

На правах рукописи



003482377

**ДЕЛЬЦОВ АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
НОВОГО ЖЕЛЕЗОДЕКСТРАНОВОГО ПРЕПАРАТА**

16.00.04 – ветеринарная фармакология с токсикологией

5 НОЯ 2009

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Москва – 2009

Работа выполнена на кафедре фармакологии и токсикологии имени И.Е. Мозгова Федерального государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина» и лаборатории биохимии Государственного научного учреждения «Всероссийский государственный научно-исследовательский институт животноводства Российской Академии сельскохозяйственных наук».

**Научный руководитель:** доктор ветеринарных наук, профессор  
**Уразаев Дмитрий Николаевич**

**Официальные оппоненты:** доктор ветеринарных наук, профессор  
**Абрамов Владислав Евгеньевич**

кандидат биологических наук  
**Игнатова Анна Дмитриевна**

**Ведущая организация:** ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии РАСХН»

Защита диссертации состоится «26» ноября 2009 года в 13<sup>30</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 220.011.01 в Федеральном государственном учреждении «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» ФГУ «ВГНКИ» (123022, г. Москва, Звенигородское шоссе, 5; тел. (495) 982-50-86)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГОУ ВПО МГАВМиБ

Автореферат разослан «19» октября 2009 г.

Ученый секретарь, диссертационного совета, кандидат ветеринарных наук, доцент, Заслуженный ветеринарный Врач

  
Козырев Ю.А.

## 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**1.1. Актуальность темы.** Алиментарная железодефицитная анемия молодняка сельскохозяйственных животных возникает в связи с малым запасом железа в их организме при рождении и высокой потребностью в этом элементе в период интенсивного роста.

Согласно литературным данным, при интенсивном ведении свиноводства и отсутствии своевременных профилактических мероприятий анемией заболевает до 100% новорожденных поросят, смертность доходит до 30-35%. У оставшихся в живых поросят наблюдается значительное отставание в росте и развитии, снижение среднесуточных привесов. Известно, что у поросят, больных анемией, значительно снижается иммунитет, происходят глубокие изменения в обменных процессах, приводящие к развитию в дальнейшем у животных различных респираторных и желудочно-кишечных заболеваний (А.И. Карелин, 1971, 1983; Б.Д. Кальницкий, 1985; А.А. Заволокина, А.Ф. Бережной, 1988; И.П. Кондрахин, 1989; М.Г. Николадзе, 2002 и др.).

Проблемам диагностики, патогенеза, лечения и профилактики железодефицитной анемии посвящено достаточно много работ, однако ведение современного животноводства требует отхода от традиционных и изыскания новых, экономичных, доступных и технологичных средств, обеспечивающих здоровье и высокую продуктивность животных (В.И. Павлов, 1981; С.В. Пантелеев, 1994; Н.С. Васильева, 1996; Н.З. Хазипов с соавт., 1992, 1997, 2000).

Наиболее эффективным способом терапии и профилактики железодефицитной анемии является ферротерапия или применение препаратов, содержащих железо. Выбору препарата придается особое значение, так как от этого напрямую зависит исход лечения. Наиболее часто используют железодекстраны (железодекстран - iron-dextran complex, разработанный в пятидесятых годах прошлого века, представляет собой комплекс 3-х валентного железа с декстраном). Железодекстрановые

препараты производят почти во всех странах. Известны лекарственные средства этой группы под названием Гемодекс, Рубрафер, Феррект (Великобритания), Миофер, Урсоферран (Германия); Ферифат (Венгрия); Ферродекс (Польша); Ферриблат (Япония); Федекс, Ферри, Айроджект (Швеция); Декстрофер (Болгария) и другие. В них содержание железа колеблется от 50 до 200 мг в 1,0 см<sup>3</sup> в разных физико-химических соединениях с углеводом. Поэтому не все препараты обладают высокой терапевтической активностью и низкой токсичностью.

Исходя из вышеизложенного, а также из того, что в патогенезе железодефицитной анемии имеет значение не только дефицит железа, но и других элементов (кобальт, медь) и витаминов, актуальным является поиск, разработка и изучение новых, комплексных железодекстрановых препаратов.

**1.2. Цель и задачи исследования.** Целью данной работы было изыскание новых комплексных препаратов на основе железодекстрана, изучение их токсических свойств и оценка фармакологического действия наиболее перспективного для ветеринарной медицины препарата.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. На основании литературных данных и особенностей технологии производства предложить рецептуры новых комбинированных железодекстрановых препаратов.
2. Провести скрининг токсических свойств препаратов (изучить острую, хроническую, эмбрио- фетотоксичность, токсичность при нанесении на кожу и слизистые оболочки, кожно-резорбтивное, аллергическое действие, влияние на постнатальное развитие крысят и антиоксическую функцию печени).
3. На основе полученных результатов, выбрать наиболее перспективный для ветеринарной медицины препарат и изучить его фармакологическое действие для профилактики железодефицитной анемии животных (поросят, телят, свиноматок).

4. Провести ветеринарно-санитарную оценку мяса животных (поросят), получавших препарат.
5. Определить экономическую эффективность применения препарата для профилактики железодефицитной анемии.

**1.3. Научная новизна работы.** Впервые предложены рецептуры новых комплексных железодекстрановых препаратов: комплекс ферродекстрана с медью; комплекс ферродекстрана с медью и витаминами В<sub>2</sub> и В<sub>6</sub>; Ферранимал-75 с кобальтом.

Проведены исследования по изучению их токсических свойств. Изучено фармакологическое действие Ферранимала-75 с кобальтом, оценена его эффективность для профилактики железодефицитной анемии у животных. Проведена ветеринарно-санитарная экспертиза мяса поросят, получавших препарат.

**1.4. Теоретическая и практическая ценность работы.** Проведенные токсикологические, фармакологические и клинические исследования позволяют рекомендовать в практику ветеринарной медицины новый, эффективный и безопасный, комплексный железодекстрановый препарат для профилактики железодефицитных состояний у животных.

**1.5. Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Разработка рецептур новых комплексных железодекстрановых препаратов;
2. Токсикологическая оценка полученных препаратов;
3. Оценка эффективности Ферранимала-75 с кобальтом для профилактики железодефицитных состояний у животных (телят, поросят, свиноматок);
4. Ветеринарно-санитарная оценка качества мяса поросят получавших препарат.

**1.6. Аprobация и внедрение работы.** Основные результаты работы доложены и обсуждены на:

1. XVIII Международной научно-практической конференции «Новые фармакологические средства в ветеринарии», Санкт-Петербург, 2006 г.;
2. II Открытой Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь и наука XXI века», Ульяновск, 2007 г.;
3. XIX Международной научно-практической конференции «Новые фармакологические средства в ветеринарии», Санкт-Петербург, 2007 г.;
4. Первом съезде ветеринарных фармакологов России, Воронеж, 2007 г.;
5. Международной научно-практической конференции «Достижения супрамолекулярной химии и биохимии в ветеринарии и зоотехнии», Москва, 2008 г.;
6. Первом международном конгрессе ветеринарных фармакологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства», Санкт-Петербург, 2008 г.;
7. II съезде ветеринарных фармакологов и токсикологов «Современные проблемы ветеринарной фармакологии и токсикологии», Казань, 2009 г.

**1.7. Публикации результатов исследований.** По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 1 в журнале рекомендованном ВАК РФ, в которых изложены основные положения и выводы по изучаемой проблеме. Материалы диссертации вошли в учебное пособие «Железосодержащие препараты в ветеринарной медицине», которое используют в учебном процессе.

**1.8. Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 193 страницах компьютерного текста и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических предложений, списка литературы, приложений. В диссертации 36 таблиц, 10 рисунков и 16 фотографий. Всего использовано 231 литературный источник, в том числе 125 зарубежных авторов.

## **2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Материалы и методы исследований**

Исследования проводили в период с 2005 по 2009 годы на кафедре фармакологии и токсикологии им. И.Е. Мозгова Федерального государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина», в экспериментальном хозяйстве «Кленово-Чегодаево» Подольского района Московской Области, АПК «Шатурский» филиале ОАО «Мосэнерго» Шатурского района Московской области, ЗАО «Раненбург-комплекс» Чаплыгинского района Липецкой Области, в лаборатории биохимии ГНУ «Всероссийский государственный научно-исследовательский институт животноводства РАСХН».

В опытах были использованы новые комплексные препараты, синтезированные научно-производственной фирмой «А-БИО»: Ферранимал-75 с кобальтом, комплекс ферродекстрана с медью, комплекс ферродекстрана с медью и витаминами группы В. В качестве препарата сравнения использовали Ферроглокин-75.

Эксперименты проведены на 1826 животных, в том числе: 674 белых беспородных мышях массой тела 18-20 г, 944 белых крысах массой тела 180-240 г, 84 поросятах 3-х дневного возраста, 60 свиноматках крупной белой породы, 60 телятах 3-х дневного возраста черно-пестрой породы и 4 кроликах. Животные для проведения экспериментов подбирались в группы по принципу аналогов с учетом пола, возраста, породы, массы тела и находились в одинаковых условиях кормления и содержания.

Исследования по изучению острой, хронической, эмбриотоксичности, токсичности при нанесении на кожу и слизистые оболочки, аллергенных свойств проводились согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» под редакцией Р.У. Хабриева (2005).

Кожно-резорбтивное действие новых железодекстрановых препаратов изучали методом погружения хвоста (пробирочный метод) по М.Н. Аргунову (1998).

Влияние на антиоксидантную функцию печени крыс изучали по методике Д.Г. Розина (1964).

Изучение профилактического действия Феррамимала-75 с кобальтом проводили на поросятах, телятах и свиноматках. Препарат применяли внутримышечно, телятам и пороссятам на 3-4-й день жизни в дозе 2,0 и 8,0 см<sup>3</sup> соответственно. Затем инъекцию повторяли через десять дней. Свиноматкам препарат вводили за 20 дней до опороса. Кровь для исследования от поросят и телят получали три раза за время проведения опыта: до введения препарата, после первого и после второго введения. От свиноматок кровь получали также три раза: до введения препарата, за 10 дней до опороса и на 3-4-й день после опороса. Также от свиноматок получали молоко и исследовали кровь от родившихся поросят. Проводили биохимические и гематологические исследования с помощью ветеринарного гематологического анализатора ABC VET и биохимического анализатора Chem Well (Awareness Technology, США). Учитывали более 30 показателей крови, наиболее важными из которых являлись показатели характеризующие эритроциты: количество эритроцитов, гемоглобина, величина гематокрита, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в одном эритроците и другие.

Поросят по окончании опыта подвергали эвтаназии и проводили патологоанатомическое и гистологическое исследование тканей внутренних органов. Окрашивание гистологических препаратов проводили по Перлсу и гематоксилин-эозином.

Для определения степени свежести мяса пользовались органолептическими методами (ГОСТ 7269-79) и методами химического и микроскопического анализа (ГОСТ 23392-78), также определяли pH мясной вытяжки и ставили реакцию на пероксидазу.

Экономическую эффективность применения Феррнимала-75 с кобальтом для профилактики железодефицитной анемии поросят рассчитывали в соответствии с «Методикой определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий», утвержденной Департаментом ветеринарии МСХ РФ (1997).

Полученные цифровые значения результатов исследований обрабатывали методами математической статистики, принятой в биологии и медицине (Лакин Г.Ф., 1990), с использованием программы Microsoft Excel, ("Statistica 5.0", "Statgraphica", "Biostat") на PC. Результаты считали достоверными при уровне вероятности  $p \leq 0,05$ .

## 2.2. Результаты исследований

### 2.2.1. Разработка рецептур новых железодекстрановых препаратов

Коллективом кафедры фармакологии и токсикологии им. И.Е. Мозгова ФГОУ ВПО МГАВМиБ в сотрудничестве с научно-производственной фирмой «А-Био» (г. Москва) на основе анализа литературных данных, технологий производства, фармакологических особенностей были предложены рецептуры новых препаратов на основе железодекстрана, в состав которых дополнительно вводились витамины и микроэлементы.

Препарат №1 представляет собой водную смесь соединений меди, витаминов В<sub>2</sub> и В<sub>6</sub> на стабилизирующей основе железодекстранового комплекса (в 1,0 см<sup>3</sup> содержится 50 мг железа, 0,13 мг меди).

Препарат №2 представляет собой водную смесь соединений меди на стабилизирующей основе железодекстранового комплекса (в 1,0 см<sup>3</sup> содержится 50 мг железа, 0,13 мг меди).

Препарат №3 - Феррнимал-75 с кобальтом, создан на базе уже давно применяющегося в России и странах ближнего зарубежья железосодержащего препарата Феррнимал-75. Данный препарат содержит 75 мг железа и дополнительно 0,25 мг кобальта в 1,0 см<sup>3</sup>.

### **2.2.2. Изучение острой токсичности**

Исследования показали, что Ферранимал-75 с кобальтом при энтеральном и парентеральном (подкожном, внутривенном и внутримышечном) введении в дозах от 234,37 до 7031,25 мг/кг массы тела для крыс, в дозах от 1041,66 до 6250,0 мг/кг массы тела для белых мышей, и в дозах 2500 и 5000 мг/кг массы тела для поросят видимых клинических признаков токсикоза не вызывает. Комплексы ферродекстрана с медью и медью и витаминами введенные в организм крыс в дозах от 156,25 до 4687,5 мг/кг массы тела и белых мышей в дозе от 694,44 до 4166,66 мг/кг массы тела, также не способствовали развитию токсикоза.

Испытанные нами дозы значительно превосходят терапевтическую. Дальнейшее повышение вводимой дозы было нецелесообразным, поэтому точные значения МПД, ЛД<sub>50</sub>, ЛД<sub>100</sub> установить не представилось возможным.

В результате проведенных исследований установлено, что данные препараты по степени воздействия на организм в соответствии с нормативами ГОСТ 12.1.007-76 относятся к 4-му классу опасности - вещества малоопасные.

### **2.2.3. Изучение токсичности при нанесении на кожу**

В результате проведенных исследований установлено, что аппликации препаратов не вызывали каких-либо заметных изменений кожи. Не отмечалось гиперемии, увеличения толщины кожной складки, гибели животных и других признаков интоксикации. В связи с этим ЛД<sub>50</sub> при нанесении на кожу не представлялось возможным установить, а также вычислить кожно-оральный коэффициент. Результаты опытов представлены в таблице 1.

**Результаты изучения токсичности железодекстрановых препаратов при нанесении на кожу**

Группа	Вид животных	Испытуемый препарат	Толщина кожной складки, мм
1	Крысы	Ферранимал-75 + Со	2,06±0,062
2	Мыши	Ферранимал-75 + Со	0,76±0,023
3	Крысы	Ферродекстран + Cu + Вит.	2,02±0,058
4	Мыши	Ферродекстран + Cu + Вит.	0,77±0,028
5	Крысы	Ферродекстран + Cu	2,08±0,049
6	Мыши	Ферродекстран + Cu	0,74±0,022
Контроль	Крысы	0,9% раствор NaCl	2,08±0,071
Контроль	Мыши	0,9% раствор NaCl	0,76±0,029

#### 2.2.4. Изучение кожно-резорбтивного действия

Учет реакции после погружения хвоста определяли по наличию местных изменений на коже, степени выраженности интоксикации и изменению массы тела животных, количеству смертельных исходов. В наших экспериментах у животных всех групп не наблюдалось изменений кожи хвоста, случаев гибели и каких-либо признаков интоксикации. Исходя из этого можно сделать вывод, что исследуемые препараты не обладают кожно-резорбтивным действием.

#### 2.2.5. Исследование местного действия на слизистые оболочки

Результаты постановки конъюнктивальной пробы на крысах и кроликах показали, что после инсталляции препаратов клиническое состояние животных оставалось в пределах физиологической нормы. Не выявлено изменений кровенаполнения сосудов конъюнктивы, наличия лакримации и выделений, изменений состояния роговицы и век.

#### 2.2.6. Изучение аллергенных свойств

Проведенные исследования показали, что при сенсibilизации организма животных путем ежедневных аппликаций препаратов в течение двух недель не отмечалось каких-либо изменений в общем состоянии животных, а также местных изменений кожи (отека, гиперемии и др.).

### 2.2.7. Изучение хронической токсичности

Ежедневное внутримышечное введение железосодержащих препаратов крысам в течение 14 дней в дозах 75 и 300 мг/кг массы тела не вызывало изменений в поведении и общем состоянии животных. При сравнении общего и среднесуточного приростов массы тела крыс опытных групп, с крысами контрольных групп, значительных различий не отмечалось. Так же не установлено значительных различий, в общем и среднесуточном приросте массы тела крыс в зависимости от получаемой дозы препарата.

Установлено, что под влиянием всех железосодержащих препаратов, наблюдалось достоверное увеличение содержания гематокрита, в большей степени у животных получавших препараты в дозе 300 мг/кг с  $37,9 \pm 1,24$  до  $46,9 \pm 1,23$  (Ферранимал-75 с кобальтом), и до  $47,6 \pm 1,82$  (комплекс ферродекстрана с медью и витаминами). Наблюдалось увеличение уровня гемоглобина и количества эритроцитов на всем протяжении опыта. Увеличение уровня гемоглобина и эритроцитов наблюдалось у животных во всех группах, получавших железосодержащие препараты, и максимальным было в группе получавшей ферродекстран с медью и витаминами в дозе 300 мг/кг, где уровень гемоглобина к концу опыта возрос с  $142,2 \pm 6,2$  до  $176,4 \pm 4,2$  г/л, а уровень эритроцитов увеличился с  $6,49 \pm 0,31$  до  $10,56 \pm 0,33 \times 10^{12}/л$ . Изучаемые показатели колебались в зависимости от вводимого препарата и дозы, но незначительно.

Наряду с увеличением уровня гематокрита, гемоглобина и эритроцитов наблюдалось достоверное снижение средней концентрации и содержания гемоглобина в одном эритроците. Снижался средний объем эритроцита и увеличивался показатель анизоцитоза эритроцитов. У крыс всех групп, получавших железосодержащие препараты, по сравнению с контрольной группой наблюдалось увеличение уровня СОЭ и содержания лейкоцитов.

Патологоанатомические исследования крыс убитых в конце эксперимента, включая животных контрольных групп получавших Ферроглокин-75, показали общие характерные патологоанатомические

изменения. А именно – изменение цвета мышечной ткани в месте инъекции, которая приобретала ржаво-коричневый оттенок, что связано с цветом вводимых препаратов.

Установлено незначительное увеличение весовых коэффициентов селезенки и печени животных. Возможно, что незначительное возрастание массы органов является следствием метаболической перегрузки биохимических процессов при введении железосодержащих соединений в высоких дозах.

Микроскопическое изучение материала от животных, получавших железосодержащие препараты, включая контрольные группы получавшие Ферроглокин-75, показало, что в печени, селезенке и почках наблюдаются дистрофические процессы и характерная патологическая пигментация, что является следствием отложения железа в виде гемосидерина, при избыточном его поступлении.

#### **2.2.8. Изучение эмбрио- и фетотоксического действия**

##### **Ферранимала-75 с кобальтом**

Объектом исследования служили белые половозрелые беременные крысы, сформированные по принципу аналогов в 4 группы по 14 в каждой. Первые три группы были подопытными, четвертая служила контролем. Исследуемый препарат вводили внутримышечно, один раз в сутки, в дозах 75 и 150 мг/кг массы тела.

С учетом того, что чувствительность эмбриона к токсическому действию фармакологических веществ зависит от стадии развития, препарат вводили по следующей схеме:

1-й группе - с 1-го по 6-й день беременности (доимплантационный период);

2-й группе - с 6-го по 16-й день беременности (органогенез);

3-й группе - с 16-го по 19-й день беременности (фетогенез).

Крысам контрольной группы в эти же сроки вводили физиологический раствор натрия хлорида.

После эвтаназии и вскрытия экспериментальных животных всех групп, у эмбрионов не было обнаружено гематом и аномалий развития. При этом все плоды оказались живыми.

Анализ костной системы эмбрионов опытных и контрольных групп также не выявил отклонений от нормы в развитии скелета. Введение Ферранимала-75 с кобальтом в различные периоды беременности не способствовало уменьшению количества желтых тел и соответственно уменьшению количества эмбрионов, не влияло на кранио-каудальный размер плодов. Последнее обстоятельство свидетельствует об отсутствии у изучаемого препарата способности инициировать и проявлять эмбрио- и фетотоксическое действие в антенатальном периоде развития.

#### **2.2.9. Изучение влияния Ферранимала-75 с кобальтом на постнатальное развитие крысят**

При изучении влияния Ферранимала-75 с кобальтом на постнатальное развитие крысят установлено, что все подопытные и контрольные крысята развивались нормально, отличий не установлено.

При исследовании эмоционально-двигательной активности, способности тонкой координации методом переворачивания в воздухе с последующем вставанием на четыре лапы, различий между животными опытных и контрольных групп не установлено. Все животные во всех группах приземлялись на 4 лапы одновременно.

Следовательно, можно утверждать, что Ферранимал-75 с кобальтом не оказывает влияние на постнатальное развитие крысят.

#### **2.2.10. Изучение влияния на антиоксидационную функцию печени**

Опыты по изучению влияния новых железодекстрановых препаратов на антиоксидационную функцию печени показали, что введение препаратов в дозах 75 и 300 мг/кг, не влияло на продолжительность сна лабораторных животных. Введение гексенала через 1, 3, 5 и 24 часа после введения крысам исследуемых препаратов не приводило к изменению продолжительности сна

у подопытных животных. Из чего можно заключить, что данные препараты не влияют на антиоксическую функцию печени.

## 2.2.11. Изучение профилактической эффективности Ферранимала-75 с кобальтом на поросятах

В результате проведенных исследований установлено что внутримышечное введение препарата поросьятам в дозе 2,0 см<sup>3</sup>/гол., не вызывало каких либо изменений в их общем состоянии.

При сравнении среднесуточного и общего прироста массы тела поросят, получавших железосодержащие препараты и контрольных, установлено достоверное увеличение среднесуточного прироста поросят получавших железосодержащие препараты (таблица 2).

Таблица 2

Среднесуточный прирост и масса тела поросят

Группа	Масса при рождении, кг	Масса в 6 дней, кг	Масса в 17 дней, кг	Масса в 21 день, кг	Масса в 30 дней, кг	Среднесуточный прирост, гр
Ферранимал-75+Со	1,21±0,03	2,38±0,02	4,29±0,06*	6,23±0,03**	8,12±0,01***	270,3±5,6**
Ферроглюкин-75	1,21±0,04	2,39±0,03	4,31±0,04*	6,18±0,01**	8,01±0,02**	267,2±4,8**
Контроль	1,19±0,03	2,41±0,04	3,87±0,02	5,47±0,03	6,8±0,04	226,7±5,2

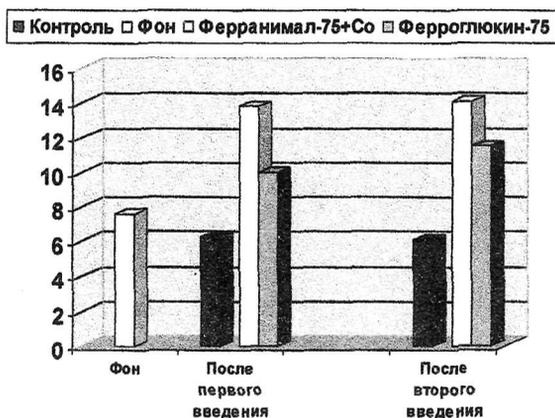
\* -  $p \leq 0,05$ ; \*\* -  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* -  $p \leq 0,001$

Таким образом, среднесуточный прирост поросят получавших Ферранимал-75 с кобальтом и Ферроглюкин-75 составил соответственно 270,3±5,6 и 267,5±4,8 г, а поросят контрольной группы 226,7±5,2 г.

Анализ крови поросят позволил судить о достоверном увеличении содержания гемоглобина в группах получавших железосодержащие препараты (рисунок 1). У поросят инъекционных Ферранималом-75 с кобальтом, этот показатель увеличился с 71,6±3,4 до 97,2±3,7 г/л ( $p < 0,01$ ) и до 88,4±3,6 г/л в группе получавшей Ферроглюкин-75 после первого введения. После второго введения значительного роста величины

гемоглобина не отмечалось, величина показателя сохранялась на достигнутом уровне. Количество эритроцитов так же увеличилось с  $3,72 \pm 0,5$  ( $p < 0,01$ ) до  $6,18 \pm 0,29 \cdot 10^{12}/л$  ( $p < 0,01$ ) в опытной и до  $4,63 \pm 0,48 \cdot 10^{12}/л$  ( $p < 0,01$ ) в группе поросят получавших Ферроглокин-75 после первого введения.

Количество эритроцитов после второго введения составило соответственно  $6,84 \pm 0,29$  и  $5,11 \pm 0,82 \cdot 10^{12}/л$ . Гематокрит увеличился с  $20,83 \pm 1,29$  до  $37,92 \pm 1,13$  и  $27,32 \pm 1,26$  после первого введения, после второго введения не отмечалось роста величины гематокрита, как в опытной, так и в группе поросят получавших Ферроглокин-75, показатели сохранялись на достигнутом уровне.



**Рисунок 1. Влияние Ферранимала-75 с кобальтом на уровень гемоглобина поросят, г/л.**

Среднее содержание и средняя концентрация гемоглобина в эритроците также увеличивались на протяжении опыта в группах животных, получавших железосодержащие препараты. Наибольший рост был в группе животных, получавших Ферранимал-75 с кобальтом и к концу опыта среднее содержание гемоглобина в эритроците достигало  $23,37 \pm 0,52$  Пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците достигла  $38,96 \pm 1,73$  %. В группе поросят, получавших Ферроглокин-75, также наблюдался рост данных

показателей, но он был достоверно ниже, чем в опытной группе животных и таким образом среднее содержание гемоглобина в эритроците и средняя концентрация гемоглобина в эритроците к концу опыта составила соответственно  $20,97 \pm 0,62$  Пг и  $36,16 \pm 1,59$  %.

Средний объем эритроцита на протяжении опыта в группах поросят, получавших железосодержащие препараты, также увеличился и составил к концу опыта в группе получавшей Ферранимал-75 с кобальтом  $59,92 \pm 1,88$  мкм<sup>3</sup>, в группе получавшей Ферроглокин-75  $57,86 \pm 1,63$  мкм<sup>3</sup>.

При анализе биохимических показателей крови поросят отмечалось достоверное увеличение уровня железа в сыворотке крови. Таким образом, уровень железа в сыворотке крови поросят возрос с  $16,39 \pm 2,64$  до  $26,45 \pm 2,4$  мкмоль/л в опытной группе и до  $20,15 \pm 1,24$  мкмоль/л в группе поросят получавшей Ферроглокин-75 после первого введения и до  $31,15 \pm 2,24$  и  $24,21 \pm 1,64$  мкмоль/л после второго введения соответственно. В контрольной группе уровень железа к концу опыта составил  $11,27 \pm 1,14$  мкмоль/л.

При патологоанатомическом и гистологическом исследовании животных, получавших железосодержащие препараты (как Ферранимал-75 с кобальтом, так и Ферроглокин-75 и убитых после завершения экспериментов) изменений не обнаружено. Все органы развиты нормально и характерны для этого вида и возраста животных.

#### **2.2.12. Изучение влияния Ферранимала-75 с кобальтом на свиноматок**

Исследованиями установлено, что Ферранимал-75 с кобальтом, введенный в организм супоросных свиноматок, не оказывает какого-либо негативного влияния на клинико-физиологическое состояние организма животных, а также проявление материнского инстинкта.

Гематологический анализ крови свиноматок, позволяет говорить о том, что все показатели в течение эксперимента, как в опытной так и в контрольных группах находились в пределах физиологической нормы и изменялись незначительно.

Определенный интерес представляют данные, касающиеся уровня накопления в молоке подсосных свиноматок железа, входящего в состав испытуемого препарата. С этой целью проведено сдаивание молока и определение в нем содержания железа (результаты представлены в таблице 3).

Таблица 3

Содержание железа в молоке подсосных свиноматок

Группа	Содержание железа в молоке, Мг/дм <sup>3</sup>
Ферранимал-75 с кобальтом	1,04±0,06
Ферроглокин-75	1,05±0,09
Контроль	1,03±0,07

Из таблицы видно, что количество железа в молоке опытных и контрольных групп свиноматок значительно не отличается. Тем не менее, применение железосодержащих препаратов супоросным свиноматкам может иметь место, так как это способствует профилактике латентного дефицита железа возникающего в ходе беременности, лактации и кровопотери во время родов.

Биохимические и гематологические показатели крови поросят полученных от опытной и контрольных групп супоросных свиноматок существенно не отличались и находились в пределах физиологической нормы.

**2.2.13. Влияние Ферранимала-75 с кобальтом на гематологические и биохимические показатели крови телят**

Анализ крови телят позволил судить о достоверном увеличении содержания гемоглобина у животных под влиянием железодекстрановых препаратов. У телят, инъецированных Ферранималом-75 с кобальтом, этот показатель увеличился с 81,6±3,1 до 96,8±4,2 г/л ( $p<0,01$ ) и до 87,1±3,6 г/л в группе получавшей Ферроглокин-75 после первого введения и до 101,2±4,4 и 95,9±3,6 г/л, соответственно после второго введения. Количество эритроцитов так же увеличилось с 6,31±0,67 ( $p<0,01$ ) до 9,11±0,64  $10^{12}/л$

( $p < 0,01$ ) в опытной и до  $7,34 \pm 0,83 \cdot 10^{12}/л$  ( $p < 0,01$ ) в группе животных получавших Ферроглокин-75 после первого введения. Количество эритроцитов после второго введения составило соответственно  $11,53 \pm 0,73$  и  $8,67 \pm 0,87 \cdot 10^{12}/л$ . Гематокрит увеличился с  $22,61 \pm 1,83$  до  $37,91 \pm 2,12$  и  $34,78 \pm 2,31$  после первого введения, после второго введения не отмечалось роста величины гематокрита, как в опытной, так и в группе телят получавших Ферроглокин-75, показатели сохранялись на достигнутом уровне.

Среднее содержание и средняя концентрация гемоглобина в эритроците также увеличивались на протяжении опыта в группах животных, получавших железосодержащие препараты. Наибольший рост был в группе животных, получавших Ферранимал-75 с кобальтом, к концу опыта среднее содержание гемоглобина в эритроците достигало  $13,77 \pm 0,83$  Пг, а средняя концентрация гемоглобина в эритроците достигла  $36,16 \pm 1,35$  %.

В группе телят, получавших Ферроглокин-75, также наблюдался рост данных показателей, но он был достоверно ниже, чем в опытной группе животных и таким образом среднее содержание гемоглобина в эритроците и средняя концентрация гемоглобина в эритроците к концу опыта составила соответственно  $12,37 \pm 0,66$  Пг и  $35,11 \pm 1,66$  %.

Средний объем эритроцита на протяжении опыта в группах телят, получавших железосодержащие препараты, также увеличился и составил к концу опыта в группе получавшей Ферранимал-75 с кобальтом  $38,46 \pm 1,22$   $\mu\text{м}^3$ , в группе, получавшей Ферроглокин-75  $37,53 \pm 1,24$   $\mu\text{м}^3$ .

При анализе биохимических показателей крови телят отмечалось достоверное изменение уровня железа в сыворотке крови. Таким образом, уровень железа в сыворотке крови возрос с  $12,11 \pm 1,23$  до  $16,35 \pm 1,52$   $\mu\text{кмоль}/л$  в опытной группе и до  $14,16 \pm 1,24$   $\mu\text{кмоль}/л$  в группе телят, получавшей Ферроглокин-75, после первого введения и до  $19,15 \pm 2,62$  и  $17,24 \pm 1,62$   $\mu\text{кмоль}/л$  после второго введения соответственно. Другие

показатели крови в течение опыта находились в пределах физиологической нормы и значительно не изменялись.

Анализ гематологических и биохимических показателей крови животных контрольной группы, на протяжении опыта не получавшей железосодержащих препаратов также значительно не изменялся.

#### **2.2.14. Ветеринарно-санитарная оценка мяса поросят**

После проведения экспериментов животных выборочно убили и установили, что органолептические, химические и микроскопические показатели мяса животных подопытных и контрольных групп не различаются и соответствуют требованиям, предъявляемым к доброкачественному мясу. Мясо всех проб характеризуется как созревшее и доброкачественное, т.к. реакция на продукты первичного распада белка отрицательная, а реакция на пероксидазу положительная.

#### **2.2.15. Экономическая эффективность**

Проведение мероприятий по профилактике железодефицитной анемии поросят Ферранималом-75 с кобальтом экономически выгодно, так как на каждый рубль ветеринарных затрат хозяйство сохраняет 5,97 руб.

### **ВЫВОДЫ**

1. Ферранимал-75 с кобальтом, комплекс ферродекстрана с медью и комплекс ферродекстрана с медью и витаминами группы В относятся к 4-му классу опасности - вещества малоопасные, в соответствии с нормативами ГОСТ 12.1.007-76.
2. Препараты не обладают местным раздражающим действием на слизистые оболочки и кожу, не обладают кожно-резорбтивным и аллергическим действием.
3. Ежедневное введение изучаемых железодекстрановых препаратов белым крысам на протяжении 14 дней в дозах 75 и 300 мг/кг, не оказывает негативного влияния на их состояние, способствует увеличению уровня гемоглобина, эритроцитов, железа и гематокрита, однако снижает уровень среднего содержания и средней концентрации

гемоглобина в эритроците и увеличивает показатель анизоцитоза эритроцитов.

4. Введение Ферранимала-75 с кобальтом в различные периоды беременности белым крысам не вызывает нарушений эмбриогенеза у животных. Негативно не влияет на постнатальное развитие крысят.
5. Введение Ферранимала-75 с кобальтом поросятам способствует повышению уровня гемоглобина на 35,7%, увеличению количества эритроцитов в 1,8 раза, величины гематокрита с  $20,83 \pm 1,29$  до  $37,92 \pm 1,13$ , росту показателей среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в одном эритроците, что характеризует усиление гемопоэза.
6. Назначение Ферранимала-75 с кобальтом супоросным свиноматкам негативно не влияет на процесс родов, материнский инстинкт и продуктивность свиноматок. Введение Ферранимала-75 с кобальтом может профилактировать латентную железодефицитную анемию у свиноматок, которая может возникать в процессе беременности, лактации и при кровопотере во время родов.
7. Применение Ферранимала-75 с кобальтом телятам способствует увеличению содержания гемоглобина с  $81,6 \pm 3,1$  до  $101,2 \pm 4,4$  г/л, количества эритроцитов с  $6,31 \pm 0,67$  до  $11,53 \pm 0,73 \cdot 10^{12}/л$ , величины гематокрита с  $22,61 \pm 1,83$  до  $37,91 \pm 2,12$ , содержанию железа в сыворотке крови с  $12,11 \pm 1,23$  до  $19,15 \pm 2,62$  мкмоль/л, а так же других показателей, характеризующих эритропоэз.
8. Применение Ферранимала-75 с кобальтом поросятам отрицательно не влияет на физико-химические и органолептические показатели мяса животных.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ**

1. С целью коррекции железодефицитных состояний животных рекомендован новый комплексный железодекстрановый препарат Ферранимал-75 с кобальтом.

2. По результатам исследований разработаны проекты:  
- «Инструкция по применению Ферранимала-75 с кобальтом»;  
- «Технические условия на Ферранимал-75 с кобальтом» (представлены на согласование в Россельхознадзор МСХ РФ).

3. Основные положения диссертационной работы используются в учебном процессе в Федеральном государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина»

### **СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Дельцов, А.А. Изучение эффективности Ферранимала-75 и Ферранимала-75 с кобальтом / А.А. Дельцов, А.А. Антипов, Д.Н. Уразаев // Материалы XVIII Международной научно-практической конференции «Новые фармакологические средства в ветеринарии» - Санкт-Петербург, 2006.- С. 12
2. Дельцов, А.А. Изучение острой токсичности новых железодекстрановых препаратов / А.А. Дельцов, П.А. Гуревичев, Д.Н. Уразаев // Материалы XIX Международной научно-практической конференции «Новые фармакологические средства в ветеринарии» - Санкт-Петербург, 2007.- С. 103
3. Дельцов, А.А. Железодекстрановые препараты в ветеринарии / А.А. Дельцов, П.А. Гуревичев, Д.Н. Уразаев // Материалы первого съезда ветеринарных фармакологов России – Воронеж, 2007. – С.222-225.
4. Дельцов, А.А. Изучение параметров токсичности новых железодекстрановых препаратов / А.А. Дельцов, П.А. Гуревичев // Материалы II-й Открытой Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь и наука XXI века» - Ульяновск, 2007. – С.57-61.

5. Дельцов, А.А. Фармакопрофилактика железодефицитной анемии поросят Ферранималом-75 с кобальтом / А.А. Дельцов // Ветеринарная медицина. – 2008. - № 6. – С.23-26
6. Дельцов, А.А. Влияние Ферранимала-75 с кобальтом на гематологические и некоторые биохимические показатели крови / А.А. Дельцов, Д.Н. Уразев // Материалы XX Международной научно-практической конференции «Новые фармакологические средства в ветеринарии» - Санкт-Петербург, 2008. - С.69
7. Дельцов, А.А. Разработка новых препаратов на основе железодекстрана / А.А. Дельцов, Д.Н. Уразев // Материалы международной научно-практической конференции «Достижения супрамолекулярной химии и биохимии в ветеринарии и зоотехнии» - Москва, 2008. – С.49-56.
8. Дельцов, А.А. Изучение эмбрио- и фетотоксического действия Ферранимала-75 с кобальтом / А.А. Дельцов, Д.Н. Уразев // Материалы второго съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов России «Современные проблемы ветеринарной фармакологии и токсикологии» - Казань, 2009. – С.254-256.



Отпечатано в ООО «Компания Спутник+»

ПД № 1-00007 от 25.09.2000 г.

Подписано в печать 05.10.2009

Тираж 100 экз. Усл. п.л. 1,4

**Печать авторефератов (495)730-47-74, 778-45-60**