

Литература. 1. Внутренние незаразные болезни животных. Практикум: учебное пособие для студентов высших сельскохозяйственных учебных заведений / И.М. Карпуть [и др.]; под ред. профессором И.М. Карпуть, А.П. Курдеко, С.С. Абрамова. – Минск: ИВЦ Минфина, 2010. – 464 с. 2. Дубина, И.Н. Методические указания по биохимическому исследованию крови животных с использованием диагностических наборов / И.Н. Дубина, А.П. Курдеко, И.В. Фомченко, И.И. Смильгин. – Витебск: УО ВГАВМ, 2008. – 60 с. 3. Кондрахин, И.П. Метаболические диагностические маркеры при внутренних болезнях животных / И.П. Кондрахин // Научный вестник ветеринарной медицины: 3б. науч. праць. – Біла Церква, 2010. – Вип. 5 (78). – С. 14-19. 4. Кондрахин, И.П. Поліморбідність внутрішньої патології / И.П. Кондрахин // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету. – Вип. 5, ч. 1. – Біла Церква, 1998. – С. 79-83. 5. Левченко, В.І. Поліморбідність патології у високопродуктивних корів / В.І. Левченко, В.В. Сахнюк // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету. – Вип. 3. – Ч. 1. – Біла Церква, 1997. – С. 89-92. 6. Левченко, В.І. Етіологія, патогенез та діагностика внутрішніх хвороб високопродуктивних корів / В.І. Левченко, В.В. Сахнюк // Вісник аграрної науки. – 2001. – №10. – С. 28-32. 7. Левченко, В.І. Множинна внутрішня патологія у високопродуктивних корів / В.І. Левченко, В.В. Сахнюк // Здоров'я тварин і ліки. – 2007. – №2 (63). – С. 14-16. 8. Левченко, В.І. Поширення, етіологія, особливості перебігу та діагностики множинної внутрішньої патології у високопродуктивних корів / В.І. Левченко, В.В. Сахнюк, О.В. Чуб // Научный вестник ветеринарной медицины: 3б. науч. праць. – Біла Церква, 2010. – Вип. 5 (78). – С. 97-102. 9. Левченко, В.І. Профілактика внутрішніх хвороб у високопродуктивних корів / В.І. Левченко, В.В. Сахнюк // Аграрні вісті. – 2003. – №3. – С. 17-18. 10. Севрюк, И.З. Основы статистического анализа в ветеринарной медицине: учебно-методическое пособие для аспирантов и соискателей биологических специальностей сельскохозяйственных вузов / И.З. Севрюк, Н.С. Мотузко, М.Н. Борисевич. – Витебск: УО ВГАВМ, 2006. – 90 с. 11. Холод, В. М. Справочник по ветеринарной биохимии / В. М. Холод, Г. В. Ермолаев. – Минск: Ураджай, 1988. – 168 с.

Статья передана в печать 17.02.2012 г.

УДК 619 : 616.155.194 : 663.4

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ЖЕЛЕЗОДЕКСТРАНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ РАЗНОГО СОСТАВА И ИХ ВЛИЯНИЯ НА БИОДОСТУПНОСТЬ ЖЕЛЕЗА

Дремач Г.Э., Зайцева А.В., Корочкин Р.Б.

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»
г. Витебск, Республика Беларусь, 210026

Авторами проведена работа по оценке токсичности железодекстрановых препаратов разного состава и их влияния на биодоступность железа. Для выполнения исследований было изготовлено 13 вариантов препарата. По результатам проведенной работы установлено, что препараты вариантов № 1-7 обладают токсическими свойствами и в дальнейшем в опыте не использовались. Более выраженным влиянием на биодоступность железа обладают препараты вариантов № 11, 12 и 13.

The authors present the data on toxicity of ferrumdextranum compounds and their availability for the organism. For the experiment 13 variations of the compound have been suggested. The results indicate that the variations 1-7 have toxic effect and been excluded. The compounds № 11, 12, 13 are more available for the organism.

Введение. Основной причиной алиментарной анемии у поросят является дефицит железа, возникающий из-за несоответствия между скоростью роста новорожденных и поступлением микроэлемента с молоком матери. Запасы железа в организме поросенка к рождению ограничены (около 40-47 мг) и исчерпываются в течение нескольких дней, а поступление железа с молоком (около 1 мг в сутки) не обеспечивает потребности организма (7-10 мг в сутки), что приводит к нарушению кровотока.

Тяжесть малокровия усугубляется недостатком в рационе белка, йода, селена, кобальта, меди, цинка, марганца или их несбалансированностью. Анемии поросят-сосунов способствуют также нехватка в кормах витаминов группы В, Е, С и липоевой кислоты, аминокислот, длительное содержание свиней в закрытых помещениях, где часто не соблюдаются зоогигиенические нормативы.

В развитии железodefицитного состояния при алиментарной анемии различают 2 стадии: скрытого (латентного) дефицита железа и железodefицитной анемии. При первой происходит уменьшение запасного, транспортного, иногда и тканевого железа, в то время как количество гемоглобинового железа не изменяется. Первоначально снижаются запасы железа в печени, селезенке и костном мозге. Параллельно в организме происходит уменьшение концентрации сывороточного ферритина, который, по современным представлениям, отражает состояние общих запасов железа в организме. При снижении запасных фондов железа в организме отмечается понижение его концентрации и компенсаторное повышение синтеза трансферрина, что направлено на ускорение обмена железа, а также на усиление адсорбции его в желудочно-кишечном тракте. При этом гемоглобиновый фонд железа не уменьшается, а отмечается тенденция к снижению концентрации гемоглобина в пределах колебаний нормальных величин – сидеропения без анемии. Дальнейшее уменьшение содержания железа приводит к нарушению синтеза гема и вторично – глобина, в результате чего страдает синтез гемоглобина.

Одновременно происходит усиление костномозгового эритропоэза. Эритропоэз здорового организма наряду с образованием необходимого числа эритроидных предшественников (общий эритропоэз) сопровождается разрушением части эритроидных клеток (неэффективный эритропоэз) на всех стадиях дифференцировки. При железodefицитной анемии неэффективный эритропоэз увеличивается. Кроме того, усиливающийся дефицит железа ограничивает общий эритропоэз. Вследствие структурных изменений в мембранах эритроцитов клетки с обычной формой – дискоциты – трансформируются, приобретая различную форму. Стомато- и эхиноцитарная трансформация клеток может быть обратимой, имеющей компенсаторно-приспособительное значение, а шизо- и сфероцитоз, как правило, сопровождаются выраженными ультраструктурными изменениями.

Вследствие дефицита железосодержащих ферментов в организме нарушаются метаболические процессы в тканях, что приводит к трофическим изменениям различных органов и систем.

При анемии у поросят-сосунов происходит снижение неспецифической резистентности и иммунной реактивности. Нарушение фагоцитарной функции нейтрофилов при дефиците железа связывают, прежде всего, со снижением образования гидроксильных радикалов и активности железосодержащих белков – лактоферрина и миелопероксидазы. Бактерицидная функция лактоферрина обусловлена его способностью отнимать железо у бактерий и увеличивать адгезию нейтрофилов к поверхностям других клеток. Фермент миелопероксидаза действует на микроорганизмы совместно с галогенами, оказывая мощный бактерицидный эффект. Пониженный синтез железосодержащих ферментов, цитоплазматической фракции ферритина нейтрофилов, низкая активность пропердина уменьшают бактерицидную активность сыворотки крови. К срыву синтеза гуморальных факторов неспецифического иммунитета приводят также процессы цитолиза и дистрофии гепатоцитов, возникающие вследствие гипоксии, избытка перекисных соединений и дефицита энергии. Кроме того, у поросят, больных алиментарной анемией, наблюдается и ряд других нарушений, что в конечном итоге приводит к развитию иммунодефицитного состояния.

Для профилактики болезни в ветеринарной практике применяются различные железодекстрановые препараты. Положительный терапевтический эффект получен при применении таких препаратов, как ферроглюкин, урсоферран, ДИФ-3 и т.д. Вместе с тем, как показывает практика, несмотря на то, что все новорожденные поросята подвергаются обработке данными препаратами, в свиноводческих хозяйствах отмечается достаточно высокий уровень заболеваемости животных анемией и возникающими на ее фоне иммунодефицитами. Поэтому актуальной задачей остается создание комплексного препарата, регулирующего обмен веществ, в том числе и железа, а также повышающего неспецифическую резистентность организма.

Цель работы – провести оценку токсичности железодекстрановых препаратов разного состава и определить их влияние на биодоступность железа.

Материал и методы исследований. Для проведения научно-исследовательской работы в условиях УП «Витебская биофабрика» были изготовлены 13 вариантов железодекстрановых препаратов.

Вариант № 1 – содержал 5% железа в форме железодекстрана.

Вариант № 2 – готовили путем добавления к железодекстрану с содержанием 5% железа витаминов В₁, В₂, В₆ и РР.

Вариант № 3 – готовили путем ресуспендирования железодекстрана в сыворотке крови свиней до 5%-ного содержания.

Вариант № 4 – готовили путем добавления к железодекстрану с содержанием 5% железа препарата Пулсал до 10%.

Вариант № 5 – готовили путем включения в железодекстрановый препарат солей меди, кобальта и селена.

Вариант № 6 – к препарату, приготовленному по варианту № 1, добавляли витамины В₁, В₂, В₆, РР и соли меди, кобальта и селена.

Вариант № 7 – готовили путем ресуспендирования железодекстрана в сыворотке крови свиней до содержания 5% железа и включения в приготовленный раствор витаминов В₁, В₂, В₆, РР и солей меди, кобальта и селена.

Вариант № 8 – готовили путем включения в железодекстран (вариант № 1) витаминов В₁, В₂, В₆, РР и 10% ПулСала.

Вариант № 9 – готовили путем смешивания железодекстрана (вариант № 1), солей меди, кобальта, селена и 10% Пулсала.

Вариант № 10 – к железодекстрану (вариант № 1) добавляли 10% ПулСала, витамины В₁, В₂, В₆, РР и соли меди, кобальта и селена.

Вариант № 11 – готовили путем ресуспендирования железодекстрана до содержания 5% железа в сыворотке крови свиней и последующего включения в приготовленный раствор до 10% ПулСала и витаминов В₁, В₂, В₆, РР.

Вариант № 12 – железодекстран ресуспендировали до содержания 5% железа в сыворотке крови свиней и далее добавляли до 10% ПулСала, соли меди, кобальта и селена.

Вариант № 13 – готовили путем включения в состав препарата, приготовленного по варианту № 12, витаминов В₁, В₂, В₆, РР.

Исследования по определению токсичности приготовленных вариантов препарата осуществляли в 2 этапа. На 1-ом этапе проводили определение острой и подострой токсичности препарата на белых мышах общим количеством 410 животных.

Для определения острой токсичности препаратов использовали 270 белых мышей, разделенных на 13 опытных (n = 20) и 1 контрольную (n = 10) группы. Животным определенных опытных групп инъецировали соответствующий вариант препарата подкожно в дозе 0,5 см³/гол. Мышам контрольной группы вводили аналогично стерильный физиологический раствор.

За животными всех групп вели клиническое наблюдение в течение 10 суток. При этом учитывали общее состояние, внешний вид и поведение белых мышей, их отношение к корму и воде, подвижность, изменение массы, проявление местных реакций в месте инъекции (воспаление кожи и подкожной клетчатки, другие видимые морфологические изменения).

Динамику живой массы животных изучали путем взвешивания каждого животного в начале и в конце опыта.

С целью выявления влияния препаратов на анатомо-физиологические показатели организма белых мышей на 10-й день животных умерщвляли и отбирали материал для дальнейших патогистологических исследований (поперечно-полосатую мускулатуру, печень, селезенку, легкие, сердце, почки).

Для изучения динамики гематологических показателей у лабораторных животных кровь брали в начале эксперимента из боковой вены хвоста, а на 10 день – при деапитации. Результаты исследований оценивали по следующим показателям: уровень гемоглобина, количество эритроцитов в крови.

Также с целью изучения влияния препаратов разного состава на биодоступность железа изучали сравнительную локализацию микроэлемента в некоторых внутренних органах (печень, сердце, почки, селезенка) и скелетной мускулатуре.

Для контроля подострой токсичности использовали 140 белых мышей, поголовье которых разделили на 14 групп по 10 животных в каждой.

Мышам каждой из опытных групп вводили аналогичные препараты, как и животным, используемым в опыте по определению острой токсичности, но инъецировали их в дозе 0,2 см³ подкожно десятикратно с интервалом 7 суток.

Для оценки подострой токсичности препарата за животными вели клиническое наблюдение в течение всего периода опыта.

На 2-ом этапе работы определение острой токсичности приготовленных образцов препарата осуществляли на кроликах массой 1,9-2,1 кг. В опыте использовали 42 животных, которых разделили пропорционально на 14 групп.

Препараты разного состава инъецировали кроликам определенной группы однократно, подкожно, в дозе 10 см³. За подопытными животными вели клиническое наблюдение сроком 10 дней. При этом учитывали их общее состояние, аппетит, подвижность.

Результаты исследований. Клиническое наблюдение за белыми мышами, используемыми в опыте по изучению острой токсичности, показали, что у животных опытных групп, которым инъецировали препараты вариантов № 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7, через 10-15 минут после их введения отмечалось дрожание скелетных мышц, в течение 20-30 минут проявлялись признаки депрессии. Животные данных групп в течение указанного времени оставались либо неподвижными, либо малоподвижными. Кроме того, у них наблюдалось снижение аппетита в первые сутки опыта.

У белых мышей других опытных групп отклонений в клиническом состоянии на протяжении всего срока наблюдения не отмечалось.

Падежа лабораторных животных в период опыта зарегистрировано не было.

В месте введения препаратов воспалений кожи, подкожной клетчатки и подлежащих тканей, отеков, а также каких-либо других морфологических изменений у животных всех подопытных групп не обнаружено.

Одним из показателей общего состояния экспериментальных животных при изучении токсичности препаратов является динамика живой массы за время опыта. Результаты взвешивания белых мышей представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика живой массы белых мышей, обработанных железозекстрановыми препаратами разного состава

Вариант препарата	Масса тела мышей, г			Отвес/привес относительно массы до инъекции препарата, %
	до введения	перед убоем	отвес/привес	
1	18,72±1,20	18,10±1,10	- 0,62 (P>0,05)	96,7
2	18,10±1,54	17,54±1,36	- 0,56 (P>0,05)	96,9
3	18,56±1,10	18,04±1,12	- 0,52 (P>0,05)	97,2
4	18,78±0,86	18,50±0,70	- 0,28 (P>0,05)	98,6
5	18,61±0,43	17,98±0,56	- 0,63 (P>0,05)	96,6
6	18,50±0,35	18,00±0,40	- 0,50 (P>0,05)	97,3
7	18,26±0,40	17,68±0,36	- 0,58 (P>0,05)	98,4
8	18,60±0,32	18,99±0,38	+ 0,39 (P>0,05)	102,1
9	19,00±1,54	19,63±1,25	+ 0,63 (P>0,05)	103,3
10	18,90±0,58	19,75±0,40	+ 0,85 (P>0,05)	104,5
11	18,29±0,35	19,61±0,24	+ 1,32 (P>0,05)	107,2
12	18,25±0,48	19,36±0,52	+ 1,11 (P>0,05)	106,1
13	18,20±0,66	20,38±0,42	+ 2,18 (P<0,05)	112,0
контроль	18,31±0,50	18,77±0,63	+ 0,46	102,5

Из данных таблицы 1 видно, что препараты вариантов № 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 негативно влияют на привесы мышей, т.е. проявляют токсичность. При этом отмечено, что присутствие иммуномодулятора ПулСал в препарате варианта № 4 в значительной степени сглаживает токсическое его действие на организм мышей.

Препараты, приготовленные по вариантам № 8, 9, 10, 11, 12 и 13, повышают привесы животных на 102,1 – 112,0%. Однако следует отметить, что препарат варианта № 8 обеспечивает повышение привеса животных на уровне аналогичного показателя животных контрольной группы.

На основании полученных результатов можно заключить, что препараты, изготовленные по вариантам № 1-7, обладают токсическими свойствами и из дальнейших исследований могут быть исключены.

При проведении патогистологических исследований поперечно-полосатой мускулатуры, внутренних органов с целью изучения влияния приготовленных вариантов препарата на анатомо-физиологические показатели организма белых мышей, нами установлено, что в месте аппликации у животных всех групп имело место диффузно распространенное светло-коричневое окрашивание подкожной жировой клетчатки, мускулатуры и фасций в области бедра. Лишь у отдельных животных, которым инъецировали препараты, приготовленные по вариантам № 1, 2, 5 и 6, оно распространялось в подкожную ткань всего тела.

Структурных изменений во внутренних органах у животных всех групп выявлено не было.

При определении содержания железа во внутренних органах и скелетной мускулатуре нами установлено, что у животных контрольной группы концентрация элемента в печени составила 124,5±8,29 мкг/л, в сердце – 159,5±5,27 мкг/л, в почках – 237,0±12,43 мкг/л, в селезенке – 234,5±11,68 мкг/л и в мышцах – 185,0±9,14 мкг/л.

У животных, которым применяли только железодекстрановый препарат (вариант № 1), концентрация железа соответственно составила 381,6±7,17 мкг/л; 373,5±6,96 мкг/л; 296,5±3,59 мкг/л; 374,5±8,11 мкг/л и 271,0±7,81 мкг/л.

Содержание железа в печени и селезенке у животных, которым назначали препараты вариантов № 8, 9 и 10, было на 18-22% выше, а в других органах и мышцах на 12-16% выше, чем у мышей, которым инъецировали препарат варианта № 1.

В печени и селезенке животных, обработанных препаратом вариантов № 11, 12 и 13, железа содержалось на 32-35%, а в других органах и мышцах – на 18-21% больше, чем у белых мышей группы № 1.

Динамика гематологических показателей у лабораторных животных после введения препаратов разного состава представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Динамика гематологических показателей у белых мышей, обработанных препаратами разного состава

Вариант препарата	Гемоглобин, г/л		Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	
	до опыта	после декапитации	до опыта	После декапитации
1	104,2±9,8	109,6±8,7 (P>0,05)	10,5±1,8	11,3±1,1 (P>0,05)
8	106,2±12,5	113,6±9,5 (P>0,05)	10,7±1,5	12,0±1,4 (P>0,05)
9	105,4±14,3	113,8±8,9 (P>0,05)	10,2±1,6	11,4±1,2 (P>0,05)
10	102,2±11,6	110,4±9,8 (P>0,05)	10,1±1,5	11,3±1,3 (P>0,05)
11	102,8±14,2	115,2±8,4 (P>0,05)	10,5±2,0	12,1±1,1 (P>0,05)
12	106,0±15,0	121,8±8,6 (P>0,05)	10,6±1,8	12,3±1,2 (P>0,05)
13	108,4±12,5	127,8±5,4 (P<0,05)	10,6±1,5	12,7±1,3 (P>0,05)
контроль	105,8±17,6	108,4±8,7	10,7±1,3	10,6±1,1

Из материалов, помещенных в таблице 2, видно, что у мышей, обработанных препаратом варианта № 1, в конце опыта показатели уровня гемоглобина и количества эритроцитов были соответственно выше на 5% и 8%.

Динамика гемоглобина и эритроцитов у животных, обработанных препаратом вариантов № 11, 12 и 13, характеризовалась увеличением показателей соответственно на 12-18% и 14-20%.

Несколько менее выраженное воздействие на содержание гемоглобина и эритроцитов оказывают препараты, приготовленные по вариантам № 8, 9 и 10.

При изучении подострой токсичности различных вариантов препарата на белых мышцах нами определено, что многократное применение препарата, полученного по вариантам № 8-13, не оказывает отрицательного влияния на клиническое состояние лабораторных животных. На всем протяжении опыта их общее состояние было удовлетворительным, аппетит сохраненным. Клинически выраженных нарушений функции жизненно важных органов и систем организма нами не зарегистрировано.

У отдельных белых мышей, которым инъецировали препараты, приготовленные по вариантам № 1-7, были отмечены признаки проявления вялости. Они стали менее подвижными, аппетит у них был снижен по сравнению с лабораторными животными других опытных групп. У некоторых мышей указанных групп наблюдался тремор скелетных мышц, особенно выраженный в течение первых 2-3 суток после введения препаратов. Случаев падежа животных в процессе опыта нами не установлено.

Проведенные исследования по изучению острой токсичности на кроликах показали, что у животных, которым вводили препараты, приготовленные по вариантам № 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7, через 0,5-1 час и на протяжении 6-8 часов отмечались признаки угнетения, снижения подвижности, а у отдельных кроликов установлено подтягивание тазовой конечности в области применения испытуемых препаратов.

Состояние кроликов других опытных групп на всем протяжении опыта оставалось без видимых изменений.

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Приготовленные варианты железодекстранового препарата различаются по характеру местного и общего действия на организм животных. Признаки токсического влияния оказывают варианты № 1-7.
2. Отдельные варианты препарата (№ 8 – 13) повышают привес белых мышей на 102,1-112,0% и могут быть использованы для дальнейшего исследования на поросятах.
3. В печени и селезенке животных, обработанных препаратом вариантов № 11, 12 и 13, железа содержалось на 32-35%, а в других органах и мышцах – на 18-21% больше, чем у животных, которым применяли препарат, изготовленный по варианту № 1.
4. Содержание гемоглобина и эритроцитов было выше соответственно на 12-18% и 14-20% у животных, которым применяли препарат вариантов № 11, 12 и 13.

Литература. 1. Влияние железосодержащих препаратов на рост и иммунологическую реактивность поросят / А.Алимов [и др.]. // Свиноводство. – Москва. – 2008. - №2. – С. 25-27. 2. Войт, Г.А. Транспортный фонд железа и естественная резистентность поросят раннего постнатального периода в норме и при использовании биогенных железодекстрановых соединений: автореферат дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / Г.А. Войт; ВГАВМ. – Витебск: ВГАВМ, 2005. – 20 с. 3. Войт, Г.А. Эффективность применения биогенных железодекстрановых соединений для профилактики железодефицита у поросят-сосунков / Г.А. Войт // Ученые записки: УО ВГАВМ. – 2005. – Т. 41, вып. 2, ч. 2. – С. 21-23. 4. Вуд, М. Секреты гематологии и онкологии / М. Вуд, П. Банн // Пер. с англ. – М.: Бином, 1997. – С. 31-38. 5. Гаврилов, О.К. Клетки костного мозга и периферической крови / О.К. Гаврилов, Г.И. Козинец, Н.Б. Черняк. – М.: Медицина, 1985. – С. 47-80. 6. Гильмутдинов, Р.Я. Физиология крови / Р.Я. Гильмутдинов, Р.З. Курбанов. – Казань: Изд-во ТГПИ, 1999. – 184 с. 7. Дворецкий, Л.И. Железодефицитные анемии / Л.И. Дворецкий. – М.: Ньюдиамед-АО, 1998. – 37 с. 8. Карелин, А.И. Анемия поросят / А.И. Карелин. – М.: Россельхозиздат, 1983. – 166 с. 9. Карпуть, И.М. Диагностика и профилактика алиментарной анемии поросят / И.М. Карпуть, М.Г. Николадзе // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2005. - № 7. – С. 49-51. 10. Козинец, Г.И. Исследование системы крови в клинической практике / Г.И. Козинец, В.А. Макаров. – М.: Триада-Х, 1997. – 480 с.

Статья передана в печать 14.02.2012 г.