

Метод протолитометрии дает результаты, пригодные для количественных измерений в узком диапазоне концентраций аскорбиновой кислоты, что значительно сужает возможность его использования для этих целей.

Рефрактометрический метод, отличающийся простотой и быстротой выполнения, но более низкой точностью, может быть использован для предварительного полуколичественного экспресс анализа.

**Conclusion.** Of the titrimetric methods, the most accurate method for determining ascorbic acid is the iodometric method, which gives the smallest deviations from the actual results. Of the instrumental methods for quantitative measurements of ascorbic acid, the coulometric titration method can be used, the determination error of which lies in the range of admissible statistical reliability ( $p < 0.05$ ). The protolithometry method gives results suitable for quantitative measurements in a narrow range of ascorbic acid concentrations, which significantly narrows the possibility of its use for these purposes. The refractometric method, which is simple and quick to perform, but with a lower accuracy, can be used for preliminary semi-quantitative express analysis.

**Список литературы.** 1. Холод, В. М. Клиническая биохимия : учебное пособие для студентов вузов по специальности «Ветеринарная медицина». Ч. 1 / В. М. Холод, А. П. Курдеко. – Витебск : УО ВГАВМ, 2005. – 188 с. 2. Холод, В. М. Справочник по ветеринарной биохимии / В. М. Холод, Г. Ф. Ермалаев. – Минск : Ураджай, 1988. – 168 с. 3. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Т. 3 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. Г.В. Годовальникова. – Минск : Минский государственный ПТК полиграфии, 2006. – С. 656. 4. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Т. 3 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. Г.В. Годовальникова. – Минск : Минский государственный ПТК полиграфии, 2006 – С. 656. 5. Руководство по инструментальным методам исследования при работе и экспертизе качества лекарственных препаратов / под ред. С. Н. Быковского [и др.]. – М. Изд-во Перо, 2014. – С.656.:ил.

**References:** 1. Holod V.M. Klinicheskaya biohimiya: uchebnoe posobie dlya studentov vuzov po special'nosti "Veteri-narnaya medicina". CH. 1 / V. M. Holod, A. P. Kurdeko. – Vitebsk: UO VGAVM, 2005. –S.188. 2. Holod V. M. Spravochnik po veterinnoy biohimii / V. M. Holod, G. F. Ermalaev. – Minsk: Uradzhaj, 1988. – S. 168. 3. Gosudarstvennaya farmakopeya Respubliki Belarus' 3 t. Obshchie metody kontrolya kachestva lekarstvennyh sredstv / Centr ekspertiz i ispytaniy v zdravoohranenii; Pod obshch. red. G.V. Godoval'nikova. – Minsk: Minskij gosudarstvennyj PTK poligrafii, 2006 – S. 656. 4. Gosudarstvennaya farmakopeya Res-publiki Belarus' 3 t. Obshchie metody kontrolya kachestva lekarstvennyh sredstv / Centr ekspertiz i ispytaniy v zdravoohranenii; Pod obshch. red. G.V. Godoval'nikova. – Minsk: Minskij gosudarstvennyj PTK poligrafii, 2006 – S. 656. 5. Rukovodstvo po instrumental'nym metodam issledovaniya pri rabote i ekspertize kachestva lekarstvennyh preparatov / Pod red. Bykovskogo S.N., prof., d.h.n. Vasilenko I.A., k.m.n. Harchenko M.I., k.farm.n. Belova A.B., k.farm.n. SHohina I.E., k.p.n. Dorinoy E.A. – M. Izd-vo Pe-ro, 2014. – S.656.:il.

Поступила в редакцию 25.05.2021.

DOI 10.52368/2078-0109-2021-57-3-122-126

УДК 631.528.1:577.182.22:636.028

#### ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА «МАРБОТРИМ»

Шабанов Д.И. ORCID iD 0000-0002-1574-1317, Корчагина А.А. ORCID iD 0000-0002-8561-417X, Востроилова Г.А. ORCID iD 0000-0002-2960-038X, Богданова М.С. ORCID iD 0000-0001-7216-6737

ФГБНУ «Всероссийский научный исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», г. Воронеж, Российская Федерация

*Исследованы мутагенные свойства нового комбинированного антибактериального препарата «Марботрим» с помощью микроядерного теста полихроматофильных эритроцитов и методом учета хромосомных аберраций в клетках костного мозга мышей. Частота встречаемости клеток с хромосомными аберрациями и полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в исследуемых группах не имела статистически значимых отличий по сравнению со значениями группы негативного контроля. Представленные данные могут являться свидетельством отсутствия влияния марботрима на генетическую стабильность клеток животных. **Ключевые слова:** марботрим, комбинированные препараты, мыши, микроядра, хромосомные аберрации, оценка мутагенности*

#### STUDY OF THE MUTAGENIC ACTIVITY OF A COMPLEX ANTIBACTERIAL DRUG "MARBOTRIM"

Shabanov D.I., Korchagina A.A., Vostroilova G.A., Bogdanova M.S.

FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Voronezh, Russian Federation

*The mutagenic properties of a new combined antibacterial drug "Marbotrim" were investigated by a micronucleus test of polychromatophilic erythrocytes and by accounting technique for chromosomal aberrations in mouse bone marrow cells. The frequency of occurrence of cells with chromosomal aberrations and polychromatophilic erythrocytes with micronuclei in the study groups did not have statistically significant differences compared to the values of the negative control group. The presented data can be evidence of the absence of the effect of Marbotrim on the genetic stability of animal cells. **Keywords:** Marbotrim, combined drugs, mice, micronuclei, chromosomal aberrations, mutagenicity assessment.*

**Введение.** Одним из направлений разработки современных ветеринарных лекарственных препаратов является создание новых комбинированных антибактериальных средств, направленных на повышение эффективности терапии различных заболеваний бактериальной этиологии в связи со снижением чувствительности бактерий к регулярно используемым антибактериальным препаратам [1]. Новые комбинации лекарственных средств должны быть исследованы на возможное проявление генотоксических свойств [2].

В связи с этим, **целью** данного исследования было определение потенциального мутагенного действия комбинированного антибактериального лекарственного состава марботрим, содержащего фторхинолоновый антибиотик третьего поколения и синтетическое производное триметоксибензилпиримидина, которое обладает антибактериальным и антипротозойным действием.

**Материалы и методы исследований.** Эксперименты проводились на белых беспородных мышах (n=60) в отделе экспериментальной фармакологии ФГБНУ «ВНИВИПФиТ» согласно руководству по доклиническим испытаниям препаратов [2]. Подопытные животные содержались в стандартных условиях вивария (температура воздуха +18-23°C, относительная влажность 45-60%). Доступ к воде и корму был свободным. Манипуляции с животными в рамках эксперимента проводили в соответствии с положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986, подтверждена в 2006 г.). Нами были выделены следующие экспериментальные группы животных. Мышам из группы негативного контроля (группа I) подкожно вводили стерильный раствор 0,9% NaCl в объеме 0,2 мл. Животным группы II подкожно однократно делали инъекцию марботрима в терапевтической дозе (8 мг/кг массы) в объеме 0,2 мл. Мышам из группы III подкожно однократно вводили марботрим в дозе, равной 1/10 от LD50 (499,41 мг/кг массы) в объеме 0,2 мл. IV группе животных подкожно инъецировали марботрим в течение 4 суток с интервалом 24 ч в терапевтической дозе (8 мг/кг массы) в объеме 0,2 мл. Мыши из группы позитивного контроля (группа V) получали внутривентриально циклофосфамид («Эндоксан», Baxter, Германия) в дозе 20,0 мг/кг массы тела в объеме 0,2 мл [3].

В качестве одного из рекомендуемых методов оценки цитогенетической стабильности выделяют исследование уровня хромосомных aberrаций в костном мозге животных. Для этого за 2,5 ч до эвтаназии животным делали внутривентриальную инъекцию 0,025% колхицина (ПанЭко, Россия). После этого из бедренных костей буферным раствором Хенкса (pH 7,4) вымывали клетки костного мозга, которые затем инкубировали в гипотоническом растворе KCl и фиксировали с помощью смеси метанол : уксусная кислота – 3:1 с дальнейшим окрашиванием по Романовскому-Гимзе. Подсчитывали количество клеток с хромосомными aberrациями в 100 метафазных пластинках на каждое животное [2, 4]. Исследовали образцы при увеличении  $\times 1000$  с помощью микроскопа Биоскоп-1, (Россия). Учитывали одиночные и парные фрагменты, обмены и ахроматические пробелы (гепы), а также клетки с множественными патологиями [2]. Проводили исследование 6 животных из каждой группы.

Другим эффективным методом изучения генотоксичности химических соединений является метод изучения частоты встречаемости полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ) с микроядрами в костном мозге мышей (микроядерный тест) [5]. Полученные клетки костного мозга добавляли к 1% раствору альбумина в буферном растворе Хенкса (pH 7,4) [6] и изготавливали препараты путем фиксации клеток метанолом и окрашивания по Романовскому-Гимзе [5]. Исследовали частоту ПХЭ, содержащих микроядра на 1000 ПХЭ, всего изучали 2000 ПХЭ на животное. Также учитывали долю ПХЭ на 500 нормохромных эритроцитов (НЭ) и ПХЭ [2]. Проводили исследование 6 животных из каждой группы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы STADIA 8.0, использовали непараметрический критерий Ван дер Вардена. Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты исследований.** В результате исследования нами была определена частота хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей исследуемых групп. Доля клеток с хромосомными патологиями в метафазных пластинках в группах II, III и IV не отличалась от этого показателя в группе негативного контроля (1,7 $\pm$ 0,70%) и составила 1,7 $\pm$ 0,61; 2,8 $\pm$ 0,34 и 3,0 $\pm$ 0,28% соответственно (таблица 1). Представленные значения были статистически значимо ниже доли клеток с хромосомными aberrациями у животных группы позитивного контроля (группа V), которая составила 8,3 $\pm$ 0,73%. В данной группе наблюдалось повышение частоты одинарных фрагментов (3,7 $\pm$ 0,92%), а также хромосомных и хроматидных обменов (4,8 $\pm$ 0,82%).

**Таблица 1 - Хромосомные aberrации в клетках костного мозга мышей**

Группа	Количество клеток, шт	Доля патологий на 100 исследованных клеток					Общая доля клеток с патологиями (M±m%)
		Гелы, %	Одиночные фрагменты, %	Парные фрагменты, %	Обмены, %	МП, %	
I	600	0,8±0,44	0,5±0,25	0	0,3±0,23	0	1,7±0,70
II	600	0,3±0,23	0,7±0,36	0,7±0,73	1,5±0,84	0	1,7±0,61
III	600	1,2±0,52	0,8±0,52	0,2±0,18	2,4±0,76	0	2,8±0,34
IV	600	1,5±0,37	0,3±0,23	0,5±0,37	0,5±0,25	0	3,0±0,28
V	600	1,3±0,54	3,7±0,92*	1,2±0,72	4,8±0,82*	0,8±0,34	8,3±0,73*

Примечания: МП – множественные патологии (более 5 на клетку); \* - статистически значимое отличие от негативного контроля при  $p \leq 0,05$ ; M±m% - среднее арифметическое ± стандартная ошибка.

Также нами была оценена частота ПХЭ с микроядрами в костном мозге животных (таблица 2). Частота ПХЭ с микроядрами при однократном введении марботрима в терапевтической дозе (группа II) составляла 0,2±0,09% и статистически значимо не отличалась от показателя группы I, равного 0,3±0,13%. Введение терапевтической дозы марботрима четырехкратно с интервалом в 24 ч также не индуцировало значимого увеличения ПХЭ с микроядрами, доля которых составила 0,3±0,09%. Увеличение доли ПХЭ с микроядрами относительно показателей группы негативного контроля наблюдалось только при введении животным циклофосфида в дозе 20,0 мг/кг массы тела.

**Таблица 2 - Частота полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в костном мозге мышей**

Группа	Количество ПХЭ с микроядрами на 1000 ПХЭ, %	Доля ПХЭ от (НЭ+ПХЭ), %
I	0,3±0,13	49,0±0,43
II	0,2±0,09	48,7±0,52
III	0,4±0,07	43,5±0,87*
IV	0,3±0,09	44,7±3,10
V	0,7±0,14*	42,6±2,23*

Примечания: \* - статистически значимое отличие от негативного контроля при  $p \leq 0,05$ ; M±m% - среднее арифметическое ± стандартная ошибка.

В результате проведенных исследований не выявлено мутагенных свойств у комбинированного лекарственного препарата «Марботрим», как с помощью метода оценки частоты хромосомных aberrаций, так и с помощью микроядерного теста *in vivo*. Представленные данные согласуются с информацией об отсутствии влияния на генетическую стабильность животных веществ из групп фторхинолоновых антибиотиков в дозах до 2000 мг/кг массы тела, выявляемых в микроядерном тесте и при оценке внепланового синтеза ДНК в гепатоцитах лабораторных животных [7]. Однако в некоторых исследованиях в тесте Эймса наблюдалось генотоксическое действие одобренных к клиническому использованию препаратов из группы фторхинолоновых антибиотиков. Считается, что данные эффекты могут наблюдаться в связи со специфическим проявлением антибактериальных свойств лекарственного средства, и такие соединения не обладают генотоксическим действием по отношению к клеткам человека и животных [8]. Другое соединение из испытываемого нами состава – синтетическое производное триметоксбензилпиримидина также не проявляло генотоксических свойств *in vitro* и *in vivo* в широком диапазоне концентраций [9]. Комбинированный препарат «Марботрим» не оказывал негативного действия на цитогенетическую стабильность клеток костного мозга мышей.

Кроме того, нами был проведен анализ доли ПХЭ относительно НЭ костного мозга. Обнаружено статистически значимое снижение доли ПХЭ на 10,9 и 12,6% в группах III и V соответственно относительно доли ПХЭ в группе I, которая составила 49,0±0,43% (таблица 2). Представленные данные могут являться свидетельством токсического эффекта, оказываемого марботримом при однократном применении в дозе 499,41 мг/кг массы тела на пролиферирующие клетки костного мозга [10]. Однако поскольку установленная доза является 1/10 от LD<sub>50</sub> и более чем в 62 раза превосходит рекомендуемую суточную терапевтическую дозу, подобные эффекты, возможно, могут быть обусловлены острой токсичностью препарата при введении его в высоких дозах. Кроме того, однократная терапевтическая доза марботрима (8 мг/кг массы тела), а также его четырехкратное применение с интервалом в 24 ч

не приводили к снижению содержания ПХЭ в костном мозге. Поэтому, исследуемый состав не оказывал токсического действия при соблюдении рекомендуемых терапевтических доз.

**Заключение.** Таким образом, нами впервые были исследованы мутагенные свойства нового комбинированного антибактериального препарата «Марботрим», содержащего фторхинолоновый антибиотик третьего поколения и синтетическое производное триметоксибензилпиримидина. Была проведена оценка его влияния на цитогенетическую стабильность с помощью микроядерного теста полихроматофильных эритроцитов и методом учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга белых беспородных мышей. Было изучено влияние высокой дозы лекарственного состава, равной 1/10 от ЛД50 (499,41 мг/кг массы тела животного), и терапевтической дозы препарата (8 мг/кг массы тела животного) при однократном подкожном введении, а также при введении терапевтической дозы в течение 4 суток с интервалом между инъекциями 24 ч. В результате экспериментов частота встречаемости клеток с хромосомными aberrациями в исследуемых группах не имела статистически значимых отличий по сравнению со значениями данных показателей у животных группы негативного контроля. Также исследуемые дозы не приводили к изменению частоты встречаемости полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в костном мозге мышей. Вместе с тем, нами обнаружено снижение доли полихроматофильных эритроцитов на 10,9% у животных, получивших марботрим в дозе 499,41 мг/кг массы тела. При этом введение рекомендуемых терапевтических доз однократно и при курсовом введении не приводили к статистически значимому снижению доли полихроматофильных эритроцитарных клеток костного мозга животных. В результате проведенного исследования нами были сделаны следующие выводы. Представленные данные могут являться свидетельством отсутствия влияния препарата «Марботрим» на генетическую стабильность клеток животных. Использование марботрима в терапевтических дозах не вызывало токсического действия на пролиферирующие клетки костного мозга животных. Поэтому результаты полученных нами исследований могут служить дополнительным свидетельством безопасности препарата «Марботрим».

**Conclusion.** Thus, we were the first to investigate the mutagenic properties of a new combined antibacterial drug Marbotrim containing a third-generation fluoroquinolone antibiotic and a synthetic derivative of trimethoxybenzylpyrimidine. We assessed its effect on cytogenetic stability using the micronucleus test of polychromatophilic erythrocytes and the method of accounting for chromosomal aberrations in the bone marrow cells of white outbred mice. We studied the effect of a high dose of the drug composition, equal to 1/10 of the LD50 (499.41 mg/kg of animal body weight), and a therapeutic dose of the drug (8 mg/kg of animal body weight) with a single subcutaneous injection, as well as with the introduction of a therapeutic dose within 4 days with an interval between injections of 24 hours. As a result of the experiments, the frequency of cells with chromosomal aberrations in the studied groups did not have statistically significant differences in comparison with the values of these indicators in animals of the negative control group. Also the studied doses did not lead to the frequency of occurrence of polychromatophilic erythrocytes with micronuclei in the bone marrow of mice. At the same time, we found a decrease in the proportion of polychromatophilic erythrocytes by 10.9% in animals that received Marbotrim at a dose of 499.41 mg/kg of body weight. At the same time, the introduction of the recommended therapeutic doses once and in course of administration did not lead to a statistically significant decrease in the proportion of polychromatophilic erythrocyte cells of the animal bone marrow. As a result of our research, we made the following conclusions. The presented data may indicate the absence of the effect of the drug Marbotrim on the genetic stability of animal cells. The use of Marbotrim in therapeutic doses does not cause a toxic effect on the proliferating bone marrow cells of animals. Therefore, the results of our studies can serve as additional evidence of the safety of the Marbotrim.

**Список литературы.** 1. Tyers, M. Drug combinations: a strategy to extend the life of antibiotics in the 21st century / M. Tyers, G.D. Wright // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2019. – Vol. 17(3). – P. 141–155. DOI 10.1038/s41579-018-0141-x. 2. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов. – Ч. 1. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с. 3. Mutagenic, teratogenic and pharmacokinetic properties of cyclophosphamide and some of its deuterated derivatives / H. Nau [et al] // *Mutation Research.* – 1982. – Vol. 95. – P. 105–118. DOI: 10.1016/0027-5107(82)90250-0. 4. Mammalian in vivo cytogenetic assays Analysis of chromosome aberrations in bone marrow cells / R. J. Preston [et al] // *Mutation Research.* – 1987. – Vol. 189. – P. 157–165. DOI: 10.1016/0165-1218(87)90021-8. 5. Hayashi, M. The micronucleus test—most widely used in vivo genotoxicity test / M. Hayashi // *Genes and Environ.* – 1916. – Vol. 38. – P. 18. DOI: 10.1186/s41021-016-0044-x. 6. Agarwal, D. K. An improved chemical substitute for fetal calf serum for the micronucleus test / D. K. Agarwal, L. K. Chauhan // *Biotech. Histochem.* – 1993. – Vol. 68 (4). – P. 187–188. DOI: 10.3109/10520299309104695. 7. Food Safety Commission (Japan) (2007). – Food Safety Commission Decision of August, 2007: Risk Assessment Report on Marbofloxacin [Electronic resource] – Access mode: [www.fsc.go.jp/evaluationreports/vetmedicine/marbofloxacin\\_120213](http://www.fsc.go.jp/evaluationreports/vetmedicine/marbofloxacin_120213) (accessed on March 2021). 8. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (1994) – The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Decision of March 1994: Marbofloxacin [Electronic resource] – Access mode: [www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/marbofloxacin-summary-report-2-committee-veterinary-medicinal-products\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/marbofloxacin-summary-report-2-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf) (accessed on March 2021). 9. The genotoxicity of diaveridine and trimethoprim / T. Ono [et al] // *Environ Toxicol Pharmacol.* – 1997. – Vol. 3(4). – P. 297–306. DOI: 10.1016/s1382-6689(97)00026-4. 10. The micronucleus test

and erythropoiesis. Effects of erythropoietin and a mutagen on the ratio of polychromatic to normochromatic erythrocytes (P/N ratio) / Y. Suzuki [et al] // *Mutagenesis*. – 1989. Vol. 4(6). – P. 420–424. DOI: 10.1093/mutage/4.6.420.

**References.** 1. Tyers M. Drug combinations: a strategy to extend the life of antibiotics in the 21st century /M. Tyers, G.D.Wright // *Nat. Rev. Microbiol.* 2019. V. 17(3). P. 141-155. DOI 10.1038/s41579-018-0141-x. 2. Mironov A.N. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya/Pod red. A. N. Mironova.* M.: Grif i K, 2012. 944 p. 3. Nau H. Mutagenic, teratogenic and pharmacokinetic properties of cyclophosphamide and some of its deuterated derivatives / H. Nau, H. Spielmann, C. L. T. Morther, K. Winckler, L. Riedel, G. Obe // *Mutation Research.* 1982. V. 95. P. 105-118. DOI: 10.1016/0027-5107(82)90250-0. 4. Preston R.J. Mammalian in vivo cytogenetic assays Analysis of chromosome aberrations in bone marrow cells / R.J. Preston, B.J. Dean, S. Galloway, H. Holden, A.F. McFee, M. Shelby // *Mutation Research.* 1987. V.189. P. 157-165. DOI: 10.1016/0165-1218(87)90021-8. 5. Hayashi, M. The micronucleus test—most widely used in vivo genotoxicity test. / M. Hayashi // *Genes and Environ.* 1916. V.38. P. 18. DOI: 10.1186/s41021-016-0044-x. 6. Agarwal D.K. An improved chemical substitute for fetal calf serum for the micronucleus test / D.K. Agarwal, L.K. Chauhan // *Biotech. Histochem.* 1993. V.68 (4). P. 187-188. DOI: 10.3109/10520299309104695. 7. Food Safety Commission (Japan) (2007). – Food Safety Commission Decision of August, 2007: Risk Assessment Report on Marbofloxacin [Electronic resource] – Access mode: [www.fsc.go.jp/evaluationreports/vetmedicine/marbofloxacin\\_120213](http://www.fsc.go.jp/evaluationreports/vetmedicine/marbofloxacin_120213) (accessed on March 2021). 8. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (1994) – The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Decision of March 1994: Marbofloxacin [Electronic resource] – Access mode: [www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/marbofloxacin-summary-report-2-committee-veterinary-medicinal-products\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/marbofloxacin-summary-report-2-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf) (accessed on March 2021). 9. Ono T. The genotoxicity of diaveridine and trimethoprim / T. Ono, T. Sekiya, Y. Takahashi, Y. F. Sasaki, F. Izumiyama, E. Nishidate, T. Ohta // *Environ Toxicol Pharmacol.* 1997. V. 3(4). P. 297-306. DOI: 10.1016/s1382-6689(97)00026-4. 10. Suzuki Y. The micronucleus test and erythropoiesis. Effects of erythropoietin and a mutagen on the ratio of polychromatic to normochromatic erythrocytes (P/N ratio) / Y. Suzuki, Y. Nagae, J. Li, H. Sakaba, K. Mozawa, A. Takahashi, H. Shimizu // *Mutagenesis.* 1989. V. 4(6). P. 420-424. DOI: 10.1093/mutage/4.6.420.

Поступила в редакцию 05.08.2021.

DOI 10.52368/2078-0109-2021-57-3-126-130  
УДК 619:[612.1:577.122:578.245]:636.2

#### **ВЛИЯНИЕ АМИНОСЕЛЕФЕРОНА-Б НА ПОКАЗАТЕЛИ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СОСТАВА КРОВИ И БЕЛКОВОГО ОБМЕНА У КОРОВ, НАХОДЯЩИХСЯ В УСЛОВИЯХ ТЕХНОГЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОКРУЖАЮЩУЮ СРЕДУ**

**Шапошников И.Т. ORCID iD 0000-0003-0190-9083, Коцарев В.Н. ORCID iD 0000-0002-9114-7176, Чусова Г.Г. ORCID iD 0000-0003-1494-8807**

ФГНБУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», г. Воронеж, Российская Федерация

*Изучено влияние аминокселеферона-Б на морфологические показатели крови и белковый обмен коров, находящихся в зоне факельных выбросов химическим заводом по производству минеральных удобрений. Установлено, что после применения препарата у животных происходило повышение содержания в крови эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, моноцитов, лимфоцитов, общего белка,  $\gamma$ -глобулинов и снижение нейтрофилов, эозинофилов,  $\beta$ -глобулинов, что способствовало оптимизации показателей морфологического состава крови и белкового обмена. **Ключевые слова:** коровы, аминокселеферон-Б, морфологические показатели крови, белковый обмен.*

#### **EFFECT OF AMINOSELEFERON-B ON MORPHOLOGICAL INDICATORS OF BLOOD COMPOSITION AND PROTEIN METABOLISM IN COWS UNDER TECHNOGENIC ENVIRONMENTAL IMPACT**

**Shaposhnikov I.T., Kotsarev V.N., Chusova G.G.**

FSBSI "All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy", Voronezh, Russian Federation

*The effect of aminoseleferon-B on the morphological blood indicators and protein metabolism of cows located in the zone of flare emissions from a chemical plant for the production of mineral fertilizers was studied. It was found that after the application of the drug to animals, there was a blood content increase of erythrocytes, hemoglobin, leukocytes, monocytes, lymphocytes, total protein,  $\gamma$ -globulins, and a decrease in neutrophils, eosinophils,  $\beta$ -globulins that contributed to the optimization of indicators of the morphological blood composition and protein metabolism. **Keywords:** cows, aminoseleferon-B, morphological blood indicators, protein metabolism.*

**Введение.** Техногенное загрязнение территорий, примыкающих к промышленным предприятиям с вредными выбросами в окружающую среду, накладывает отпечаток на все объекты, находящиеся в этой зоне. В хозяйствах, расположенных в таких зонах, содержание токсических веществ в растительных кормах и воде часто превышает их предельно допустимые концентрации, что приводит к нарушению механизмов, обеспечивающих саморегуляцию организма животных [1, 2]. Изменение об-