**Заключение.** Препарат суспензия «Фасцид» при однократной максимальной дозе при внутреннем применении не вызывает гибели белых мышей при наблюдении в течение 14 суток.

Лекарственное средство суспензия «Фасцид», при ежедневном скармливании мышам в течение 14 дней в пяти и десятикратных терапевтических дозах, не вызвал гибели подопытных животных.

Таким образом, по классификации ГОСТ 12.1.007-76 препарат суспензия «Фасцид», относится к IV классу опасности – вещества малоопасные ($ЛД_{50}$ свыше 5000 мг/кг).

***Литература.*** *1. Антонов, Б. А., Федотова, В. И., Сухая, Н. А. Лабораторные исследования в ветеринарии: химикотоксикологические методы/М: Агропромиздат, 1989. – 320 с. 2. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману /под общ. ред. А. Г. Гилмана; пер. с англ. – М.: Практика, 2006. – 1648 с. 3. Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии. Минск, 2007 г. 4. Пламб, Дональд К. Фармакологические препараты в ветеринарной медицине / Дональд К. Пламб; пер. с англ. – М.: Аквариум ЛТД, 2002. – 856 с. 5. Толкач, Н. Г. Ветеринарная фармакология: учебное пособие/ Н. Г. Толкач [и др.]; под. Ред. А. И. Ятусевича. – Минск: ИВЦ Минфина, 2008. – 686 с. 6. Толкач, Н. Г. Ветеринарная токсикология: уч. пособие / Толкач Н. Г., Петров В. В., Кучинский М. П.; под. Ред. Н. Г. Толкача. – Минск: ИВЦ Минфина, 2014. – 470 с. 7. Якубовский, М. В., Степанцова, Е. А., Кирпанева, Е. А. Современные препараты для лечения и профилактики паразитарных болезней крупного рогатого скота. Рекомендации. /Минск Бел НИИЭВ им. Вышелесского. - Минск; 2004 -36 с. 8. Veterinary pharmacology and therapeutics - 8 th ed./ edited by H. Richard Adams. Iowa State Universiti Hress. 2001.*

УДК 619:616.155.194

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖЕЛЕЗА ИЗ ПРОТЕИНАТА И МИНЕРАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ ИХ ВНУТРЕННЕМ ПРИМЕНЕНИИ

**Трошин А.Н.,Антипов В.А., Кузьминова Е.В., Семененко М.П.**
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт», г. Краснодар, Россия

**Введение.** Дисбаланс обмена микроэлемента железа возникает при его недостатке или реже избытке [7].Гипоферриемию при соответствующих ей патологиях корректируют лекарственными средствами или кормовыми добавками,содержащими железо [10].

Разработка и внедрение новых лекарственных средств, содержащих железо, сопровождается расширением ассортимента их лекарственных форм. В то же время сведений о разработке новых субстанций ферропрепаратов за последние годы практически не было. Для инъекций применяют железодекстраны, а внутрь в основном неорганические соли, реже – минеральные кормовые добавки [5]. Часто встречающиеся в ветеринарной практике нарушения дозирования препаратов железа, либо явления терапевтической неэквивалентности, приводят к развитию патологий печени [9], затратам, связанным с коррекцией патологий обмена веществ [3], потерям от выбраковки продукции при её ветеринарно-санитарной экспертизе [6].

Рассматривая номенклатуру ферропрепаратов, мы соотнесли химические и фармакологические свойства и установили, что при алиментарной анемии в элементарной форме железо практически не применяется и неэффективно (за исключением появившихся в последнее время нанопрепаратов), соли – как правило диссоциируют, вызывая расстройства пищеварения. У органических форм с ростом растворимости также растет число побочных эффектов. Возникает дилемма выбора формы и лиганда для железа, обеспечивающих безвредность для организма и должный уровень энтеральной абсорбции.Фармацевтический анализ номенклатуры

РЕПОЗИТОРИЙ УО ВГАВМ

феропрепаратов с точки зрения их химических свойств позволил выявить, что наименьшее распространение имеют железо-протеиновые комплексы [2, 8].

Цель и задачи исследования. В современной литературе имеется информация о влиянии энтеральных ферропрепаратов на отдельные органы и ткани [1, 4], вместе с тем эта работа нуждается в продолжении и развитии [11], уточнения распределения и остаточных количеств для железа в различных химических формах, в частности минеральных и менее изученных – металлопротеиновых комплексах.

**Материалы и методы.** Использовали препараты ферро-квин и бажедин. Первый является соединением железа с белком животного происхождения, с содержанием железа 10%, второй – минеральной формой железа – бентонитом, с содержанием железа 5%. Препараты применяли внутрь из расчёта 50 мг трехвалентного железа на килограмм массы.

Содержание железа определяли в плазме крови, печени, почках, бедренной мышце, содержимом кишечника, костном мозге.

Метод определения железа основан на диссоциации железа в кислой среде. Железо препарата и эндогенное железо химически восстанавливается до $Fe^{++}$. Ион двухзарядного железа связывается с хромогеном, образуя окрашенный комплекс, концентрация которого пропорциональна концентрации железа в образце и измеряется фотометрически.

В качестве стандарта использовали 30 мкМ раствор железа (167 мкг/100мл) VitalDiagnostics. Для коррекции погрешности определения концентрации железа изучаемых препаратов в органах и тканях, связанной с содержанием эндогенного железа показатели концентрации железа в тканях соотносили с данными, полученными у здоровых животных, подобранных по принципу парных аналогов и не используемых в опыте (группа интактаn=5). Средний показатель концентрации железа в тканях интактных животных был взят за исходный (0).

Концентрацию препарата в органе и ткани (С, мкг/100 мл Fe) определяли по формуле: $C_{(Fe\ препарата)} = C_{(Fe\ общ)} - C_{(FEэнд)}$ ,

где – $C_{(Fe\ препарата)}$ – концентрация железа поступившего в ткань с препаратом, мкг/100 мл, $C_{(Fe\ общ)}$ – концентрация железа в тканях у животных опытных группы, $C_{(FEэнд)}$ - концентрация эндогенного железа в ткани, выведенная величина, являющаяся средним показателем концентрации железа в ткани интактной группы животных (достоверность аппроксимации R=±7% /93%/).

Концентрацию железа в плазме крови животных в опыте определяли биохимическим набором VitalDiagnostics колориметрическим методом без депротеинизации с использованием в качестве хромогена NitroPAPS. Измеряют оптическую плотность опытной и калибровочной проб против контрольной пробы в кюветах с толщиной поглощающего слоя 1 см при длине волны 578 нм.

Расчет концентрации железа проводят по формуле:

С = Ео/Ест * 167 [мкг/100 мл]

где: Ео и Ест - экстинкции образца и стандарта, измеренные относительно контрольной пробы.

Для опыта отобрали165 беспородных белых крыс-самцов массой 182-197 г. После суточной депривации 110-ти крысам однократно внутрижелудочно с помощью зонда (Semaco) вводили препараты однократно в дозе 1 мл/кг массы тела, соответствующей 50 мг элементарного железа. Через 1, 3,6, 12, 24 часов, 3, 5, 7, 9 суток после введения препаратов крыс усыпляли хлороформом. Для лучшего обескровливания органов внутрисердечно опытным животным вводили 0,3 мл стандартного раствора гепарина. После взятия крови интракардиально, животных подвергали эвтаназии методом цервикальной дислокации. 5 крыс в опыте, подобранных по принципу аналогов, являлись интактной группой, им препараты не применяли.

**Результаты исследований.** В первой серии опытов распределение лекарственных форм железа - бажедина и ферро-квина изучали при их внутреннем применении крысам, уровень экзогенного железа в тканях определяли по приведенной выше методике в первые сутки через 3 часа, а затем до девятого дня жизни ежесуточно.

РЕПОЗИТОРИЙ УО ВГАВМ

Во время и в течение двух недель после окончания применения ферропрепаратов клиническое состояние подопытных животных не отличалось от группы интакта.

В таблице 1 суммированы фактические данные эксперимента, выявлены показатели количества железа, указывающие на активную адсорбцию препарата из желудочно-кишечного тракта.

В содержимом толстого отдела кишечника установлено наибольшее количество экзогенного железа через один час после начала опыта в первой группе (ферро-квина) - 109 мкг железа/г ткани. Во второй группе (бажедина) этот показатель достиг максимума на 3 час эксперимента. На протяжении трех суток этот показатель уменьшился почти в двадцать раз до минимального значения 5-8 мкг железа/г ткани. В крови содержание экзогенного железа достигло максимума в первой группе, через три часа эксперимента и его концентрация составила 48,3±1,56, во второй – к 12 – му часу - 37,1±0,89 мкг/г соответственно.

С шестого по двенадцатый часы опыта небольшие количества железа (1-12 мкг железа/г ткани) обнаруживались в мышцах и до трех суток в почках.

В печени концентрация железа увеличивалась, аналогично почкам к 6 – 12 часам эксперимента на уровне 20 - 23 мкг железа/г соответственно. Причем в первой группе этих значений концентрация железа достигла на три часа раньше. Это связано с растворимостью препарата в воде.

**Таблица 1 - Содержание железа в органах и тканях крыс после внутреннего введения ферропрепаратов в дозе 50 мг/кг массы тела[1]**

| Биосубстрат | Препарат | Содержание железа (мкг/г ткани) через, часов | | | | | Содержание железа (мкг/г ткани) через, суток | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 3 | 6 | 12 | 18 | 1 | 3 | 5 | 7 | 9 |
| Кровь | Ферро-квин | 20,4±1,12 | 48,3±1,56 | 37,7±2,06 | 40,2±2,17 | 37,4±2,07 | 28,7±1,89 | 22,9±1,22 | 2,0±0,15 | 0 | 0 |
| | Бажедин | 16,5±0,85 | 23,6±2,74 | 33,0±1,69 | 37,1±0,89 | 29,9±1,51 | 28,8±1,47 | 12,4±0,93 | 7,2±0,37 | 0 | 0 |
| Печень | Ферро-квин | 0 | 20±1,06 | 23,1±1,22 | 20±1,06 | 13,7±0,72 | 17,9±0,94 | 9,5±0,51 | 0 | 0 | 0 |
| | Бажедин | 0 | 9,5±0,43 | 22,4±1,05 | 21,6±1,02 | 11,1±0,52 | 10,2±0,49 | 7,3±0,33 | 0 | 0 | 0 |
| Почки | Ферро-квин | 0 | 0 | 3,1±0,17 | 9,3±0,51 | 3,0±0,17 | 5,1±0,28 | 1,0±09 | 0 | 0 | 0 |
| | Бажедин | 0 | 0 | 1,1±06 | 7,2±0,39 | 5,1±0,28 | 8,2±0,44 | 7,3±0,39 | 0 | 0 | 0 |
| Мышцы | Ферро-квин | 0 | 0 | 6,1±0,33 | 3,1±0,17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Бажедин | 0 | 0 | 8,2±0,44 | 5,2±0,28 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Содержимое толстого кишечника | Ферро-квин | 109,1±5,94 | 91,4±4,99 | 31,6±1,72 | 19,6±1,07 | 17,2±0,94 | 14,3±0,78 | 8,3±0,44 | 0 | 0 | 0 |
| | Бажедин | 62,8±3,21 | 74,2±3,78 | 55,6±2,84 | 26,8±1,39 | 9,3±0,47 | 11,3±0,58 | 5,2±0,26 | 0 | 0 | 0 |
| Костный мозг (бедренная кость) | Ферро-квин | 17,3±0,88 | 32,6±1,55 | 50±2,45 | 36,1±1,75 | 31,3±1,55 | 42,8±2,10 | 48,9±2,35 | 24,5±1,20 | 0 | 0 |
| | Бажедин | 26,5±1,24 | 28,4±1,29 | 55,1±2,57 | 47,4±2,19 | 54,5±2,57 | 62,2±2,91 | 60,3±2,76 | 19,4±0,99 | 0 | 0 |

[1]-Данные приведены за вычетом концентрации эндогенного железа в ткани
* P<0,05

Стабильно высокий уровень экзогенного железа на протяжении исследования с первого часа и до третьих суток после перорального введения препарата обнаружен в костном мозге. В первой группе – достигая максимума к шестому часу эксперимента, а во второй – на протяжении 24 – 72 часов.

В отношении водорастворимого препарата ферро-квина подобное распределение железа в тканях имело место у устойчивых комплексов, таких как полисахариды, типа декстрана. Таким образом, протеинстабилизировал железо-сорбитоловый комплекс, повысив его стабильность как в препарате, так и в метаболизме.

Во второй серии опытов, проведенных на крысах – самцах, изучение остаточных



РЕПОЗИТОРИЙ УО ВГАВМ

количеств ферропрепаратов ферро-квинаи бажедина проведено по определению содержания железа в органах, тканях и биологических жидкостях фотометрически по описанной ранее методике. Предварительно был проведен сравнительный анализ калибровочных кривых, построенных для стандартных растворов изучаемых препаратов, растворенных в крови или гомогенатах тканей. Анализ результатов показал, что в биологическом материале остается 90-95% железа.

Установлено, что через 3 суток после введения ферропрепаратов при однократном пероральном применении их остаточные количества определяются во всех исследуемых органах и биологических жидкостях.

На 7 сутки после введения экзогенные количества препаратов практически отсутствуют во всех органах, тканях и жидкостях организма подопытных животных.

Ферро-квин и бажедина при оральном применении усваиваются, их железо в наибольших количествах представлено в крови, печени и костном мозге. Максимальные концентрации в крови железа наблюдаются в течение суток после введения, период полувыведения составляет трое суток после применения внутренних ферропрепаратов.

**Заключение.** Изучено распределение железа из источников железа органического и минерального происхождения, а также установлено, что по истечении десяти дней уровень экзогенного железа снижается до минимума. Это позволяет установить рациональные режимы дозирования изученных ферропрепаратов, а также позволяет рассматривать продукцию от обработанных животных свободной от внешних загрязнений.

**Таблица 2 - Содержание железа в тканях крыс после введения ферро-квина, или бажедина в дозе 50 мг/кг массы[1]**

| Биосубстрат | Препарат | Содержание железа (мкг/г ) через, суток | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 3 | 5 | 7 | 9 |
| Кровь | Ферро- | 28,6±1,56 | 12,5±0,67 | 7,1±0,39 | 0 | 0 |
| | Бажедин | 28,1±1,35 | 21,8±1,05* | 4,2±0,2 | 0 | 0 |
| Печень | Ферро- | 17,1±0,74 | 9,8±0,50 | 0 | 0 | 0 |
| | Бажедин | 19,4±0,86 | 14,6±0,64 | 0 | 0 | 0 |
| Почки | Ферро- | 5,4±0,20 | 1,2±0,07 | 0 | 0 | 0 |
| | Бажедин | 19,2±0,67 | 6,4±0,50 | 0 | 0 | 0 |
| Мышцы | Ферро- | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Бажедин | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Содержимое толстого кишечника | Ферро- | 13,4±0,04* | 9,5±0,03* | 0 | 0 | 0 |
| | Бажедин | 11,2±0,78 | 5,3±0,44 | 0 | 0 | 0 |
| Костный мозг (бедренная кость) | Ферро- | 43,1±2,09 | 47,9±2,15 | 22,6±1,3 | 0 | 0 |
| | Бажедин | 65,3±3,56 | 54,1±2,89 | 21,4±1,17 | 0 | 0 |

[1]-*Данные приведены за вычетом концентрации эндогенного железа в ткани*

* P<0,05

***Литература.*** *1. Антипов, А.А. Влияние энтеральных лекарственных препаратов с различной химической природой соединений железа на морфологию селезенки крыс при изучении острой токсичности/ А.А. Антипов, А.А. Дельцов, Д.Н. Уразаев / Актуальные вопросы ветеринарной биологии. 2014. № 1 (21). С. 47-52.2. Антипов, В.А. Изготовление лекарственных препаратов в ветеринарии/ В.А. Антипов, А.Н. Трошин / Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства. 2014. Т. 3. № 7. С. 445-449. 3. Иванасова,Е.В. Оценка эффективности премикса гепавет при профилактике гепатозов поросят-отъемышей/ Е.В. Иванасова / Ветеринарный врач. 2014. № 3. С. 47-50. 4. Савинков,А.В. Профилактика алиментарной анемии телят при использовании препарата силимикс/ А.В. Савинков / Известия Самарской государственной сельскохозяйственной академии. 2011. № 1. С. 5-8. 5. Семененко, М.П. Использование природных бентонитов в животноводстве и ветеринарии/Семененко М.П., Антипов В.А., Кузьминова Е.В., Трошин А.Н., Тяпкина Е.В., ФерсунинА.В. -Краснодар:КНИВИ, 2014. – 51 с. 6.*



РЕПОЗИТОРИЙ УО ВГАВМ

*Трошин, А.А. Ветеринарно-санитарная экспертиза продукции животноводства после применения ферропрепаратов/ А.А. Трошин, А.Х. Шантыз, А.Н. Трошин/ Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства. 2014. Т. 3. № 7. С. 476-479. 7. Трошин, А.Н. Препараты железа в медицине и ветеринарии вчера, сегодня и завтра [Электронный ресурс] / А.Н. Трошин, Н.В. Когденко, А.В. Нечаева // Научный журнал КубГАУ, 2007, № 28(4) – Режим доступа: http://ej.kubagro.ru/2007/04/pdf/05.pdf 8. Трошин А.Н. Синтез железо-протеиновых комплексов как путь повышения эффективности и безопасности ферротерапии животных при железодефицитной анемии/ А.Н. Трошин / Ветеринарная практика. 2007. № 1. С. 24-27. 9. Тяпкина, Е.В. Основные принципы терапии животных при отравлениях/ Е.В. Тяпкина, Л.А. Хахов, М.П. Семененко, Е.В. Кузьминова, В.А. Антипов, А.Н. Трошин, А.В. Ферсунин - Краснодар:КНИВИ, 2014. – 29 с. 10. Тяпкина, Е.В. Рациональное использование лекарственных препаратов в ветеринарии/ Е. Тяпкина, Л. Хахов, М. Семененко, Е. Кузьминова, В. Антипов, А. Трошин, А. Ферсунин - Краснодар:КНИВИ, 2014. – 57 с. 11. УразаевД.Н., Дельцов А.А., Парасюк А.Ю. Основные аспекты и пути совершенствования фармацевтического синтеза железодекстрановых препаратовАграрная наука. 2013. № 8. С. 24-25.*

УДК 619: 636. 085. 57

## ЭМБРИОТРОПНАЯ И ТЕРАТОГЕННАЯ АТИВНОСТЬ ЖИРОСОДЕРЖАЩЕЙ КОРМОВОЙ ДОБАВКИ БЕНТОНИТОЛ

**Урюпина Е. В., Востроилова Г. А.**
ГНУ «Всероссийский научно исследовательский ветеринарный институт патологии, терапии и фармакологии», г. Воронеж, Россия

**Введение.** Для балансирования обменной энергии в полнорационные комбикорма птицы включают, в основном, подсолнечное масло, в связи с тем, что доступных растительных масел нет, а животные жиры практически не производят. Использование в промышленном птицеводстве растительных масел (пальмовое, соевое, рапсовое) в виде сухих кормов и жидких кормовых добавок- новое направление в кормлении птиц [1]. Весьма перспективно и экономически обоснованно использование в промышленном птицеводстве отходов масло - жировой промышленности в виде жиросодержащих кормовых добавок. Одной из таких кормовых добавок в кормлении птиц может стать бентонитол, получаемый при рафинации пальмового масла бентонитом.

**Материалы и методы исследования**. Целью наших исследований явилась оценка влияния длительного применения бентонитола на эмбриональную смертность, состояние живых плодов и родившихся крысят. Для этого были набраны 4 группы оплодотворённых самок белых крыс по 10 особей в каждой. Самки первой группы служили контролем. Животным остальных групп в течение 18-ти дней применяли ежедневно в смеси с кормом бентонитол в дозах 3,0, 10,0, 20,0 г/кг массы тела.

На 19-й день беременности по 5 самок из каждой группы были убиты. После вскрытия регистрировали количество: жёлтых тел беременности, мест имплантации эмбрионов, живых, мёртвых плодов. По полученным данным рассчитывали до- и постимплантационную гибель плодов, общую эмбриональную смертность. Раннюю и позднюю резорбцию, общую эмбриональную смертность, выживаемость подсчитывали по формулам, предложенным А.М.Малышенко и И.Е.Егоровым [2].

В целях выявления патологии внутренних органов эмбрионов материал фиксировали в жидкости Боуэна и $70^0$ спирте. Аномалии скелета выявляли по методу Доусона в модификации А.П. Дыбина с соав. [3].

Критериями оценки эмбриотоксического и тератогенного действия кормовой добавки бентонитол служили показатели гибели зародышей на пред- и постимплантационных стадиях развития (эмбриотропный эффект), наличие аномалий развития внутренних органов и скелета (тератогенный эффект), уровень плодовитости, масса зародышей.



РЕПОЗИТОРИЙ УО ВГАВМ