

Михайлова Ирина Сергеевна

**КЛИНИКО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПОЛИМЕРНОГО НАНОСОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ГИПОМИКРОЭЛЕМЕНТОЗОВ ТЕЛЯТ В УСЛОВИЯХ
БИОГЕОХИМИЧЕСКОЙ ПРОВИНЦИИ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ**

4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и
токсикология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Работа выполнена на кафедре ветеринарной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева».

Научный руководитель

Пудовкин Николай Александрович
доктор биологических наук, доцент

Официальные оппоненты

Сеитов Марат Султанович,
доктор биологических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный аграрный университет», заведующий кафедрой незаразных болезней животных, г. Оренбург

Хайруллин Дамир Даниялович,
доктор ветеринарных наук, доцент, ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», доцент кафедры фармакологии, токсикологии и радиобиологии, г. Казань

Ведущая организация

ФГБОУ ВО «Самарский государственный аграрный университет», г. Кинель

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 г. в 11-00 часов на заседании диссертационного совета Д 35.2.035.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова» по адресу: 410005, г. Саратов, ул. Соколова, 335, УК № 3, диссертационный зал. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО Вавиловский университет и на сайте www.vavilovsar.ru.

Отзывы на автореферат направлять ученому секретарю диссертационного совета Д 35.2.035.02 по адресу: 410012 г. Саратов, пр-кт им. Петра Столыпина зд. 4, стр. 3., ФГБОУ ВО Вавиловский университет; e-mail: vetdust@mail.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

А. В. Егунова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследований. В условиях активизации развития животноводства в нашей стране стоит острая проблема повышения продуктивности молодняка крупного рогатого скота. Вместе с тем, одним из условий, влияющих на повышение продуктивности, жизнеспособности, темпа роста и развития телят, является их полноценное и сбалансированное кормление. Однако, существенным фактором, сдерживающим рост производства животноводческой продукции в Астраханской области, являются гипомикроэлементозы (Георгиевский В.И., 1979; Зинченко Л.И. и соавт., 1980; Комкова Е.А., 2013; Сергеева Ю.С. и соавт., 2015).

Астраханская область считается одним из неблагополучных регионов по содержанию в почвах, растениях и воде ряда важных для организма животных микроэлементов, в связи с чем в хозяйствах часто регистрируются заболевания, связанные с их недостатком. Вследствие чего неуклонно возрастает потребность внедрения в животноводство достижений высоких технологий ветеринарной науки (Воробьев В.И., 2009, 2014; Воробьев Д.В., 2007-2014; Гундарева А.Н., 2006; Полковниченко А.П., 2009; Полковниченко П.А., 2019; Хисметов И.И., 2015).

Одним из актуальных направлений в развитии современной ветеринарии является разработка и внедрение в практику инновационных лекарственных форм препаратов с применением нанотехнологий на основе ультрадисперсных частиц металлов (Андреева Е.Ю., 2020; Красочко П.А., 2021; Кульзенева М.П., 2010; Кучинский М.П. с соавт., 2022). В настоящее время в ветеринарной практике применяется большой спектр препаратов для восполнения дефицита различных минеральных элементов. Тем не менее, не смотря на значительный интерес к данной проблеме на сегодняшний день данные исследований, касающихся влияния наночастиц микроэлементов на организм животных ограничены и требуют тщательного изучения (Андреева Е.Ю., 2020; Зайцев В.В., 2022; Кульзенева М.П., 2010; Кучинский М.П. с соавт., 2022).

Степень разработанности темы. Инновационные методы нанотехнологий всё теснее входят в нашу жизнь и находят широкое применение в области здравоохранения, сельского хозяйства, ветеринарной медицины и животноводстве, что обусловлено уникальными свойствами наночастиц – высокой физической активностью, электронейтральностью, биодоступностью, отсутствием минерального антагонизма, а главное, благодаря их мельчайшему размеру, способностью с лёгкостью проникать в ткани и органы животных. На сегодняшний день актуальным является изучение влияния ультрадисперсных наночастиц микроэлементов на организм животных, чему посвящены работы таких российских учёных, как Родионова Т.Н., Кучинский М.П., Сизова Е.А., Мирошников С.А. и другие. В ходе многих исследований были получены данные, свидетельствующие о преимуществах их использования в животноводстве (Андреева Е.Ю., 2020; Зайцев В.В., 2022; Кульзенева М.П., 2010; Кучинский М.П. с соавт., 2022; Родионова Т.Н. 1998-2010; Сизова Е.А. 2018)

Однако, несмотря на большие перспективы данного направления, из-за отсутствия достаточных знаний потенциал нанотехнологий ещё не используется в полной мере. В связи с этим, остается открытым для изучения ряд важных

вопросов, связанных с влиянием инъекционных форм наносоединений металлов на гематологические и биохимические показатели, а также на метаболизм, процессы перекисного окисления липидов и активность системы антиоксидантной защиты организма телят. Также не проводились исследования, направленные на оценку фармакокинетических и токсикологических показателей у лабораторных животных при инъекционном введении нанопорошков микроэлементов (Архипов И.А. 2016; Жигжитов Ч.А. с соавт., 2016; Кучинский М.П. с соавт., 2022)

В связи с вышеперечисленным представленные в работе исследования являются актуальными.

Цель и задачи исследования. Цель работы - произвести клинико-терапевтическую оценку эффективности инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния для лечения гипомикроэлементозов телят в условиях Астраханской области.

Для достижения заданной цели нами были поставлены следующие **задачи**:

1. Проанализировать распределение микроэлементов в окружающей среде, кормах, воде в условиях биогеохимической провинции Астраханской области.

2. Дать токсикологическую характеристику инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния при подкожном и внутрижелудочном введении лабораторным белым крысам.

3. Провести фармакокинетическое исследование инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния.

4. Изучить особенности обмена железа в организме животных и влияние на него фармакологической композиции на основе нанопорошка железа.

5. Дать оценку влияния инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния на гематологические и биохимические показатели телят.

6. Изучить влияние инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы организма телят.

Научная новизна. Впервые создано и исследовано действие на животных нового ультрадисперсного соединения на основе нанопорошков железа и магния. Обоснована возможность его применения животным. Дана токсикологическая и фармакокинетическая характеристика инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния. Изучено влияние исследуемой фармакокомпозиции на окислительно-восстановительные процессы в организме животных.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы заключается в том, что полученные в ходе исследования данные влияния инъекционной фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния на организм лабораторных белых крыс и телят чёрно-пёстрой породы расширяет наши представления о механизме действия и биологических свойствах ультрадисперсных порошков микроэлементов. Определены некоторые особенности влияния данной фармакокомпозиции на клинико-лабораторные

показатели у исследуемых животных, в том числе на показатели свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной системы.

Результаты проведённых экспериментов могут служить теоретической и практической базой для совершенствования методов лечения и профилактики гипомикроэлементозов сельскохозяйственных животных.

Внедрение в ветеринарную практику применения инъекционной формы нанопорошков на основе соединения железа и магния позволит не только предотвратить развитие элементарных заболеваний у молодняка, но и оптимизирует обменные процессы, тем самым повысив прирост живого веса телят.

Результаты исследований внедрены в производство Государственного бюджетного учреждения Астраханской области «Приволжская районная ветеринарная станция» и Государственного бюджетного учреждения Астраханской области «Енотаевская районная ветеринарная станция».

Полученные данные включены в учебный процесс в ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева» и ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова».

Методология и методы исследований. Методологическим подходом к решению поставленных задач явилось системное изучение объектов исследования, анализ и обобщение полученных результатов.

Объект исследования – образцы экосистем Астраханской области (пробы почвы, растений, воды и кормов), лабораторные белые крысы и телята чёрно-пёстрой породы.

Предмет исследования – инъекционная форма фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния.

В работе использованы экологические, фармакологические, биохимические и гематологические методы исследования.

С целью определения фармакокинетических и токсикологических характеристик наносоединений железа и магния в разных дозировках нами была произведена серия опытов на лабораторных белых крысах.

Клинический опыт был проведён на телятах чёрно-пёстрой породы на базе личного подсобного хозяйства «ТЛЕК», расположенного в Приволжском районе Астраханской области.

Цифровой материал подвергался статистической обработке с вычислением критерия Стьюдента на персональном компьютере с использованием стандартной программы вариационной статистики Microsoft Excel.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. По результатам исследования острой токсичности инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния данное соединение можно отнести к группе малотоксичных веществ в соответствии с критериями, установленными ГОСТ 12.1.007-76.

2. Фармакокинетические показатели характеризуют инъекционную форму фармакологической композиции нанопорошков железа и магния как биодоступную для животных. По результатам исследований данное соединение

можно рекомендовать для использования в ветеринарной практике с целью профилактики и лечения гипомикроэлементозов животных.

3. Доказана терапевтическая эффективность применения фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния при лечении и профилактики гипомикроэлементозов телят. Исследуемые соединения оказали положительное влияние на некоторые гематологические, биохимические параметры, а также на параметры системы антиоксидантной защиты организма телят.

Апробация результатов исследования. Основные результаты работы были представлены на Национальной научно-практической конференции с международным участием в рамках Международного научного форума «Каспий 2021: пути устойчивого развития» (г. Астрахань, 2021); Международной научно-практической конференции «Современные достижения в решении актуальных проблем агропромышленного комплекса» (г. Минск, 2022); Международной научно-практической конференции «Современные научные тенденции в ветеринарии» (г. Саратов, 2022), V Международной научно-практической конференции «Содержательные и процессуальные аспекты современного образования» (г. Астрахань, 2023), а также вошли в отчёты по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева» за 2020-2023 гг.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 – в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 156 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, собственных исследований и заключения. Список литературы включает в себя 173 источника, из них 51 – иностранных. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 19 рисунками.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

Исследования проводились с 2020 по 2023 год на базе лаборатории кафедры агротехнологий и ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева», совместной научно-исследовательской лаборатории фундаментальных и прикладных проблем биогеохимии и ветеринарной медицины Волго-Каспийского региона Астраханского государственного университета им. В.Н. Татищева и Института геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского. А также на базе лаборатории кафедры морфологии, патологии животных и биологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова» и личного подсобного хозяйства «ТЛЕК», расположенного в Приволжском районе Астраханской области.

Схема исследований представлена на рисунке 1.

Этапы исследования	Предмет исследования	Объект исследования	
Изучение биогеохимической особенности распределения минеральных элементов в среде	Содержание минеральных элементов	Почва (n=40) Растения (n=20) Вода (n=8)	Выводы и предложения
Токсикологическая характеристика соединения	Острая токсичность Хроническая токсичность	Белые крысы (n=126)	Выводы и предложения
Фармакологическая характеристика соединения	Фармакокинетика	Белые крысы (n=24) Телята (n=18)	Выводы и предложения
Изучение влияния соединения на обмен железа	СЖ, ОЖСС, НЖСС, трансферрин, КНТ	Белые крысы (n=24) Телята (n=18)	Выводы и предложения
Изучение влияния соединения на гематологические показатели	RBC, HCT, HGB, MCV, MCH, MCHC, RDW, WCB, PLT, ERS, лейкоформула	Телята (n=12)	Выводы и предложения
Изучение влияния соединения на биохимические показатели	Общий белок, альбумин, глобулин, мочевины, холестерин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, ЩФ	Телята (n=12)	Выводы и предложения
Изучение влияния соединения на ПОЛ и АОС организма	МДА, ДК, каталаза	Телята (n=12)	Выводы и предложения
Изучение влияния соединения на рост и развитие животных	Морфофизиологические показатели	Телята (n=12)	Выводы и предложения

Рисунок 1 – Общая схема исследований

Определение уровней микроэлементов в экосистеме проводили на пастбищах Астраханской области. Образцами экосистемы служили пробы почвы, растений, воды и кормов. Средние пробы были взяты для микроэлементного анализа в соответствии с общепринятыми методиками. Микроэлементы в отобранных образцах определяли методом атомной абсорбционной спектроскопии на спектрофотометре «Hitachi 180-50» (Япония).

Предметом нашего исследования служила инъекционная форма фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния. Соединения на основе наночастиц данных элементов были разработаны на базе кафедры агротехнологий и ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева».

С целью определения фармакокинетических и токсикологических характеристик соединений железа и магния в разных дозировках нами была произведена серия опытов на лабораторных белых крысах.

Оценку острой токсичности инъекционной формы нанопорошков железа и магния проводили по методу Кербера. Для проведения оценки острой токсичности лабораторным животным в течение 14 дней, ежедневно подкожно и внутримышечно вводили изучаемые дозы соединения на основе нанопорошков железа и магния. Клиническое наблюдение за лабораторными животными при определении острой токсичности исследуемых наносоединений проводили по

общепринятым методикам в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств». У животных регистрировали отклонения в поведении от нормы, отмечали наступление и исчезновение симптомов токсикологического отравления, возможную гибель, изменения общего состояния здоровья, интенсивность и характер двигательной активности, координацию движений, потребление корма и воды, состояние шерсти, кожи и слизистых оболочек.

Клинический опыт проводился на базе личного подсобного хозяйства «ТЛЕК», расположенного в Приволжском районе Астраханской области на телятах чёрно-пёстрой породы возрастом 3-4 месяца.

Для проведения оценки клинико-терапевтической эффективности нанопорошков железа и магния, изучаемые соединения вводили внутримышечно: железо в дозе 5,0 мг/кг и магний в дозе 0,5 мг/кг. Композиция вводилась телятам в объёме до 10 мл. Кровь для исследования брали на 7 и 14 сутки.

Исследование метаболизма железа включало определение сывороточного железа (СЖ) колориметрическим методом с ференом без депротеинизации. Общая и ненасыщенная (латентная) железосвязывающая способность (ОЖСС и НЖСС) сыворотки крови определялась методом колориметрии без осаждения. Определение трансферрина в сыворотке крови и коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ) производили по отношению показателя сывороточного железа к общей железосвязывающей способности (СЖ/ОЖСС).

Определение биохимических показателей выполнялось на анализаторе «MNCHIP Pointcare V3» (Китай), гематологических – на «Mindray BC-2800 Vet» (Китай).

Определение содержания малонового диальдегида (МДА) проводили тиобарбитуровым методом (Коробейникова А.И., 1989). Определение количественного содержания диеновых конъюгатов в сыворотке крови осуществляется спектрометрическим методом с использованием коэффициента молярной экстинкции при уровне поглощения ультрафиолета в диапазоне длины волны 232–234 нм (Стальная Д.В., 1977). Ферментативную активность каталазы определяли в сыворотке крови и гомогенатах тканей исследуемых животных спектрофотометрически при длине волны 410 нм (Королюк М.А., 1988).

Расчёт результатов производился на персональном компьютере в системе Microsoft Office Excel с вычислением критерия Стьюдента. Полученные результаты исследований подверглись статистической обработке в программе IBM SPSS Statistics 20.0 (США). Достоверность различий между группами телят определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни при $p < 0,05$.

Расчет экономической эффективности применения инъекционной формы фармакологической композиции нанопорошков железа и магния в экспериментах проводился по Никитину И.Н. с соавторами (с учетом действующих цен).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Содержание микроэлементов в окружающей среде, кормах, воде в биогеохимических условиях Астраханской области

В ходе проведённых исследований было выявлено, что Астраханская область является одной из биогеохимических провинций, в которых наблюдается дефицит различных микроэлементов. Установлено, что содержание минеральных элементов в различных типах почв исследуемых пастбищных угодий области колеблется в следующих пределах: содержание железа в почве составило $2214,2 \pm 0,13$ мг/кг; марганца – $157,68 \pm 0,65$ мг/кг; йода – $0,64 \pm 0,08$ мг/кг; селена – $0,11 \pm 0,28$ мг/кг и магния – $4081,74 \pm 0,12$ мг/кг.

Проведённое нами исследование содержания микроэлементов в кормах молодняка крупного рогатого скота, заготовленных на территории Астраханской области, показало их низкий уровень, что обусловлено недостаточным содержанием микроэлементов в почве, физико-химическим свойством почвы и видовой принадлежностью самих растений, произрастающих на данной территории. Анализ результатов исследования уровня микроэлементов в кормах телят выявил низкий уровень селена и марганца, количество железа и магния находится в кормах в нижних пределах нормы для крупного рогатого скота.

Проведённое исследование содержания микроэлементов в пробах воды, исследуемых водоёмов пастбищных угодий Астраханской области, указывает на низкий уровень селена, йода и кобальта

Таким образом, анализируя полученные результаты уровня микроэлементов в окружающей среде, кормах и воде в биогеохимических условиях Астраханской области, можно констатировать, что исследуемая территория относится к дефицитной по содержанию некоторых микроэлементов.

Разработка инъекционной формы лекарственного соединения на основе нанопорошков железа и магния

Предметом нашего исследования служила инъекционная форма фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния. Соединения на основе наночастиц данных элементов были разработаны на базе кафедры агротехнологий и ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева».

Инъекционная форма лекарственного соединения на основе нанопорошков железа и магния была приготовлена следующим способом. Ультрадисперсные порошки вышеназванных металлов смешивались в плоскодонной стеклянной колбе с пропиленгликолем, являющимся органическим растворителем, и неионогенным поверхностно-активным веществом Tween 80. Затем в раствор добавляли дистиллированную воду и доводили в колбе до метки 100 мл.

Количество микроэлементов в 1 мл полученного раствора составляло: железо – 10,0 мг, магний – 1 мг.

С целью предотвращения появления агломератов наночастиц и получения гомогенной консистенции инъекционной формы лекарственного соединения, после смешивания всех компонентов, колбу с раствором обрабатывали ультразвуком в воде, для чего её помещали в ультразвуковую ванну на 20-30 мин.

Токсикологическая характеристика соединений железа и магния

С целью исследования острой токсичности соединений железа и магния была проведена серия опытов на лабораторных белых крысах массой тела 150-200 г., сформированных на группы (n=6).

Первой группе животных, служившей контролем, вводили соответствующее количество органического растворителя пропиленгликоль, объём которого составлял 5 мл.

Соединения железа вводили подкожно в однократных дозах: 5 мг/кг (2-я группа лабораторных белых крыс), 10 мг/кг (3-я группа), 20 мг/кг (4-я группа), 40 мг/кг (5-я группа) и 50 мг/кг (6-я группа); внутривентрикулярно – 5 мг/кг (7-я группа), 15 мг/кг (8-я группа), 30 мг/кг (9-я группа), 45 мг/кг (10-я группа) и 55 мг/кг (11-я группа) массы тела животного.

Соединения магния вводили подкожно в однократных дозах: 5 мг/кг (2-я группа), 15 мг/кг (3-я группа), 30 мг/кг (4-я группа), 45 мг/кг (5-я группа) и 55 мг/кг (6-я группа); внутривентрикулярно – 5 мг/кг (7-я группа), 15 мг/кг (8-я группа), 30 мг/кг (9-я группа), 45 мг/кг (10-я группа) и 55 мг/кг (11-я группа) массы тела животного.

Введение более высоких доз соединений не представлялось возможным из-за достижения предельно допустимого максимального значения объёма введения.

В результате исследования острой токсичности, после введения изучаемых соединений, не зависимо от пути введения, в дозах от 5 до 55 мг/кг массы тела гибели лабораторных белых крыс не отмечалось, вследствие чего летальная доза соединения не была установлена. В первые и вторые сутки исследования было отмечено угнетение крыс, животные были малоподвижны, отказывались от корма и воды. С третьих суток все реакции организма возвращались в норму.

У группы крыс при введении соединений железа в дозах от 5 до 10 мг/кг за весь период наблюдений клинические признаки острой интоксикации не регистрировались. В группах лабораторных белых крыс, которым вводили соединения железа в интервале однократных доз от 20 до 55 мг/кг, клинические признаки острой интоксикации организма начинали проявляться через 10-15 минут после введения препарата и проходили самостоятельно по истечении 2-3 часов. У исследуемых животных наблюдалось возбуждённое состояние, беспокойство, реакция на звуковые раздражители была повышенной, снизился груминг, увеличилась частота сердечных сокращений и поверхностного дыхания. В группах животных при введении доз от 40 до 55 мг/кг через 20 минут после введения исследуемого соединения у крыс наступила стадия угнетения: интенсивность двигательной активности снизилась, наблюдалось непроизвольное сокращение мышц, снижение дыхательной активности, брадикардия. По истечении трёх суток после введения соединения железа у исследуемых животных признаки интоксикации начали постепенно ослабевать, общее состояние организма значительно улучшилось.

В группах лабораторных белых крыс, которым ввели соединения магния в дозах от 5 до 15 мг/кг за весь период наблюдений клинические признаки острой интоксикации отсутствовали. При введении соединений магния лабораторным крысам в дозах от 30 до 55 мг/кг, клинические признаки интоксикации организма начинали проявляться через 15 минут после введения соединения. У исследуемых

животных наблюдалось возбуждённое состояние, реакция на звуковые раздражители была повышенной, увеличилась частота сердечных сокращений и поверхностного дыхания. При введении доз от 45 до 55 мг/кг у исследуемых крыс отмечалось угнетение двигательной активности и координации движений, снижение реакции на звуковые раздражители, снижение груминга. Спустя 3 часа наблюдалась анемичность кожи и слизистых оболочек, наблюдалось непроизвольное сокращение мышц, снижение дыхательной активности. К концу вторых суток после введения соединения магния у исследуемых групп животных общее состояние значительно улучшилось, признаки интоксикации начали постепенно ослабевать.

На основании результатов исследования острой токсичности для исследования субхронической пероральной токсичности на крысах были выбраны следующие дозы: 2,5, 5 и 10 мг/кг массы тела. В каждую группу было отобрано по 6 животных. Пероральное введение соединений железа и магния до уровня дозы 10 мг/кг не показало смертности или каких-либо клинических признаков токсичности, влияющих на гомеостаз биологических систем, в течение всего периода наблюдения.

Таким образом, на основании результатов исследований и наблюдений за подопытными лабораторными белыми крысами фармакологическую композицию на основе нанопорошков железа и магния можно отнести к IV классу опасности и к группе малотоксичных веществ в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76.

Фармакокинетическое исследование соединений железа и магния

В нашем исследовании мы изучили фармакокинетические параметры нанопорошков железа и магния для белых лабораторных крыс и телят чёрно-пёстрой породы возрастом от 3-х до 4-х месяцев.

Опытным путём выявлено, что после введения фармакологической композиции на основе нанопорошка железа в дозах 5,0 мг/кг и 7,5 мг/кг массы тела животных на 1, 3, 6, 24, 48, 72, 144 и 240 час регистрируется повышение железа в сыворотке крови лабораторных крыс на 23,8%, 56,3%, 66,7%, 2,9 раза, 3,2 раза, 3,3 раза, 3,2 раза, 2,7 раза и 20,3%, 44,1%, 49,8%, 2,2 раза, 2,4 раза, 2,4 раза, 2,2 раза, 1,7 раза соответственно, относительно 0,25 часа ($p \leq 0,05$).

Применение изучаемого соединения вызывало повышение содержания железа в сыворотке крови на 16,0% (1 час), 33,6% (3 часа), 37,3% (6 часов), 44,5% (24 часа), в 2,2 раза (48 и 72 часа), 2,3 раза (144 часа) и 1,9 раза (240 часов), относительно первоначального уровня ($6,25 \pm 0,54$ мкмоль/л) ($p \leq 0,05$).

После введения фармакологической композиции на основе нанопорошка магния в дозах 0,5 мг/кг и 1,0 мг/кг массы тела животных на 1, 3, 6, 24, 48, 72, 144 и 240 час происходит повышение магния в сыворотке крови лабораторных крыс на 0%, 42,9%, 85,7%, 2 раза, 2 раза, 72,9%, 58,6% и 25,0%, в 2,2 раза, 2,3 раза, 2,7 раза, 2,7 раза, 2,5 раза, 2,2 раза, 2,2 раза соответственно, относительно 0,25 часа ($p \leq 0,05$).

Наивысшая концентрация магния в сыворотке крови телят была установлена через 48 часов после введения изучаемого соединения. Высокая концентрация магния в сыворотке крови сохранялась с 6 по 72 час после введения изучаемой

композиции. Далее следовало постепенное снижение концентрации данного соединения.

Расчет фармакокинетических параметров фармакологических композиций на основе железа и магния у лабораторных белых крыс и исследуемых групп телят представлен в таблицах 1 – 3.

Нами установлено, что полная площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время», после введения соединения на основе железа в дозах 5,0 и 7,5 мг/кг массы тела для белых крыс составила $311,32 \pm 15,87$ и $250,94 \pm 11,83$ ((мкг·ч)/мл); клиренс составил $0,003 \pm 0,0002$ л/ч и $0,004 \pm 0,0003$ л/ч; период полуэлиминации составил $37,25 \pm 3,79$ ч и $25,10 \pm 4,27$ ч; время максимальной концентрации – $62,96 \pm 2,83$ и $64,28 \pm 3,05$ ч; периферический объем распределения в сыворотке крови составил $10,36 \pm 1,33$ и $17,33 \pm 2,00$ мл; период полурезорбции составил $122,87 \pm 7,09$ и $83,08 \pm 7,31$ ч ($p \leq 0,05$) соответственно (таблица 1).

Таблица 1 – Уровень фармакокинетических показателей в сыворотке крови белых крыс при подкожном введении соединения на основе железа в дозах 5,0 и 7,5 мг/кг

№ п/п	Наименование показателей	Соед. Fe в дозе 5,0 мг/кг	Соед. Fe в дозе 7,5 мг/кг
1.	Полная площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время», (AUC), (мкг·ч)/мл	$311,32 \pm 15,87$	$250,94 \pm 11,83$
2.	Клиренс, л/ч	$0,003 \pm 0,0002$	$0,004 \pm 0,0003$
3.	Период полуэлиминации, ($t_{1/2}$), ч	$37,25 \pm 3,79$	$25,10 \pm 4,27$
4.	Время максимальной концентрации, (T_{max}), ч	$62,96 \pm 2,83$	$64,28 \pm 3,05$
5.	Периферический объем распределения, мл	$10,36 \pm 1,33$	$17,33 \pm 2,00$
6.	Период полурезорбции, ($T_{1/2}$), ч	$122,87 \pm 7,09$	$83,08 \pm 7,31$

Таблица 2 – Уровень фармакокинетических показателей в сыворотке крови белых крыс при подкожном введении соединения на основе магния в дозах 0,5 и 1,0 мг/кг

№ п/п	Наименование показателей	Соед. Mg в дозе 0,5 мг/кг	Соед. Mg в дозе 1,0 мг/кг
1.	Полная площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время», (AUC), (мкг·ч)/мл	$83,858 \pm 1,03$	$146,32 \pm 5,13$
2.	Клиренс, л/ч	$0,001 \pm 0,0001$	$0,002 \pm 0,0003$
3.	Период полуэлиминации, ($t_{1/2}$), ч	$67,94 \pm 2,03$	$68,75 \pm 6,73$
4.	Время максимальной концентрации, (T_{max}), ч	$45,37 \pm 1,33$	$25,39 \pm 1,24$
5.	Периферический объем распределения, мл	$70,146 \pm 2,87$	$126,24 \pm 5,81$
6.	Период полурезорбции, ($T_{1/2}$), ч	$231,0 \pm 8,36$	$344,57 \pm 15,39$

Полная площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время», после введения соединения на основе магния в дозах 0,5 и 1,0 мг/кг массы тела для белых крыс составила $83,858 \pm 1,03$ и $146,32 \pm 5,13$ ((мкг·ч)/мл); клиренс составил $0,001 \pm 0,0001$ л/ч и $0,002 \pm 0,0003$ л/ч; период полуэлиминации составил $67,94 \pm 2,03$ ч и $68,75 \pm 6,73$ ч; время максимальной концентрации – $45,37 \pm 1,33$ и $25,39 \pm 1,24$ ч; периферический объем распределения в сыворотке крови составил $70,146 \pm 2,87$ и

126,24±5,81 мл; периода полурезорбции составил 231,0±8,36 и 344,57±15,39 ч ($p \leq 0,05$) соответственно (таблица 2).

Таблица 3 – Уровень фармакокинетических показателей в сыворотке крови телят при внутримышечном введении соединений железа и магния

№ п/п	Наименование показателей	Соед. Fe в дозе 5,0 мг/кг	Соед. Mg в дозе 0,5 мг/кг
1.	Полная площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время», (AUC), (мкг·ч)/мл	485,56±23,08	48,29±1,33
2.	Клиренс, л/ч	0,72±0,03	0,83±0,05
3.	Период полуэлиминации, ($t_{1/2}$), ч	42,77±2,05	36,74±1,78
4.	Время максимальной концентрации, (T_{max}), ч	139,60±16,83	35,19±2,55
5.	Периферический объем распределения, мл	266,9±19,05	230,56±13,83
6.	Период полурезорбции, ($T_{1/2}$), ч	142,60±11,33	122,47±9,03

Полная площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» для телят после введения соединения железа и магния в изучаемых дозах составил 485,56±23,08 и 48,29±1,33 (мкг·ч)/мл, клиренс – 0,72±0,03 и 0,83±0,05 л/ч, период полуэлиминации – 42,77±2,05 и 36,74±1,78 ч, время максимальной концентрации – 139,60±16,83 и 35,19±2,55 ч, периферический объем распределения – 266,9±19,05 и 230,56±13,83 мл, период полурезорбции – 142,60±11,33 и 122,47±9,03 ч ($p \leq 0,05$) соответственно (таблица 3).

Таким образом, фармакокинетические процессы: всасывание, распределение, метаболизм и выведение у животных отличаются в видовом аспекте. В фармакокинетике изучаемых веществ отчетливо прослеживаются периоды всасывания, максимальной концентрации и реабсорбции действующих веществ в сыворотке крови белых крыс и телят. Экспериментально рассчитанные фармакокинетические показатели характеризуют изучаемые соединения, как биодоступные для животных.

Особенности обмена железа в организме животных и влияние на него фармакологической композиции нанопорошков железа

При изучении особенности обмена железа в организме животных и влияния на него фармакологической композиции на основе нанопорошков железа были сформированы три группы белых лабораторных крыс и три группы телят по 6 животных в каждой группе. Первая группа животных служила контролем, второй и третьей группе внутримышечно вводили соединения железа в дозе 5,0 и 7,5 мг/кг массы тела. Кровь для исследований брали на 7 и 14 сутки.

Установлено, что после введения изучаемого соединения в дозах 5,0 и 7,5 мг/кг на 7-е сутки исследования уровень общего сывороточного железа у белых лабораторных крыс повысился на 13% и 19%; концентрация сывороточного железа повысилась на 16,5% и 27,7%; уровень ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки крови повысилась на 9,3% и 17,5%; концентрация трансферрина повысилась до 4,58±0,28 г/л и 5,01±0,66 г/л; коэффициент

насыщения трансферрина железом повысился до 0,52%, и 0,54% ($p \leq 0,05$) соответственно, относительно контрольных значений.

При оценке показателя обмена железа в организме белых крыс на 14-е сутки установлено, что после введения изучаемого соединения в дозе 5,0 мг/кг уровни ОЖС, СЖ и НЖСС повысились на 20,2%, 18,2% и 22,1% ($p \leq 0,05$) соответственно, относительно контроля. Повышение дозы до 7,5 мг/кг массы тела животного вызывало повышение уровня ОЖС, СЖ и НЖСС на 20,7%, 14,5% и 26,9% ($p \leq 0,05$) соответственно, относительно контрольных значений. На 14-е сутки коэффициент насыщения трансферрина железом после введения соединения железа в дозе 5,0 и 7,5 мг/кг составил 0,50% и 0,48% ($p \leq 0,05$) соответственно.

После введения изучаемого соединения в дозах 5,0 и 7,5 мг/кг уровень ОЖС у телят повысился на 17,1% и 22,6%; концентрация СЖ повысилась на 22,3% и 28,1%; НЖСС повысилась на 13,7% и 19,0%; концентрация трансферрина повысилась до $9,10 \pm 1,03$ г/л и $10,27 \pm 1,33$ г/л ($p \leq 0,05$) соответственно, относительно контрольных значений. Коэффициент насыщения трансферрина железом практически не изменился и составил 0,41% у обеих групп.

Установлено, что на 14-е сутки исследования после введения соединения железа в дозе 5,0 мг/кг массы тела уровни ОЖС, СЖ и НЖСС повысились на 24,9%, 35% и 18,4% ($p \leq 0,05$) соответственно, относительно контроля. Коэффициент насыщения трансферрина составил 0,43%. При увеличении дозы соединения до 7,5 мг/кг массы тела так же произошло увеличение уровней ОЖС, СЖ и НЖСС на 26,5%, 41,1% и 17,1% ($p \leq 0,05$) соответственно, относительно контроля. Коэффициент насыщения трансферрина при этом составил 0,44%. Было выявлено снижение концентрации трансферрина относительно результатов на 7-ой день исследования и составляло $8,59 \pm 0,68$ г/л и $9,00 \pm 1,03$ г/л ($p \leq 0,05$) соответственно, относительно контрольных значений.

В результате исследования было установлено, что фармакокомпозиция на основе нанопорошков железа является более безопасной и биодоступной для организма животных, чем обычные формы соединений железа.

Влияние инъекционной формы фармакологической композиции нанопорошков железа и магния на гематологические показатели телят

С целью определения клинико-терапевтической эффективности фармакокомпозиции на основе нанопорошков железа и магния нами были проведены лабораторные исследования на телятах чёрно-пёстрой породы возрастом 3-4 месяца, сформированных в две группы по 6 голов в каждой. Изучаемые соединения животным вводили внутримышечно: железо в дозе 5,0 мг/кг и магний в дозе 0,5 мг/кг. Композиция вводилась телятам в объёме до 10 мл. Кровь для исследования брали на 7 и 14 сутки.

По результатам гематологического исследования было установлено, что после введения изучаемого соединения уровень эритроцитов на 7-е и 14-е сутки повысился на 7,2% и 6,8% относительно контроля. У исследуемых животных исходный уровень гемоглобина составил $101,45 \pm 5,98$ г/л. На 7-е сутки исследования, после введения композиции количество гемоглобина повысилось на 9% и на 7,4% на 14-е сутки относительно контроля. Количество лейкоцитов

повысилось на 6,5% (на 7-е сутки) и 5,1% (на 14-е сутки) соответственно относительно контроля. Существенных изменений скорости оседания эритроцитов за весь период исследования у телят не наблюдалось (таблица 4).

Таблица 4 – Гематологические показатели телят после введения фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния (n=6)

Показатель	Контроль	7-е сутки	14-е сутки
Эритроциты, $10^{12}/л$	$5,90 \pm 0,12$	$6,32 \pm 0,14^*$	$6,30 \pm 0,91^*$
Гемоглобин, г/л	$101,45 \pm 5,98$	$110,55 \pm 4,29$	$108,95 \pm 3,02$
Лейкоциты, $10^9/л$	$8,43 \pm 0,24$	$8,97 \pm 0,42$	$8,85 \pm 0,05$
СОЭ, мм/ч	$0,96 \pm 0,001$	$0,97 \pm 0,45$	$0,92 \pm 0,03$

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Анализ изменений лейкоцитарных показателей крови телят после внутримышечного введения фармакологической композиции нанопорошков железа и магния выявил достоверное повышение эозинофилов (+10,2%) и палочкоядерных нейтрофилов (+9,8%) на 7-е сутки исследования относительно контрольных значений. В остальных изучаемых показателях достоверных изменений не обнаружено (таблица 5).

Таблица 5 – Лейкоцитарная формула крови телят после введения фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния (n=6)

Показатель, %	Контроль	7-е сутки	14-е сутки
Моноциты	$3,00 \pm 0,13$	$3,1 \pm 2,35$	$3,0 \pm 1,98$
Лимфоциты	$60,451 \pm 0,14$	$60,94 \pm 0,79$	$60,0 \pm 0,35$
Базофилы	$0,0 \pm 0,00$	$0,0 \pm 0,00$	$0,0 \pm 0,00$
Эозинофилы	$3,47 \pm 0,66$	$3,8 \pm 0,66$	$3,82 \pm 0,13$
Нейтрофилы палочкоядерные	$6,34 \pm 0,34$	$6,9 \pm 0,46^*$	$6,87 \pm 0,01^*$
Нейтрофилы сегментоядерные	$27,04 \pm 0,15$	$27,6 \pm 0,14$	$27,54 \pm 1,92$

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Полученные в ходе лабораторных исследований результаты оценки изменений гематологических показателей у телят после введения фармакологической композиции нанопорошков железа и магния не показали отклонение показателей за пределы референсных значений

Изучив результаты лабораторного исследования, нами было установлено положительное влияние инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния на гематологические показатели телят. Повышение уровня ряда гематологических показателей свидетельствует о нормализации минерального обмена у исследуемых животных.

Влияние инъекционной формы фармакологической композиции нанопорошков железа и магния на биохимические показатели крови телят

В ходе исследования влияния инъекционной формы фармакологической композиции нанопорошков железа и магния на биохимические показатели крови телят было выявлено достоверное повышение ряда показателей.

По результатам биохимического исследования исходный уровень общего белка составил $73,40 \pm 2,03$ г/л. На 14-е сутки исследования, после введения фармакологической композиции было установлено повышение уровня данного показателя на 10,7% относительно контроля.

Концентрация мочевины после внутримышечного введения фармакологической композиции нанопорошков железа и магния повысилась на 8,1% и 11,8 % на 7-е и 14-е сутки соответственно относительно контрольных значений.

Концентрация глюкозы на 7-е сутки исследования повысилась на 10,4% относительно контроля и на 15,6% на 14-е сутки соответственно.

По результатам биохимического исследования наблюдалось повышение уровня лактатдегидрогеназы относительно контрольных значений ($448,6 \pm 3,17$ Ед/л). На 7-е сутки исследования данный показатель повысился на 20,9% и на 24,1% на 14-е сутки исследования относительно контроля.

В остальных изучаемых показателях достоверных изменений не обнаружено (таблица 6).

Таблица 6 – Биохимические показатели крови телят после введения фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния (n=6)

Показатель, ед. изм.	Контроль	7-е сутки	14-е сутки
Общий белок, г/л	$73,40 \pm 2,03$	$73,03 \pm 0,41$	$81,25 \pm 0,21^*$
Альбумин, г/л	$28,37 \pm 0,79$	$28,73 \pm 0,45$	$27,01 \pm 4,03$
Глобулин, г/л	$31,26 \pm 0,75$	$32,05 \pm 0,73$	$32,74 \pm 1,18$
Мочевина, ммоль/л	$7,21 \pm 0,64$	$7,79 \pm 2,73$	$8,0 \pm 1,27$
Холестерин, Ммг/г	$3,11 \pm 0,23$	$3,07 \pm 4,98^*$	$3,12 \pm 0,01$
Глюкоза, ммоль/л	$3,67 \pm 0,72$	$4,05 \pm 29,46^*$	$4,2 \pm 0,38$
АсАТ, Ед/л	$61,90 \pm 6,63$	$63,02 \pm 3,87$	$62,92 \pm 0,67^*$
АлАТ, Ед/л	$18,14 \pm 1,27$	$19,06 \pm 0,01$	$18,54 \pm 2,23^*$
ЛДГ, Ед/л	$448,6 \pm 3,17$	$542,35 \pm 0,41$	$557,16 \pm 0,41^*$
ЩФ, Ед/л	$148,26 \pm 0,73$	$147,84 \pm 3,15$	$148,91 \pm 2,81$

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Полученные в ходе лабораторных исследований биохимические показатели крови телят после введения фармакологической композиции нанопорошков железа и магния не выходили за пределы референсных значений.

Анализ полученных в ходе лабораторного исследования уровней биохимических параметров крови у телят не выявил гепатотоксичность и

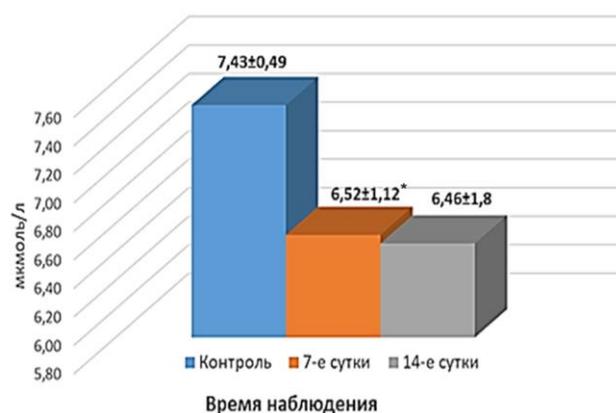
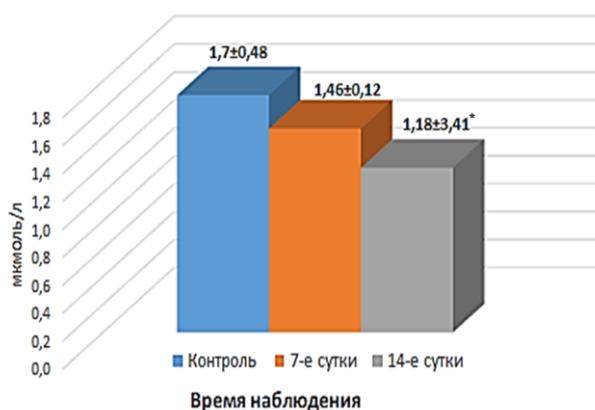
нефротоксичность, что подтверждает безопасность воздействия на их организм инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния.

Результаты биохимического анализа крови свидетельствуют о положительном влиянии инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния на организм телят.

Влияние инъекционной формы фармакологической композиции нанопорошков железа и магния на изменения показателей перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты организма телят

В результате исследования было установлено, что после внутримышечного введения инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния уровень малонового диальдегида в сыворотке крови телят понизился на 7-е сутки на 14,1% и на 14-е сутки на 30,5% относительно контрольных значений ($1,7 \pm 0,48$ мкмоль/л) (рисунок 2).

По результатам лабораторного исследования исходный уровень диеновых конъюгатов в сыворотке крови телят составил $7,43 \pm 0,49$ мкмоль/л. После введения исследуемой фармакокомпозиции уровень данного показателя в сыворотке крови телят на 7-е сутки исследования понизился до $6,52 \pm 1,12$ мкмоль/л (на 12,37%) и до $6,46 \pm 1,8$ мкмоль/л (на 13,02%) на 14-е сутки относительно контрольных значений (рисунок 3).

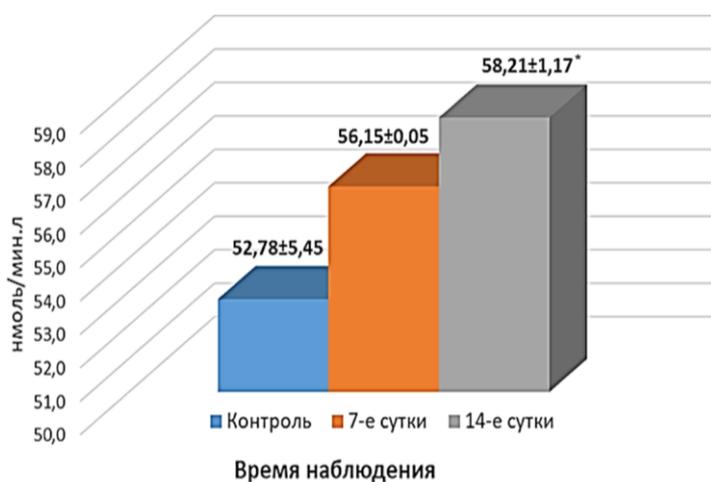


* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Рисунок 2 - Уровень малонового диальдегида в сыворотке крови телят после внутримышечного введения композиции нанопорошков железа и магния

Рисунок 3 – Уровень диеновых конъюгатов в сыворотке крови телят после внутримышечного введения композиции нанопорошков железа и магния

После внутримышечного введения исследуемой инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния активность каталазы в сыворотке крови телят на 7-е сутки повысилась до $56,15 \pm 0,05$ мкмоль/л (на 6,4%) и до $58,21 \pm 1,17$ мкмоль/л (до 10,3%) на 14-е сутки по сравнению с контрольным значением ($52,78 \pm 5,45$ мкмоль/л) (рисунок 4).



* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Рисунок 4 – Активность каталазы в сыворотке крови телят после внутримышечного введения композиции нанопорошков железа и магния

На основании результатов лабораторного исследования мы выявили, что внутримышечное введение инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния не вызывало повышения концентрации в сыворотке крови телят уровня малонового диальдегида и диеновых конъюгатов. Исходя из этого можно заключить, что исследуемые дозы соединения не вызывают окислительного стресса у телят и положительно влияют на антиоксидантную защиту организма.

Влияние инъекционной формы фармакологической композиции нанопорошков железа и магния на рост и развитие телят

Оценка динамики живого веса и среднесуточного привеса телят в комплексе с другими показателями даёт полную картину эффективности разрабатываемой инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния.

Установлено, что группа животных, которым дополнительно внутримышечно вводили фармакологическую композицию на основе нанопорошков железа и магния, на протяжении всего периода исследования показала интенсивный рост живого веса по сравнению с контрольной группой. Выявлено, что на 30-е сутки наблюдения у опытной группы телят прирост живого веса был на 2,9 кг, а на 60-е сутки – на 3,8 кг по сравнению с контрольной группой (таблица 7).

Интенсивность роста у телят опытной группы подтверждается их среднесуточными привесами. Исследование динамики среднесуточного привеса телят показал, что на 30-е сутки исследования прослеживается достоверное увеличение показателей среднесуточного привеса у телят опытной группа на 58 г по сравнению с контрольной группой. На 60-е сутки исследования данный показатель у опытной группы животных был выше на 44 г относительно контрольной группы (таблица 8).

Таблица 7 - Динамика показателей живого веса телят, (n=6)

Показатели	Группа животных	Контрольные значения	30-е сутки	60-е сутки
Живой вес телят, кг	Контрольная группа	89,7±0,73	112,8±1,35	137,9±0,41
	Опытная группа	90,1±0,17	116,1±0,64	141,7±1,32

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Таблица 8 - Динамика показателей среднесуточного привеса телят, (n=6)

Показатели	Группа животных	14-е сутки	30-е сутки	60-е сутки
Среднесуточный привес телят, г	Контрольная группа	583±0,42	784±0,72	829±0,16
	Опытная группа	615±1,73	742±1,53	873±0,32
Затраты корм. ед. на 1 кг привеса	Контрольная группа	8,7±1,12	9,1±0,16	9,3±0,41
	Опытная группа	8,5±0,36	7,7±0,78*	7,9±1,02*

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

По результатам исследования влияния инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния на основные морфофизиологические показатели телят установлено, что на 14-е сутки исследования у обеих групп телят по основным промерам тела значения были практически одинаковые. Различия начали проявляться на 60-е сутки исследования и были выше у группы животных, которым дополнительно вводили фармакологическую композицию на основе нанопорошков железа и магния. Так, у опытной группы телят параметр «высота в холке» был выше на 1,9% относительно контрольной группы и составил 117,4±0,04 см, «косая длина туловища» выше на 2,3%, «высота в крестце» - на 1,96%, «обхват груди» - на 0,9%, «ширина в маклоках» - на 4,5%. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии исследуемого соединения на организм телят (таблица 9).

Таблица 9 – Морфофизиологические показатели телят после введения фармакологической композиции нанопорошков железа и магния (n=6)

Показатель, см	14-е сутки		60-е сутки	
	Контрольная группа	Опытная группа	Контрольная группа	Опытная группа
Высота в холке	100,1±1,73	101,6±1,41	115,1±0,2	117,4±0,04
Косая длина туловища	98,0±1,48	98,9±0,33	119,0±0,14	121,8±1,26
Высота в крестце	107,1±0,02	108,8±0,54	117,2±0,13	119,5±0,01
Обхват груди	123,8±1,14	124,3±1,06	153,7±0,05	155,1±0,15
Ширина в маклоках	27,1±0,7	27,7±0,10	35,5±0,07	37,1±0,03

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Результаты проведенного исследования показали, что дополнительное введение телятам фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния способствовало переваримости питательных веществ, увеличению среднесуточных привесов при одновременном снижении затрат корма на 1 кг

привеса. Таким образом, разработанное фармакологическое соединение оказывает телятам стимулирующее действие, способствующее повышению показателей живого веса и среднесуточных привесов.

Экономическая эффективность применения инъекционной формы фармакологической композиции нанопорошков железа и магния

Расчет экономической эффективности применения инъекционной формы фармакологической композиции нанопорошков железа и магния проводился с использованием «Методики определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий», утвержденной Департаментом ветеринарии по формуле Никитина И.Н.

Расчет предотвращенного ущерба производился по формуле:

$ПУ = М * (Вз - Вб) * ТЦ * \text{продолжительность заболевания (дни)}$, где
ПУ – предотвращенный ущерб (руб.);

М – количество больных/исследуемых животных;

Вз – средняя продуктивность здоровых животных;

Вб – средняя продуктивность больных животных;

ТЦ – цена продукции за 1 кг.

Так, было установлено, что экономический ущерб, предотвращенный в результате ликвидации болезни при использовании исследуемой фармакокомпозиции составил:

$$ПУ = 18 * (4,5 - 4,1) * 190 * 60 = 82\ 080 \text{ руб.}$$

Расчет экономического эффекта проведенных ветеринарных мероприятий производился по формуле:

$ЭП = ПУ - ЗВ$, где

ЭП – экономический эффект проведенных ветеринарных мероприятий (руб.);

ЗВ – затраты на ветеринарные мероприятия (руб.).

$$ЭП = 82\ 080 - 12\ 930 = 69\ 150 \text{ руб.}$$

Расчет экономической эффективности ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат производился по формуле:

$$ЭМ = ЭП / ЗВ$$

$$ЭМ = 69\ 150 / 12\ 930 = 5,34 \text{ руб.}$$

Таким образом, можно сделать заключение, что применение инъекционной формы фармакологической композиции нанопорошков железа и магния при расчете на 18 голов телят черно-пестрой породы позволяет предотвратить экономический ущерб на сумму 82 080 руб. Расчет экономической эффективности проведенных ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат составил 5,34 руб., что показывает положительную экономическую эффективность при проведении лечебно-профилактических мероприятий с использованием исследуемой фармакокомпозиции.

Проведенные в ходе исследования серии опытов доказали, что применение инъекционной формы фармакологической композиции нанопорошков железа и магния благотворно влияет на состояние организма телят.

ВЫВОДЫ

1. На основании полученных результатов Астраханскую область можно отнести к дефицитной по содержанию ряда микроэлементов. Установлено, что содержание минеральных элементов в исследуемых пастбищных угодьях области колеблется в следующих пределах: содержание железа составило $2214,2 \pm 0,13$ мг/кг; марганца – $157,68 \pm 0,65$ мг/кг; йода – $0,64 \pm 0,08$ мг/кг; селена – $0,11 \pm 0,28$ мг/кг и магния – $4081,74 \pm 0,12$ мг/кг.

2. Подкожное и внутрижелудочное введение соединений наночастиц железа и магния лабораторным белым крысам в дозах от 5 до 10 мг/кг не вызвало признаков острой интоксикации, что позволяет отнести данное соединение к IV классу опасности и группе малотоксичных веществ.

3. В фармакокинетике изучаемых веществ отчетливо прослеживаются периоды всасывания, максимальной концентрации и реабсорбции действующих веществ в сыворотке крови лабораторных белых крыс и телят. Экспериментально рассчитанные фармакокинетические показатели характеризуют изучаемые соединения, как биодоступные для животных.

4. После введения соединения на основе нанопорошка железа в дозе 5,0 мг/кг концентрация трансферрина в крови телят повысилась до $9,10 \pm 1,03$ г/л и до $10,27 \pm 1,33$ г/л - в дозе 7,5 мг/кг; КНТ в дозах 5,0 мг/кг и 7,5 мг/кг практически не изменился и составил 0,41% у обеих групп; уровни ОЖС, СЖ и НЖСС в дозе 5,0 мг/кг массы тела повысились на 24,9%, 35% и 18,4%; в дозе 7,5 мг/кг массы тела на 26,5%, 41,1% и 17,1% соответственно.

5. Результаты лабораторных исследований доказывают положительное влияние соединения на основе нанопорошков железа и магния на процессы кроветворения в организме телят, что выражается повышением следующих гематологических показателей: эритроцитов на 7,2% и 6,8%, гемоглобина на 9% и на 7,4%, лейкоцитов на 6,5% и 5,1% на 7-е и 14-е сутки соответственно относительно контрольных значений. Установлено повышение эозинофилов на 10,2% и палочкоядерных нейтрофилов на 9,8% на (на 7-е сутки), уровня общего белка на 10,7% (на 14-е сутки), мочевины на 8,1% и 11,8 %, глюкозы на 10,4% и 15,6%, ЛДГ на 20,9% и 24,1% на 7-е и 14-е сутки соответственно относительно контроля.

6. Установлено, что внутримышечное введение инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния не вызывало повышения концентрации в сыворотке крови телят уровня малонового диальдегида и диеновых конъюгатов. Активность каталазы в сыворотке крови телят на 7-е и 14-е сутки повысилась на 6,4% и 10,3%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Внедрение в ветеринарную практику применения инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния позволит не только предотвратить развитие алиментарных заболеваний у молодняка, но и оптимизирует обменные процессы, тем самым повысив прирост живой массы телят.

2. В лечебно-профилактических целях для повышения концентрации железа и магния в организме телят рекомендуется применение инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния. Разработанное соединение вводится внутримышечно телятам в объёме до 10 мл (железо в дозе 5,0 мг/кг и магний в дозе 0,5 мг/кг).

3. Полученные данные включены в учебный процесс в ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева» и ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова».

4. Результаты исследований внедрены в производство Государственного бюджетного учреждения Астраханской области «Приволжская районная ветеринарная станция» и Государственного бюджетного учреждения Астраханской области «Енотаевская районная ветеринарная станция».

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Имеющиеся на сегодняшний день данные указывают на то, что микроэлементы могут модулировать аспекты окислительного метаболизма, энергетического обмена и иммунной функции у крупного рогатого скота, особенно у молодняка в период интенсивного роста. В ходе проведенных исследований было детально изучено влияние на организм телят разработанной инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния. Полученные результаты позволили оценить клинико-терапевтическую эффективность использования данного соединения микроэлементов и рекомендовать для дальнейшего использования в ветеринарной практике с целью лечения и профилактики при гипомикроэлементозах животных.

Актуальным представляется разработка и внедрение в ветеринарную практику инновационных лекарственных форм соединений с использованием нанотехнологий на основе ультрадисперсных частиц металлов, обладающих более высокой биодоступностью и безопасностью для организма животных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В журналах, входящих в Перечень ВАК РФ

1. Особенности про- и антиоксидантной системы крупного рогатого скота в постнатальном онтогенезе в биогеохимических условиях Астраханской области / **И. С. Михайлова**, В. В. Зайцев, В. М. Яралиев [и др.] // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2021. – Т. 247, № 3. – С. 150-156.

2. 3. Клинико-гематологические показатели телят в биогеохимических условиях астраханской области / **И. С. Михайлова**, В. В. Зайцев, Н. А. Пудовкин [и др.] // Международный вестник ветеринарии. – 2021. – № 4. – С. 135-141.

3. Характеристика мочевинообразовательной функции печени телят в биогеохимических условиях астраханской области / **И. С. Михайлова**, Н. А. Пудовкин, Н. И. Захаркина [и др.] // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2023. – № 1. – С. 119-123.

4. Особенности обмена железа в других животных и влияние на него фармакологической композиции на основе наножелеза / **И. С. Михайлова**, Н. А. Пудовкин, С. Д. Клюкин, Н. И. Захаркина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2023. – Т. 254, № 2. – С. 168-173.

В сборниках, входящих в РИНЦ

5. Зависимость про- и антиоксидантной системы крупного рогатого скота в условиях селенодефицита в Астраханской области / В. В. Зайцев, **И. С. Михайлова**, Н. А. Пудовкин, Д. В. Воробьев // Каспий в цифровую эпоху: материалы Национальной научно-практической конференции с международным участием в рамках Международного научного форума «Каспий 2021: пути устойчивого развития», Астрахань, 27 мая 2021 года / Астраханский государственный университет. – Астрахань: Издательский дом «Астраханский университет», 2021. – С. 265-268.

6. **Михайлова И.С.**, Оценка влияния железосодержащих препаратов на лабораторных белых крыс / И.С. Михайлова, Н.А. Пудовкин, Д.В. Воробьев // Международная научно-практическая конференция «Современные достижения в решении актуальных проблем агропромышленного комплекса». Минск. – 2022. – С. 306–309.

7. Актуализация изучения фармакотерапии микроэлементозов у продуктивных животных инновационными формами нанопрепаратов / **И. С. Михайлова**, Н. А. Пудовкин, Н. И. Захаркина, Д. В. Воробьев // Содержательные и процессуальные аспекты современного образования: Материалы V Международной научно-практической конференции, Астрахань, 24 февраля 2023 года. – Астрахань: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева», 2023. – С. 215-217.