T. An evaluation of iron-dextran supplementation in piglets administered by injection on the first, third or fourth day after birth // *Research in Veterinary Science*. – 1999. – № 66 (3). – P. 179–184.
110. Egeli, A. K. Evaluation of the Efficacy of Perorally Administered Glutamic Acid-Chelated Iron and Iron-Dextran Injected Subcutaneously in Duroc and Norwegian Landrace Piglets / A. K. Egeli, T. Framstad // *Journal of Veterinary Medicine Series A: Physiology Pathology Clinical Medicine*. – 1998. – № 45 (1). – P. 53–61.
111. Ekman, L. Studies on iron metabolism in normal and anemic pigs / L. Ekman, St. Jwanska // *Zentralblatt Veterinarmed.* – 1966. – № 13. – P. 585–595.
112. Finch, C. A. Iron metabolism / C. A. Finch, H. A. Huebers // *Clin. Physiol. Biochem.* – 1986. – № 4. – P. 5–15.
113. Fleming, M. D. Microcytic anemia mice have a mutation in Nramp2, a candidate iron transporter gene / M. D. Fleming, C. C. Trenor, M. A. Su and others // *Nat. Genet.* – 1997. – № 16. – P. 383–386.
114. Fuqua, B. Severe defects in iron metabolism in mice with double knockout of the multicopper ferroxidases hephaestin and ceruloplasmin / B. Fuqua, D. Darshan, D. Frazer // *The abstract book of 5th Congress of the International Bioiron Society; 2013. Podium #24.*
115. Gkouvatsos, K. Regulation of iron transport and the role of transferrin / K. Gkouvatsos, G. Papanikolaou, K. Pantopoulos // *Biochimica et Biophysica Acta – General Subjects*. – 2012. – № 1820 (3). – P. 188–202.
116. Guyader, C. D. Liver iron is surrogate marker of severe fibrosis in chronic hepatitis / C. D. Guyader, A. S. Thirouard, L. Erdtmann // *J. Hepatol.* – 2007; 46:587–96. doi: 10.1016/j.jhep.2006.09.021.
117. Haimel, M. Comparative study of an iron supplementation prophylaxis in suckling piglets [Vergleichende Untersuchung zur Prophylaxe eines Eisenmangels bei Saugferkeln] / M. Haimel, C. Lang, V.

- Miljkovic, M. Merfels, M. Ritzmann // Tierärztliche Umschau. – 2011. – № 66 (5). – P. 213–221.
118. Hellman, N. Ceruloplasmin metabolism and function / N. Hellman, J. D. Gitlin // Ann Rev Nutr. 2002;22:439–58. doi: 10.1146/annurev.nutr.22.012502.114457.
119. Horvathova, M. Molecular basis of hereditary iron homeostasis defects / M. Horvathova, P. Ponka, V. Divoky // Hematology. – 2010. – № 15 (2). – P. 96–111.
120. Jacobs, P. Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulphate in the treatment of anaemia / P. Jacobs // Hematology. – 2000. – № 5. – P. 77–83.
121. Jiang, J. Combined treatment with vitamin a and iron to prevent piglet anemia / J. Jiang, J. Jiang, H. Zhu, Y. Jiang // Journal of Swine Health and Production. – 2009. – № 17 (1). – P. 22–27.
122. Kegley, E. B. Iron methionine as a source of iron for the neonatal pig / E. B. Kegley, J. W. Spears, W. L. Flowers, W. D. Schoenherr // Nutrition Research. – 2002. – № 22 (10). – P. 1209–1217.
123. Kickler, T. S. Ret-Y a measure of reticulocyte size: A sensitive indicator of iron deficiency anemia / T. S. Kickler, M. J. Borowitz, R. E. Thompson et al. // Clinical and Laboratory Haematology. – 2004. – № 26 (6). – P. 423–427.
124. Kirchgessner, M. Verlauf der Fe-, Cu-, Zn-, Ni- und Mn-Konzentration in Sauenmilch während der ersten sechs Wochen / M. Kirchgessner // Arch. Tierernahrung. – 1982. – № 32. – P. 853–858.
125. Kleinbeck, S. N. Intensive indoor versus outdoor swine production systems: genotype and supplemental iron effects on blood hemoglobin and selected immune measures in young pigs / S. N. Kleinbeck, J. J. McGlone // J. ANIM SCI. – 1999. – № 77. – P. 2384–2390.
126. Knutson, M. D. Iron transport proteins: Gateways of cellular and systemic iron homeostasis / M. D. Knutson // Journal of Biological

- Chemistry. – 2017. – № 292 (31). – P. 12735–12743.
127. Knutson, M. D. Iron Transporters and Iron Homeostasis / M. D. Knutson // *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*. – 2016. – P. 215–226.
  128. Knutson, M. D. Iron-sensing proteins that regulate hepcidin and enteric iron absorption / M. D. Knutson // *Annual Review of Nutrition*. – 2010. – № 30. – P. 149–171.
  129. Krasuck Orlicki, L. Effect of various iron preparations in the rear piglets / L. Krasuck Orlicki // *Med. tvefer.* – 2008. – V. 64, № 8. – P. 1037–1042.
  130. Krasuck Orlicki, L. Влияние различных инъекцируемых или вводим перорально препаратов железа на профилактику анемии поросят и их продуктивность. (Польша) = Effect of various iron preparations in the rear piglets / L. Krasuck Orlicki // *Med. tvefer.* – 2008. – Vol.64, № 8. – P. 1037–1042. Рез. англ.-Bibliogr.: p.1042. Шифр 24693.
  131. Krause, A. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibit antimicrobial activity / A. Krause, S. Neitz, H. J. Magert // *FEBS Lett.* – 2000; 480 (2):147–50. doi: 10.1016/s0014–5793(00)01920–7.
  132. Kulnigg, S. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: The ferric carboxymaltose (Ferinject) randomized controlled trial / S. Kulnigg, S. Stoinov, V. Simanenkov // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1–11.
  133. Lipiński, P. Heme metabolism as an integral part of iron homeostasis [Metabolizm hemu jako integralny element homeostazy zelaza] / P. Lipiński, R. R. Starzyński, A. Styś et al. // *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej.* – 2014. – № 68. – С. 557–570.
  134. Lipiński, P. Benefits and risks of iron supplementation in anemic neonatal pigs / P. Lipiński, R. R. Starzyński, F. Canonne-Hergaux et al. // *American Journal of Pathology.* – 2010. – № 177 (3). – P. 1233–1243.
  135. Madej, E. Efficacy of ferrum specimens produced by Biowet Puławy

- on growth and anaemia prevention in piglets [Skuteczność preparatów żelazowych produkcji Biowet Puławy w oddziaływaniu na wzrost i zapobieganie niedokrwistości prosiąt] / E. Madej, M. Grzęda, T. Riha, A. Milczak // *Medycyna Weterynaryjna*. – 2005. – № 61(10). – P. 1094–1097.
136. Maes, D. Comparison of oral versus parenteral iron supplementation on the health and productivity of piglets / D. Maes, M. Steyaert, C. Vanderhaeghe et al. // *Veterinary Record*. – 2011. – 168(7). – P. 188.
137. Masaratana, P. Iron metabolism in hepcidin1 knockout mice in response to phenylhydrazine-induced hemolysis / P. Masaratana, G. O. Latunde-Dada, N. Patel et al. // *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. – 2012. – № 49 (2). – P. 85–91.
138. Murphy, K. A. Effects of weaning age and dosage of supplemented iron on the hemoglobin concentrations and growth rate of piglets / K. A. Murphy, R. M. Friendship, C. E. Dewey // *Journal of Swine Health and Production*. – 1997. – № 5 (4). – P. 135–138.
139. Naigamwalla, D. Z. Iron deficiency anemia / D. Z. Naigamwalla // *Can. Vet. J.* – 2012. – № 53. – P. 250–256.
140. Pantopoulos, K. Mechanisms of mammalian iron homeostasis / K. Pantopoulos, S. K. Porwal, A. Tartakoff, L. Devireddy // *Biochemistry*. – 2012. – № 51 (29). – P. 5705–5724.
141. Perry, T. W. Injectable iron for beef cattle / T. W. Perry, W. H. Smith, W. M. Beeson et al. // *J. anim. Sci.* – 1967. – № 26. – P. 106–109.
142. Philpott, C. C. The flux of iron through ferritin in erythrocyte development / C. C. Philpott // *Current Opinion in Hematology*. – 2018. – № 25 (3). – P. 183–188.
143. Pu, Y. Iron Supplementation Attenuates the Inflammatory Status of Anemic Piglets by Regulating Hepcidin / Y. Pu, B. Guo, D. Liu et al. // *Biological Trace Element Research*. – 2015. – № 167 (1). – P. 28–35.
144. Richardson, D. R. Role of iron in cell cycle progression and cellular proliferation : Book of Abstracts / D. R. Richardson. – *BioIron*; 2005. – P. 7.

145. Roetto, A. New insights into iron homeostasis through the study of non-HFE hereditary hemochromatosis. / A. Roetto, C. Camaschella // *Best Pract Res Clin Haematol.* – 2005;18:235–50. doi: 10.1016/j.beha.2004.09.004.
146. Silverstein, S. B. Parenteral iron therapy options / S. B. Silverstein, G. M. Rodgers // *Am J Hematol.* – 2004, May. – № 76 (1). – P. 74–8.
147. Sussman, H. H. Iron in cancer / H. H. Sussman // *Pathobiology.* – 1992. – 60:2–9. doi: 10.1159/000163690.
148. Svoboda, M. Effect of per os iron lactate supplement on development of haematological profile of piglets in the early postnatal period / M. Svoboda, J. Bouda, J. Drábek, J. Doubek // *Acta Veterinaria Brno.* – 2004. – № 73 (4). – P. 431–436.
149. Svoboda, M. Effect of Oral Administration of Fe<sup>2+</sup>-Fumarate on Erythrocyte Profile and Growth Rate of Suckling Piglets / M. Svoboda, J. Drábek // *Acta Veterinaria Brno.* – 2002. – № 71 (2). – P. 217–222.
150. Svoboda, M. Effect of oral administration of iron microemulsion on the erythrocyte profile of suckling piglets in comparison with parenteral application of iron dextran / M. Svoboda, J. Drábek // *Czech Journal of Animal Science.* – 2002. – № 47 (6). – P. 213–218.
151. Svoboda, M. Efficiency of Voluntary Consumption of Amino Acid-chelated Iron in Preventing Anaemia of Suckling Piglets / M. Svoboda, J. Drábek // *Acta Veterinaria Brno.* – 2003. – № 72 (4). – P. 499–507.
152. Svoboda, M. Effect of bovine lactoferrin on utilization of orally administered iron in suckling piglets / M. Svoboda, J. Drábek, R. Ficek // *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy.* – 2005. – № 49 (4). – P. 471–474.
153. Svoboda, M. Impairment of the peripheral lymphoid compartment in iron-deficient piglets / M. Svoboda, J. Drábek, J. Krejci et al. // *Journal of Veterinary Medicine Series B: Infectious Diseases and Veterinary Public Health.* – 2004. – № 51 (5). – P. 231–237.

154. Svoboda, M. Effect of a single oral administration of iron fumarate on haematological indices and antioxidant status in piglets / M. Svoboda, J. Drábek, J. Polášková, B. Synková // *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*. – 2006. – № 50 (4). – P. 543–548.
155. Svoboda, M. Reticulocyte indices in the diagnosis of iron deficiency in suckling piglets / M. Svoboda, R. Ficek, J. Drábek // *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*. – 2008. – № 52(1). – P. 125–130.
156. Svoboda, M. Efficiency of carbonyl iron in prevention of anaemia in piglets / M. Svoboda, R. Ficek, B. Synková, J. Drábek // *Acta Veterinaria Brno*. – 2007. – № 76 (2). – P. 179–185.
157. Svoboda, M. The absence of iron deficiency effect on the humoral immune response of piglets to tetanus toxoid / M. Svoboda, K. Nechvatalova, J. Krejci et al. // *Veterinarni Medicina*. – 2007. – № 52 (5). – P. 179–185.
158. Svoboda, M. Oral iron administration in suckling piglets – a review / M. Svoboda, K. Pišťková // *Acta Veterinaria Brno*. – 2018. – № 87(1). – P. 77–83.
159. Szabo, P. Iron deficiency in outdoor pig production / P. Szabo, G. Bilkei // *Journal Veterinary Medicine and Physiology, Pathology Clinical Medicine*. – 2002. – Sept., Vol. 49. – №7. – P. 390–391.
160. Toxicity of magnetite-dextran particles: morphological study / E. E. Okon, D. Pulikan, A. E. Pereverzev et al. // *Tsitologiya*. – 2000. – № 42(4). – P. 358–366.
161. Wan, D. Maternal dietary supplementation with ferrous N-carbamylglycinate chelate affects sow reproductive performance and iron status of neonatal piglets / D. Wan, Y. M. Zhang, X. Wu et al. // *Animal*. – 2017. – № 27. – P. 1–8.
162. Wills, E. D. Effects of iron overload on lipid peroxide formation and oxidative demethylation by the liver endoplasmic reticulum / E. D. Wills // *Biochem. Pharmacol.* – 1972. – № 21. – P. 239–247.



163. Wrighting, D. M., Andrews, N. C. Iron Homeostasis and Erythropoiesis / D. M. Wrighting, N. C. Andrews // Current Topics in Developmental Biology. – 2008. – № 82. – P. 141–167.
164. Yanatori, I. Iron export through the transporter ferroportin 1 is modulated by the iron chaperone PCBP2 / I. Yanatori, D. R. Richardson, K. Imada, F. Kishi // Journal of Biological Chemistry. – 2016. – № 291(33). – P. 17303–17318.
165. Zepperitz, H. Comparison of different methods of parenteral and combined oral and parenteral administration of iron to baby pigs [Vergleich verschiedener verfahren einer parenteralen sowie kombinierten oralen und parenteralen eisenverabreichung an saugferkel] / H. Zepperitz, R. Weidhase, H. Gürtler // Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Grosstiere – Nutztiere. – 2002. – № 30 (2). – P. 89–98.
166. Zhao, N. Iron Transport Machinery of Human Cells. Players and Their Interactions / N. Zhao, C. A. Enns // Current Topics in Membranes. – 2012. – № 69. – P. 67–93.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 540 506** <sup>(13)</sup> **C2**

(51) МПК

A61K 31/295 (2006.01)

A61K 31/355 (2006.01)

A61K 31/714 (2006.01)

A61K 33/04 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013121628/15, 07.05.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
07.05.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 07.05.2013

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2014 Бюл. № 32

(45) Опубликовано: 10.02.2015 Бюл. № 4

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2392944 C2, 27.06.2010. RU 2409347 C2, 20.01.2011. . Варнавский С.Н. Эффективность препаратов "Седимин-Fe+" и Седимин-Se+" для профилактики железодефицитной анемии поросят Актуал. вопр. соврем. науки / Моск. гос. акад. ветеринар. медицины и биотехнологии им. К. И. Скрябина. - Москва, 2011. - С. 33-38 . . US 4326523 A, 27.04.1982

Адрес для переписки:

355017, г. Ставрополь, пер. Зоотехнический, 12, СтГАУ, ОИС (патентный отдел)

(72) Автор(ы):

Оробец Владимир Александрович (RU),  
Серов Александр Владимирович (RU),  
Блинов Андрей Владимирович (RU),  
Момотова Екатерина Александровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Ставропольский государственный аграрный университет" (RU)

## (54) ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ АЛИМЕНТАРНОЙ АНЕМИИ У ПОРОСЯТ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области ветеринарии и предназначено для лечения и профилактики алиментарной анемии у поросят. Препарат включает железодекстрановый комплекс, селен в наноразмерном состоянии и нулевой валентности (Se<sup>0</sup>), витамин Е, витамин В<sub>12</sub> и воду при следующем соотношении компонентов в мас. %: железодекстрановый комплекс 0,0001-80,0,

селен (Se<sup>0</sup>) 0,0001-5,0, витамин Е 0,0001-20,0, витамин В<sub>12</sub> 0,0001-10,0, вода для инъекций - остальное. Использование заявленного способа обеспечивает восполнение дефицита железа у поросят, улучшение роста и развития животных, повышение общего иммунитета и быструю адаптацию к изменяющимся условиям окружающей среды. 4 табл., 4 пр., 4 ил.

RU 2 540 506 C 2

RU 2 540 506 C 2



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) RU (11) 2 623 071 (13) C1

(51) МПК

A61K 31/295 (2006.01)

A61K 31/4406 (2006.01)

A61K 31/714 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

## (12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21)(22) Заявка: 2016138634, 29.09.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
29.09.2016

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.09.2016

(45) Опубликовано: 21.06.2017 Бюл. № 18

Адрес для переписки:

355017, г. Ставрополь, пер. Зоотехнический, 12,  
СтГАУ, ОИС, патентный отдел

(72) Автор(ы):

Оробец Владимир Александрович (RU),  
Серов Александр Владимирович (RU),  
Соколова Екатерина Александровна (RU),  
Блинов Андрей Владимирович (RU),  
Севостьянова Ольга Игоревна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования "Ставропольский  
государственный аграрный университет"  
(RU)(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: САЗОНОВ А. и др. Влияние  
витаминов группы В на биодоступность  
железа// Свиноводство, 2013, N3, 62-64. RU  
2008126728 А, 10.01.2010. JP 56131346 А,  
14.10.1981.

(54) Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат для сельскохозяйственных животных

## (57) Формула изобретения

Лечебно-профилактический хелатный железосодержащий препарат для  
сельскохозяйственных животных, включающий глюконат железа, отличающийся тем,  
что глюконат железа взят в III валентности и дополнительно содержит витамины В<sub>12</sub>,  
В<sub>3</sub> и воду при следующем соотношении компонентов, мас. %:

глюконат железа(III)	20,0-80,0
витамин В <sub>12</sub>	1,5-5,0
витамин В <sub>3</sub>	1,5-10,0
вода для инъекций	остальное

RU 2 623 071 C 1

RU 2 623 071 C 1

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по научной и  
инновационной работе

  
В.Ю. Мерзлов  
г.



УТВЕРЖДАЮ  
Директор  
ЗАО «Артезианское», к. с-х наук,  
заслуженный работник с/х РФ

  
И.П. Сердюков  
« 21 » июля 2018 г.



### АКТ ВНЕДРЕНИЯ результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технических работ в высших учебных заведениях

Заказчик ЗАО «Артезианское»  
(наименование организации)

Генеральный директор ЗАО «Артезианское», к. с-х наук Сердюков И.П.  
(Ф.И.О. представителя организации)

Настоящим актом подтверждается, что результаты научно-исследовательской работы по определению эффективности новых железосодержащих комплексов, предназначенных для профилактики алиментарной анемии поросят

(наименование темы)

Выполненной Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный аграрный университет

(наименование ВУЗа)

Внедрены в ЗАО «Артезианское» Новоселицкого района Ставропольского края

(наименование предприятия, где осуществлялось внедрение)

1. Вид внедренных результатов: новые железосодержащие комплексы

(эксплуатация изделий, работы, технологии, производство изделий, работы, технологии, функционирование системы)

2. Характеристика масштаба внедрения: партия новых железосодержащих комплексов при проведении ветеринарных профилактических мероприятий в борьбе с развитием алиментарной анемии поросят.

(уникальное, единичное, партия, массовое, серийное)

3. Форма внедрения: Опытная партия железосодержащих комплексов.

4. Новизна результатов научно-исследовательских работ: получены качественно новые результаты по эффективности применения новых железосодержащих комплексов при проведении ветеринарных профилактических мероприятий у поросят.

5. Внедрены: в технологию проведения ветеринарно-профилактических мероприятий на поросятах в ЗАО «Артезианское» Новоселицкого района Ставропольского края.

6. Экономический эффект: 36,2 рублей на 1 рубль затрат в один технологический цикл в расчете на 1 животное.

7. Социально-экономический и научно-технический эффект: новые железосодержащие комплексы являются безопасными, низкотоксичными, удобными в применении и дозировании. Применение разработанных

комплексов повышает эффективность производства получаемой продукции, и уменьшают частоту возникновения алиментарной анемии у поросят.

Сдал:

Принял:

От ВУЗа:

От предприятия:

ФГБОУ ВО Ставропольский  
государственный аграрный университет  
Ставропольский край, г. Ставрополь,  
пер. Зоотехнический 12

ЗАО «Артезианское»  
Ставропольский край,  
Новоселицкий район

Руководитель Научно-Инновационного  
Учебного Центра

Зам. ген. директора, д. с-х наук, профессор

*Иванов* Д.И. Иванов  
"20" *марта* 2018г.

*Семенов* В.В. Семенов  
"20" *марта* 2018г.  
МП

Руководитель НИР  
*Оробец* В.А. Оробец  
"20" *марта* 2018г.

Исполнитель НИР  
*Соколова* Е.А. Соколова  
"20" *марта* 2018г.



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной и  
воспитательной работе  
ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ,  
кандидат технических наук, профессор



И.В. Атанов

2018 г.

М.П.

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

**результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и  
технических работ в высших учебных заведениях**

Наименование материалов, предложенных к внедрению: материалы кандидатской диссертации Соколовой Екатерины Александровны на тему: «Клинико-терапевтическая оценка эффективности новых железосодержащих препаратов для профилактики алиментарной анемии поросят».

Кем предложено: аспирантом кафедры терапии и фармакологии Соколовой Екатериной Александровной.

Где внедрено: в учебный процесс кафедры терапии и фармакологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет».

Результаты применения: в ходе учебного процесса с предоставленными научно-исследовательскими данными автора ознакомлены 100 студентов очной и заочной формы обучения (лекции и лабораторно-практические занятия).

Эффективность внедрения: углубление знаний по методам профилактики и лечения алиментарной анемии сельскохозяйственных животных.

Протокол № 25 от «22» мая 2018 г.

Ответственный за внедрение:

Заведующий кафедрой  
терапии и фармакологии  
ФГБОУ ВО «Ставропольский  
государственный аграрный университет»,  
доктор ветеринарных наук, профессор



В.А. Оробец