

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. В.Н. ТАТИЩЕВА»

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
доктор биологических наук, доцент
Пудовкин Николай Александрович

Астрахань 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Влияние микроэлементов на продуктивность и здоровье сельскохозяйственных животных.....	10
1.2. Биохимические особенности распределения железа и магния в окружающей среде.....	21
1.3. Токсичность железа и магния для организма сельскохозяйственных животных.....	29
1.4. Перспективы использования ультрадисперсных наночастиц микроэлементов для сельскохозяйственных животных.....	32
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
3.1. Содержание микроэлементов в окружающей среде, кормах, воде в биогеохимических условиях Астраханской области.....	48
3.2. Разработка инъекционной формы лекарственного соединения на основе нанопорошков железа и магния.....	57
3.3. Токсикологическая характеристика соединений железа и магния.....	60
3.4. Фармакокинетическое исследование соединений железа и магния.....	68
3.5. Особенности обмена железа в организме животных и влияние на него фармакологической композиции нанопорошков железа.....	85
3.6. Влияние инъекционной формы фармакологической композиции нанопорошков железа и магния на гематологические показатели телят.....	90
3.7. Влияние инъекционной формы фармакологической композиции нанопорошков железа и магния на биохимические показатели крови телят.....	94
3.8. Влияние инъекционной формы фармакологической композиции нанопорошков железа и магния на изменения показателей перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты организма телят.....	97
3.9. Влияние инъекционной формы фармакологической композиции нанопорошков железа и магния на рост и развитие телят.....	104

3.10. Экономическая эффективность применения инъекционной формы фармакологической композиции нанопорошков железа и магния.....	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	116
ВЫВОДЫ	126
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	131
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	153
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	154
ПРИЛОЖЕНИЕ 3	155
ПРИЛОЖЕНИЕ 4	156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследований. Отрасль животноводства занимает одно из центральных мест в структуре агропромышленного комплекса. Его главной задачей является обеспечение населения страны доброкачественным и безопасным сельскохозяйственным сырьём. Основным фактором повышения продуктивности молодняка крупного рогатого скота является их полноценное и сбалансированное кормление. Жизнеспособность телят, их рост и развитие, продуктивность и воспроизводительная функция, а также здоровье в целом находятся в прямой зависимости от содержания в их кормах макро- и микроэлементов. Микроэлементы участвуют в регуляторных физиологических и биохимических процессах, таких как активность пищеварительных и окислительно-восстановительных ферментов, поддержание осмотического давления, кислотно-щелочного равновесия, а также служат в качестве активаторов ферментов структурных элементов. Чтобы добиться хороших показателей роста и развития молодняка крупного рогатого скота в производственных условиях, необходима оптимизация их минерального питания [27, 34, 48, 103]

Природно-климатический потенциал Астраханской области благоприятен для развития высокопродуктивного животноводства, однако, существенным фактором, сдерживающим рост производства животноводческой продукции, являются гипомикроэлементозы. 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. Экономический ущерб от этих заболеваний складывается из снижения и утраты продуктивности, а также гибели племенных животных. Вследствие чего неуклонно возрастает потребность внедрения в животноводство достижений высоких технологий ветеринарной науки [19-26, 30, 85, 116, 118, 166].

В настоящее время 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. В связи с этим остаётся актуальной проблема изучения влияния ультрадисперсных частиц металлов на организм сельскохозяйственных животных [5, 7, 57, 80, 99, 106].

В ветеринарной практике применяется большой спектр препаратов для восполнения дефицита различных минеральных элементов. 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 [5, 33, 80].

Степень разработанности темы. Инновационные методы нанотехнологий всё теснее входят в нашу жизнь и находят широкое применение в области здравоохранения, сельского хозяйства, ветеринарной медицине 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 [7, 33, 57, 80, 93-95, 104].

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 [47, 80, 83, 88].

В связи с вышеперечисленным представленные в работе исследования являются актуальными.

Цель и задачи исследований. 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.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Влияние микроэлементов на продуктивность и здоровье сельскохозяйственных животных

В настоящее время всё большее значение в развитии социально-экономического потенциала в России приобретает сельское хозяйство, а именно его важнейшая отрасль – животноводство. Поскольку спрос на производство доброкачественного и безопасного животноводческого сырья для населения страны неуклонно растёт, одной из приоритетных задач, выступающей перед животноводством, является обеспечение полноценным кормлением всех сельскохозяйственных животных [55, 58, 76].

Кормление является одним из регулируемых человеком факторов, оказывающих значительное влияние на повышение продуктивности, сохранение высокопроизводительных функций и здоровья сельскохозяйственных животных, а, следовательно, и на химический состав и биологическую полноценность продукции животноводства. Полноценное питание животных заключается не только в обеспечении их достаточным количеством корма, но и его качеством, содержанием в нём всех необходимых питательных веществ, в том числе микро- и макроэлементов [27, 34, 43, 48, 76, 115].

Значение микроэлементов в организме животных чрезвычайно велико, поскольку они являются его неотъемлемыми компонентами, обеспечивающими нормальное течение всех процессов, происходящих в организме. Доказано, что в тканях животных содержится большой набор различных элементов, часть из которых присутствует в организме в низких концентрациях от сотен миллиграмм до нескольких грамм (0,00001% - 0,01%). Однако, не смотря на такое ничтожно малое количество, даже незначительное нарушение их концентрации может привести к различного рода дисфункциям и развитию большого спектра заболеваний. Такие состояния получили общее определение «микроэлементозы», которое объединяет в себе такие понятия как дефицит (гипомикроэлементозы), избыток (гипермикроэлементозы) или дисбаланс (дисэлементозы) микроэлементов в организме [27, 62, 74, 101].

Научно доказано, что дефицит микроэлементов оказывает существенное влияние на организм животных в целом, наблюдается нарушение обмена веществ, естественной резистентности, снижение функций репродуктивной системы, что особенно часто проявляется в период беременности и лактации и приводит к ранним абортam и потери новорожденных животных. Наиболее выражено проявляется дефицит микроэлементов у молодняка, что связано с их необходимостью для нормального течения роста и развития их организма [27, 56, 76, 86, 164].

Микроэлементы играют специфическую роль в организме животных, выступая в качестве пластического материала в скелетных соединительных тканях, тем самым, поддерживая нормальный рост и развитие костей и мягких тканей, они необходимы для поддержания постоянства внутренней среды организма, осмотического давления, буферной системы, кислотно-щелочном равновесии, иммунобиологической реактивности, метаболической регуляции, стимулируют кроветворение, участвуют в водно-солевом, кислородном обмене, обмене белков, жиров и углеводов, без их участия не возможно функционирование всех органов и систем организма. Таким образом, только при сбалансированной концентрации минеральных веществ организм животного сохраняет здоровье и даёт наибольшую продуктивность [27, 64, 78, 164].

Каждый элемент выполняет в организме свою определённую функцию и его недостаток, как и переизбыток, проявляется специфическими клиническими признаками. В рамках нашего исследования было изучено влияние таких жизненно необходимых для организма сельскохозяйственных животных микроэлементов, как железо и магний.

Железо является одним из жизненно необходимых микроэлементов для сохранения здоровья и продуктивности животных, который играет ключевую роль во многих метаболических процессах. В организме железо содержится в ионной форме и виде органических соединений, которые делятся на две группы: геминные (порфириновые) и негеминные (непорфириновые). К геминным формам относится гемоглобин, миоглобин, цитохромоксидаза, каталаза,

пероксидаза, а негеминовые формы железа представлены трансферрином, ферритином, гемосидерином, а также некоторыми протеинами железа. При этом содержание геминовой формы в организме составляет 70-75% от общего количества железа, а негеминовой лишь 25-30%. Наибольшая концентрация железа, около 65% от общего количества, содержится в циркулирующей крови (в эритроцитах (в составе гемоглобина) его концентрация составляет 100—105 мг%, в сыворотке крови (в составе трансферрина) около 0,11—0,2 мг%), 10% железа приходится на содержание в печени, 10% в селезенке, по 5% в мышцах и скелете и 2% железа содержится в других органах [2, 27, 53, 127, 140, 165].

Железо необходимо для синтеза ДНК, РНК, а также синтеза белка, нуклеиновых кислот и клеточных ферментов, включая оксидазы, каталазопероксидазы, цитохромы, рибонуклеотидредуктазы, аконитазы и оксид азота. Соединения данного элемента участвует в процессах энергетического метаболизма, клеточного деления, дыхания, окислительно-восстановительных реакциях в организме, влияют на процесс кроветворения и каталитические функции [120, 138, 167, 173].

Атом железа, входящий в состав гемоглобина, способен связывать кислород, образуя оксигемоглобин. Являясь дыхательным пигментом крови, гемоглобин синтезируется в эритроцитах и придаёт ей красный цвет. Помимо этого, одной из функций гемоглобина является доставка от лёгких к тканям экзогенного кислорода, а обратно в лёгкие уносит эндогенный углекислый газ. Миоглобин является важным кислородосвязывающим белком сердечной и скелетной мускулатуры, который обеспечивает транспорт и регулирование содержание кислорода. В отличие от гемоглобина данный белок проявляет меньшую способность к связыванию кислорода. Железопротеид ферритин, состоящий из бесцветного апаферритина, выполняет функцию внутриклеточного депо железа. Данный белок содержится практически во всех органах и тканях организма, но большая его часть сконцентрирована в печени. Гликозилированный белок трансферрин служит транспортной формой ионов железа [2, 36, 120, 132].

Всасывается железо у животных преимущественно в двенадцатиперстной кишке, истощение внутриклеточного пула железа приводит к гибели клетки путем апоптоза. Железо в трехвалентной форме плохо всасывается из кишечного тракта. Двухвалентная форма железа обычно связывается с хелатором во время переваривания, таким как гистидин, муцин или фруктоза, который улучшает усвоение железа путем солюбилизации иона Fe и защиты его в железистом состоянии [18, 45]. Образование комплексов Fe–аминокислота может позволить железу использовать переносчики аминокислот для перемещения по кишечнику. Железо также может образовывать комплексы с желудочной секрецией, что позволяет ему оставаться растворимым в более нейтральной среде кишечника с pH. Белок-шаперон, поли (rC)-связывающий белок 1, может использоваться для транспорта железа к базолатеральной мембране. Другой белок-переносчик двухвалентного металла DMT1 является основным переносчиком железа через апикальную мембрану. Ферриредуктаза, такая как дуоденальный цитохром B (DcytB), на апикальной поверхности энтероцитов восстанавливает трехвалентную форму железа перед его транспортировкой [132, 137, 156, 164, 167].

Когда запасы железа достаточны, количество белка-переносчика DMT1 снижается. Энтероциты вырабатывают ферритин, который связывает и изолирует основную часть двухвалентного железа, пересекающего апикальную мембрану. Гепсидин, гормон, вырабатываемый в печени, связывается с ферропортином, переносчиком железа в базальной мембране, блокируя его способность выводить железо из клетки. Экспрессия гепсидина регулируется запасами железа в печени и может сигнализировать тонкому кишечнику о снижении всасывания железа [132, 137, 146, 147, 161].

При недостатке железа в организме животных происходит угнетение функции кроветворения и ферментных систем, что может повлечь развитие гипоксии, нарушение метаболических функций. При остром длительном дефиците железа у животных может наблюдаться изменение качественного состава эритроцитов и угнетение их продукции, в костном мозге могут быть обнаружены эритробласты. Дефицит железа и железосодержащих комплексов

приводит к снижению уровня гемоглобина в организме, что сопровождается нарушением окислительных процессов и развитию кислородного голодания. Поскольку образование в организме гемоглобина происходит непрерывно в течение всей жизни животного, то содержание железа в рационе должно присутствовать постоянно. Недостаток железа в организме животных приводит к возникновению различных тканевых изменений, снижается активность митохондриальной моноаминоксидазы, цитохромоксидазы и глицерофосфатоксидазы, сопровождающиеся развитием у животных мышечной слабости. Всё это в совокупности приводит к поражению различных органов и систем организма животных [2, 27, 56, 127, 165].

Поскольку корм является единственным источником поступления соединений железа в организм животных, их потребность в данном элементе удовлетворяется и полностью зависит от условий кормления [2, 36, 159]. Потребность животных в железе варьируется в зависимости от возраста, пола и состояния организма (таблица 1).

Наиболее чувствительны к дефициту железа молодняк, особенно новорожденные и животные подсосного периода. Одной из главных причин развития железодефицитных состояний у молодняка является то, что при рождении в организме животных имеются лишь незначительные запасы данного элемента, а в процессе усиленного роста потребности в железе превышают его поступление с молозивом и молоком матери. Недостаточная передача необходимых минералов от матери к плоду может привести к дефициту питательных веществ у потомства и нарушениям в метаболизме [53, 127, 129].

Добавление железа в рацион животных приводит к увеличению гематологические параметров и улучшению роста и развития молодняка животных. Кроме того, присутствие железа в рационе эффективно повышает аппетит, секрецию гормонов щитовидной железы и метаболизм глюкозы. Кроме того, дополнительное включение в рацион сельскохозяйственных животных соединений железа увеличивает количество красных кровяных телец и концентрацию гемоглобина в сыворотке крови. Дефицит железа негативно влияет

на систему антиоксидантной защиты, что в свою очередь, может повлиять на метаболизм таких микроэлементов как медь, и селен [129, 159, 164, 170].

Таблица 1 – Нормы железа для сельскохозяйственных животных разного возраста, мг/кг сухого вещества рациона

Вид животного			Потребность в Fe (мг/кг сухого вещества)	
Возрастная группа	Крупный рогатый скот	Взрослые коровы		40
		Тёлки	50-100 кг	70
			свыше 100 кг	50
		Откормочные быки		50
		Телята	на откорме	80
			до 6 месяцев	100
	Свиньи	Свиноматки		40
		Откормочные свиньи	до 35 кг	40
			свыше 10 кг	30
		Поросята	до 10 кг	100
			10-25 кг	60
	Овцы	Овцематки		40
		Растущие овцы		40
		Откормочные ягнята		50

К основным микроэлементам необходимым в рационе сельскохозяйственных животных относится также магний. Его важнейшая роль заключается в регуляции многих биохимических реакций и протекания физиологических процессов в организме. Ионы магния в организме животных участвуют в энергетическом обмене, создании кислотно-щелочного равновесия, синтезе белков, жирных кислот, липидов, синтезе РНК и ДНК, а также в регулировании осмотического давления, поддержании электрического потенциала

нервных тканей и клеточных мембран, активации ферментов окислительного фосфорилирования и минерализации костной ткани. Помимо этого, магний необходим для функционирования иммунной системы, механизма возбудимости нервных окончаний, эктопической минерализации костной ткани и нормального мышечного сокращения [27, 36]. Являясь кофакторами более чем 300 ферментов, ионы магния участвуют во многих ферментативных процессах. Через магний-зависимые аденозинтрифосфатазы данный элемент обеспечивает практически все энергопотребляющие процессы. Таким образом, образуя комплексы с АТФ и АДФ, ионы магния способствуют их активному гидролизу и обеспечивают высвобождение энергии. Контроль над всеми АТФ-зависимыми реакциями определяет ведущую роль магния в регуляции системного функционирования организма животных. Выступая в роли кофактора пируватдегидрогеназного комплекса, магний регулирует поступление продуктов гликолиза в цикл Кребса, тем самым препятствуя накоплению молочной кислоты [49, 53, 170].

В организме животных магний тесно связан с такими микроэлементами как калий и кальций. Являясь синергистами, ионы магния и калия находятся в тесной связи друг с другом. Так дефицит ионов магния в организме препятствует фиксации ионов калия в клетке, вследствие чего происходят его большие потери, что ведёт к развитию гипокалиемии. Истощение запасов магния в организме приводит к снижению как клеточного, так и внеклеточного уровня калия в клетках, что усугубляется при рационе с недостаточным содержанием калия. Происходит понижение уровня ионов калия в миокарде, мышцах, почках и костях. Калий в мышцах истощается по мере развития дефицита магния, при этом восполнение запасов калия в тканях практически невозможно, если статус магния не восстановится до нормального. Синергия ионов магния и калия играет значительную роль в обеспечении нормальной сократимости миокарда, а также регуляции сосудистого тонуса. Являясь компонентами калиевых каналов внутреннего выпрямления, участвующего в мембранном потенциале кардиомиоцитов, ионы магния закрывают пору канала, тем самым блокируя выход ионов калия из клетки. При дефиците магния данный механизм

нарушается. Подавление калиевого тока вызывает торможение реполяризации миокарда, при этом усиливается его нервно-мышечное возбуждение, что вызывает развитие аритмий. Антагонистом магния можно считать кальций. Чрезмерное поступление кальция в организм приводит к снижению ионов магния. При этом, происходит нарушение ассимиляции кальция, а его избыток становится токсичен для животного, вызывая патологические состояния. Нарушение магние-кальциевого равновесия приводит к замещению кальция в составе костной ткани ионами магния, что ведет к развитию рахита. При нормированном поступлении в организм этих элементов происходит стимуляция активности гормона кальцитонина и синтеза витаминов группы D, что способствует минерализации костной ткани. Таким образом, регуляция уровня магния позволяет предотвратить развитие таких заболеваний как кальциевый нефролитиаз, остеопороз, артрит и другие [27, 76, 167, 157].

Кроме того, являясь активатором многих ферментов, в том числе находящихся в микрофлоре рубца жвачных, магний способствует его нормальному функционированию. Активируя через холинэстеразу гидролиз ацетилхолина, ионы магния влияют на механизм и нормальное функционирование нервно-мышечного аппарата. При этом происходит торможение возбудимости нервных окончаний и мышцы расслабляются. Поэтому, при недостатке магния в рационе животных можно наблюдать такие симптомы, как мышечное подёргивание и нарушение нервно-мышечной деятельности. Ионы магния также участвуют в работе нейромедиаторной системы мозга, обеспечивают выведение холестерина из организма, стимуляцию перистальтики кишечника. Активируя фермент аденилатциклазу, подавляющую дегрануляцию тучных клеток, катионы магния обеспечивают расслабление гладких мышц бронхов, тем самым оказывая бронхолитическое действие [27, 36, 67, 76].

В организме животных магния содержится от 0,1% до 0,13%, при этом в большей части он концентрируется в костях и мягких тканях. Около 60-70% из общего количества его находится в скелете и зубах, где он образует

поверхностную минеральную основу – гидроксипатит, остальное количество распределено в клетках мягких тканей и внеклеточной жидкости. Наивысшая концентрация ионов магния в организме животных в дентине зубов. Всасывается магний у животных в желудке и двенадцатиперстной кишке, затем происходит его депонирование в печени и поступает в ткани мышц и костей. В организме содержится в ионной форме, в виде солей и соединений с такими белками как альбумин и глобулин [15, 27, 49, 53, 59].

У жвачных концентрация магния в плазме зависит главным образом от баланса между всасыванием данного элемента и его выведением. Основным местом всасывания магния является рубец, где он всасывается апикально как с помощью потенциалзависимых, так и с помощью потенциалнезависимых механизмов поглощения, отражающих участие ионных каналов и электронейтральных транспортеров соответственно. Транспорт магния стимулируется вторично главным образом натрий-магниевым обменником. На транспорт элемента в рубце значительное влияние оказывают различные факторы, такие как высокая концентрация калия, внезапное повышение содержания аммиака, уровень рН и концентрации короткоцепочечных жирных кислот. Нарушение всасывания магния в рубце не компенсируется усилением его транспорта в тонком или толстом кишечнике [167]. В то время как почечная экскреция может быть скорректирована для точной компенсации любого избытка магния, недостаток данного элемента в рационе животных не может быть компенсирован ни мобилизацией ионов магния в скелете, ни усилением всасывания в рубце. В таких ситуациях гипомагниемия приведет к снижению уровня магния в спинномозговой жидкости и клиническим проявлениям тетании [15, 73, 125, 157, 167].

Чаще всего дефицит магния регистрируется у сельскохозяйственных животных в весенне-летний период, когда происходит переход на зелёный корм или при содержании животных на пастбищах, где вносились большие дозы азотистых и калийных удобрений. В северных регионах нашей страны с длительным осенне-весенним стойловым периодом данная проблема наиболее

актуальна, при этом недостаток магния у скота регистрируется зимой – ранней весной.

При недостаточном поступлении магния в организм животных у них происходит структурное изменение тканей, нарушается обмен веществ, наблюдается развитие тетании, инфаркта миокарда, повышается нервно-мышечная возбудимость, появляется беспричинная раздражительность, пугливость, неуверенная, шаткая походка, сопровождающаяся конвульсиями, животные подолгу мычат, мечутся, внешне проявляется поражением шерстного покрова. Наиболее чувствителен к дефициту данного элемента скот в период лактации и молодняк в период интенсивного роста, в тяжелых случаях может привести к массовому падежу животных, что причиняет огромный экономический урон в хозяйствах [67, 73, 87, 92, 125].

Потребность животных в данном микроэлементе находится в зависимости от возраста и их продуктивности. Так, у молочных коров среднесуточная норма магния составляет 15-40 г, у телят до 6 месяцев – 1-7 г, тёлочек и откормочных телят – 10-25 г. При этом дневная норма магния у лактирующих самок крупного рогатого скота зависит от показателя среднесуточного удоя (рисунок 1). Общая суточная потребность в магнии у растущего скота рассчитывается в зависимости от массы тела животного и среднесуточного привеса (таблица 2, 3) [27, 53, 58, 59, 67].

В связи с высокой репродуктивной способностью свиней оптимальная концентрация в кормовом рационе магния по всем возрастным группам считается 0,05%, что составляет около 2 г/сутки [27, 44, 67, 76, 92].

Включение магния в кормовой рацион сельскохозяйственных животных увеличивает среднесуточный прирост живой массы у молодняка, нормализует и увеличивает удои у лактирующих животных, улучшает общее состояние организма, а также препятствует развитию пастбищной тетании [53, 67, 87, 158].



Рисунок 1 – Потребность молочных коров массой 500 кг в магнии в зависимости от удоя, г/сутки

Таблица 2 – Потребность растущего крупного рогатого скота в магнии, г/сутки

Привес, кг/сутки	Масса тела крупного рогатого скота, кг					
	50	100	200	300	400	500
0,4	0,6	1,6	7,0	10,0	13,4	16,6
0,8	0,8	2,0	7,6	10,8	14,1	17,2
1,2	1,0	2,4	8,3	11,4	14,7	17,8

Таблица 3 – Потребность овец в магнии, г/сутки

Привес, кг/сутки	Масса тела овец, кг					
	10	20	30	40	50	60
0,05	0,25	0,70	1,05	1,40	1,70	2,00
0,1	0,30	0,80	1,10	1,45	1,80	2,10
0,2	0,40	0,95	1,25	1,60	1,90	2,25

Таким образом, недостаток поступления в организм животных ряда микроэлементов может вызвать не только нарушение их нормальной

жизнедеятельности, но и привести к гибели. Поэтому для сохранения здоровья и повышения продуктивности сельскохозяйственных животных необходимо учитывать их потребности в микроэлементах, в частности в железе и магнии, и грамотно составлять их кормовой рацион. В настоящее время в условиях хозяйств восполнение недостающих организму микроэлементов достигается введением в рацион сельскохозяйственных животных химических соединений, в частности минеральных солей микроэлементов. Однако, низкая биодоступность данных соединений, ставит перед ветеринарными специалистами задачу поиска новых средств. Так, одним из актуальных решений данной проблемы является разработка и использование в практике инновационных лекарственных соединений нанопрепаратов на основе ультрадисперсных частиц микроэлементов, обладающих более высокой биодоступностью для организма животных и эффективным продуктивным действием.

1.2. Биохимические особенности распределения железа и магния в окружающей среде

Оптимальное содержание микроэлементов в организме животных находится в прямой зависимости от источника их питания, а именно химического состава растений и, соответственно, от состава почвы, в которой они произрастают. Во второй половине XIX века академиком В.И. Вернадским – основателем науки биогеохимии – было проведено исследование взаимосвязи содержания химических элементов земной коры и химического состава организма животных. Им было доказано, что окружающая среда и организмы, обитающие в её условиях, находятся в непрерывной связи между собой, поскольку связаны общей историей эволюции, входящих в их состав атомов химических элементов. [81, 100, 105].

Адаптируясь к определённым биогеохимическим факторам окружающей среды, организмы проявляют высокую чувствительность к изменениям в среде концентрации химических элементов. В природе часто встречаются области, биогеохимические провинции, отличающиеся повышенным или пониженным

содержанием минеральных веществ, при этом, их резкий дефицит или избыток может вызывать различные биохимические реакции в организме животных и являться причиной развития серьёзных заболеваний. Данное понятие было сформулировано в 1946-1949 гг. на основе биосферного учения В.И. Вернадского академиком А.П. Виноградовым. Им было выделено два основных типа провинций: первый тип провинций – зональный – отличался взаимосвязью с почвенно-климатическими зонами с недостаточностью макро- и микроэлементов, второй тип – азональные провинции – не связан с почвенно-климатическими зонами и не соответствует их основным особенностям. Впоследствии Ковалевским В.В. и рядом других учёных было предложено деление провинций на четыре биохимические зоны: таёжно-лесная нечерноземная с кислыми почвами; лесостепная и степная черноземная с нейтральными или слабощелочными почвами; сухостепная, полупустынная и пустынная с нейтральными и щелочными почвами; горная. Ковалевский В.В. считал, что биогеохимическое районирование на зоны должно быть основано с учётом изменчивости пищевых цепей в определённых биогеохимических условиях среды, поскольку накопление организмом химических элементов зависит не только от геохимии среды его обитания, но и от пищевой цепи (рисунок 2). С помощью неё устанавливается связь между самим организмом и средой. Вследствие этого может происходить снижение или повышение концентрации макро- и микроэлементов. Таким образом, была доказана зависимость физиологического состояния организма от элементного состава среды их обитания. Так, нарушение концентрации микроэлементов в среде биогеохимической провинции (в почве, воздухе, воде, растениях, кормах и т.д.) вызывает патологические изменения в организме животных [36, 100, 105].



Рисунок 2 – Биогеохимические пищевые цепи химических элементов по Ковалевскому В.В., 1974 г.

В современных условиях развития животноводства стоит острая необходимость установления взаимосвязи системы «почва – растение – животное». При этом особую роль играет анализ данных биохимического районирования, содержания микроэлементов в окружающей среде, а также исследование микроэлементного статуса организма, поскольку от этого зависит повышение либо снижение продуктивности сельскохозяйственных животных. В рамках нашего исследования были изучены биохимические особенности распределения в окружающей среде таких микроэлементов как железо и магний [38, 81, 100, 105, 120].

Железо является одним из распространённых элементов литосферы, который составляет около 5-10% от её массы. Однако содержание данного элемента в почвах не равномерно и может колебаться от переизбытка до дефицитных состояний, что зависит от состава самой породы почвы и от характера, протекающих в ней процессов. В почвах железо находится в силикатных и несиликатных (свободных) формах.

Силикатные формы являются компонентами таких почвообразующих пород, как гематит, встречающийся в аридных, семиаридных и тропических климатических зонах; маггемит образуется в сильно выветриваемых тропических

зонах; лепидокрокит распространён в слабо дренированных почвах с низким рН при пониженных температурах при условии отсутствия трёхвалентного железа; гетит встречается в почвах всех климатических зон; пирит, сульфид железа и ярозит формируются в затопляемых почвах богатых серой.

Несиликатные (свободные) формы железа представляют собой оксиды и гидроксиды, различной степени кристаллизации; аморфные соединения – железистые и гумусово-железистые; подвижные соединения – обменные и водорастворимые. Для минерального питания растений наиболее важна последняя форма железа, представленная в почвах органоминеральными соединениями, а также гидроксид- и оксид-ионами, связанных с поверхностью минералов [11, 12, 29, 76, 120].

На подвижность и доступность железа в почвах влияют реакция среды (рН), изменение окислительно-восстановительного потенциала почвы (Eh), её аэрация, растворимость в ней соединений железа, а также процессы комплексообразования и гидролиза. Так, снижение доступности железа наблюдается в почвах с повышенным рН (7,5-8,0), что характерно для карбонатных, чернозёмных и переизвестняковых почвах. При кислых и сильнокислых значениях рН (4,5-5,0) увеличивается доступность железа, что характерно для кислых дерново-подзолистых суглинистых почв.

Однако при избытке в таких почвах тяжелых металлов наблюдается дефицит данного элемента. Голодание от недостатка железа увеличивается в зонах с избыточным содержанием соединений фосфора в почвах. Повышенная подвижность железа характерна для древо-подзолистых почв, при этом концентрация данного элемента может достигать токсичного уровня. Таким образом, в природе встречаются климатические зоны с недостаточной, оптимальной или избыточной концентрацией железа в составе различных типов почв (таблица 4) [11, 12, 38, 81, 100].

Таблица 4 – Уровень содержания железа в зависимости от типа почв

Тип почвы	Железо, %
Южный чернозём	1,5-2,1
Дерново-подзолистый	0,2
Перегнойно-карбонатный	2,5-4,0
Подзолистый	0,02

В условиях дефицита данного микроэлемента у сельскохозяйственных растений наблюдаются симптомы железной недостаточности, карбонатный хлороз, первым признаком которого является пожелтение верхних молодых листьев и формирование мелких соцветий. Также на содержание железа в растениях влияют их видовые особенности. Так бобовые травы и разнотравье отличаются повышенным содержанием данного элемента, в отличие от злаковых трав. Чувствительны к недостаточной концентрации железа в почвах такие растения как клевер, свекла, подсолнечник, овес, картофель и бобовые. Однако при составлении рационов сельскохозяйственным животным зачастую не учитывается содержание железа в кормовых растениях, что в последствии негативно отражается на их здоровье и продуктивности [11, 12, 29, 38, 81, 92, 95, 120, 168].

Хорошим источником железа для сельскохозяйственных животных являются зеленые корма, такие как травы естественных угодий, посевных злаков и бобовых. В них содержится в среднем от 80 до 320 мг/кг железа. Достаточно обеспечены железом все грубые корма – сено естественных угодий, посевных злаков и бобовых смеси трав – и составляет 120-200 мг/кг. Высокая концентрация железа отмечается в злаково-осоковом сене (500 мг/кг) и эспарцете (578 мг/кг). Силос, сенаж, травяная мука и гранулы характеризуются наибольшее содержание железа, превышающее потребность животных в 4-6 раз. Такая особенность может быть связана с загрязнением почв металлическими частями уборочной техники [1, 29, 36, 40, 92, 105].

Наряду с железом одним из важных составляющих литосферы является магний. Данный элемент распространён в природе повсеместно и составляет около 2-3% массы земной коры. Однако уровень насыщенности почвой запасами элемента не говорит о его доступности и обеспеченности им растений. Исходя из этого, принято различать доступные и малодоступные для растений микроэлементы, что зависит от формы самого вещества. Так различают следующие формы магния: минеральный, обменный (поглощенный), магний органической части почвы и водорастворимый [11, 12, 36, 115].

Преобладающей формой магния является минеральная, она входит в состав кристаллических решеток первичных минералов. Являясь компонентами силикатов и алюмосиликатов, данный элемент образует с ними прочные связи, однако в такой форме он нерастворим и не доступен для растений. В больших количествах встречаются такие магнийсодержащие минералы как магнезит, доломит и сульфит, которые отличаются хорошей растворимостью и слабой устойчивостью к физическим и химическим изменениям. Данная форма магния в основном встречается в песчаных почвах, насыщенных минералами [36, 40, 72, 81, 105].

Магний как компонент органической части почвы содержится в телах почвообразующих микроорганизмах, червей и неразложившихся растительных остатках, таких как стебли, листья и в особенности корни. В дальнейшем такая форма магния частично извлекается из остатков растений водой и переходит в поглощенное состояние почвенного раствора. Оставшаяся часть магниевых остатков в форме соединений хлорофилла, фитина и пектина переходит в растворимое состояние почвенного раствора [11, 12, 38].

Водорастворимая форма магния распространена преимущественно в почвах зон засушливого климата на засоленных почвах при подъёме уровня грунтовых вод к поверхности земли, при этом, соли магния могут откладываться на частицах почвы серым твёрдым налётом. Данная форма магния является доступной для растений. Растворённый в почве магний поглощается корнями и под действием

подвижного равновесия коллоиды почвы выделяют новые порции подвижного магния [29, 36, 72, 81].

Обменный магний является одной из самых значимых форм в почвенном питании, а, следовательно, и в питании кормовых растений. Коллоиды магния представляют собой микроскопические (около 0,25 мк) нерастворимые частицы минеральных и перегнойных веществ, имеющие большую поверхностную энергию, способную удерживать положительно заряженные ионы микроэлементов. Такие частицы представляют собой почвенно-поглощающий комплекс, в котором около 25% обменных оснований составляют ионы магния. Данная форма микроэлемента является неким депо для питания. Так, при снижении запасов магния в почве, адсорбированный на поверхности комплекса ион магния высвобождается и используется растениями. Такая способность коллоидных частиц предохраняет почву от вымывания необходимых растениям элементов [1, 11, 12, 38, 39].

Несмотря на распространённость в земной коре магния, содержание его не равномерно и может снижаться до 0,25%, что зависит от химического состава почв, уровня рН среды и влажности. Области с песчаными и супесчаными почвами страдают от недостатка магния, при этом его критический уровень составляет 7-8 мг/г почвы. Для почв с пониженной реакцией почвенной среды характерно вымывание ионов магния, что наблюдается в кислых и сильнокислых дерново-подзолистых почвах. Такие области требуют частого удобрения почвенного покрова магнием. Почвы с нейтральным рН отличаются слабым вымыванием магния, что характерно для таких типов почв как чернозем и темные лесные. В таких почвах содержание магния оптимально или повышено, что удовлетворяет потребность кормовых растений в питании данным элементом. При этом, внесение удобрений требуется только в случаях особой чувствительности культуры растений к колебаниям уровня магния в почвах. В областях с достаточным или повышенным увлажнением почвы, что характерно для краснозёма и подзола, происходит вымывание магния в более глубокие слои почвы, что приводит к дефициту данного элемента. Содержание магния в таких

почвах колеблется от 10 до 12 мг на 100 г почвы, что является критичным для растений, в особенности для основной массы их корневой части. При недостаточном увлажнении почвы происходит накопление магния в верхних горизонтах почвы, чему способствуют восходящие потоки влаги. В таких зонах магний в почвах малоподвижен, а содержание его повышено [31, 40, 92, 100, 105].

Помимо этого, на обеспеченность магнием кормовых сельскохозяйственных растений влияет их возраст и вид. Так, содержание этого элемента в молодых растениях значительно выше, чем в старых. Хорошим источником магния являются все виды бобовых трав (около 0,25-0,39%), жмыхи, шроты. При этом, его содержание в шроте после экстракции превышает исходный продукт. Например, содержание магния в семенах подсолнечника в разы ниже, чем после его переработки в шрот или жмых. Бедны магнием (0,02-0,16%) сено естественных угодий и посевных злаков, травы посевных злаков. Однако, содержание магния в верховых и низовых злаках разнится. Так, лисохвост луговой обеднён магнием и является его плохим источником, в отличие от ежи сборной и райграса пастбищного. Низкая концентрация магния (0,15-0,20%) отмечается в таких растительных кормах как сенаж, силос, зерно и корнеплоды [1, 29, 40, 81].

На динамику потребления растениями магния также влияет фаза их развития, климат и погодные условия среды. Так, в периоды с продолжительными и обильными дождями содержание данного элемента в кормовых растениях значительно уменьшается, что не наблюдается в засушливые годы. Обусловлено это явление тем, что, являясь компонентами силикатов, растворимые основания магния удаляются в результате их выщелачивания. Снижение потребления растениями магния наблюдается в период их вегетации, что обусловлено ослаблением процесса фотосинтеза [1, 11, 12, 38-40, 92].

Таким образом, кормовые сельскохозяйственные растения весьма требовательны к определенной концентрации микроэлементов в окружающей среде. При этом степень их накопления в самом растении зависит от избирательного поглощения этих элементов из почвы, воздуха и воды. Поскольку

основным источником железа и магния для сельскохозяйственных животных являются растительные корма, необходимо следить за содержанием этих элементов в их рационе. Тем не менее, переизбыток микроэлементов, как и дефицит, в равной степени негативно отражается на здоровье и продуктивности животных.

1.3. Токсичность железа и магния для организма сельскохозяйственных животных

Несмотря на жизненную необходимость микроэлементов для нормального течения всех процессов в организме животного, они отличаются двойственным характером, поскольку большинство из них в повышенных концентрациях токсичны и могут привести к летальному исходу. При длительном избыточном поступлении в организм данные вещества накапливаются в органах и тканях, вызывая в них дистрофические изменения, характеризуются канцерогенной и мутагенной опасностью для организма, воздействуя на иммунную систему, приводят к иммунодефицитным состояниям. Также токсическое воздействие негативно отражается на нервной, эндокринной, гормональной, репродуктивной, сердечно-сосудистой и других системах организма сельскохозяйственных животных [37, 46, 71, 138].

Поскольку главным депо железа в организме животных является печень, селезёнка и костный мозг эти органы в первую очередь страдают при его избыточном поступлении. Помимо этого, повреждающее воздействие отражается на работе почек и головного мозга. При длительных избыточных концентрациях железа в питании животных происходит его отложение в этих органах в форме железосодержащего пигмента – гемосидерина, токсичного для всего организма. Также перегрузка организма железом ведет к угнетению пофиринового обмена, тесно связанным с синтезом гема. При этом, в процессе накопления железа в тканях, происходят деструктивные изменения в системе органов, сопровождающиеся кардиомиопатией, поражением суставов и нарушением пигментации кожного покрова [37, 127, 132, 165, 171].

Токсичность железа проявляется также окислительной деградацией липидов и окислительным стрессом. Повреждая биомолекулы, железо вызывает ряд цепных реакций, провоцирующих образование свободных радикалов из липидов, аминокислот и нуклеиновых кислот. Избыток концентрации железа в организме животного приводит к подавлению функции цитотоксических Т-лимфоцитов, повышению числа циркулирующих регуляторных Т-лимфоцитов, угнетению активности макрофагов, иммунных клеток Т-хелперов и НК-клеток. Чрезмерная супрессорная активность иммунных клеток в дальнейшем ведёт к подавлению иммунного ответа и возникновению иммунологической толерантности у животных [71, 138, 148, 170].

Помимо этого, повышенная нагрузка организма железом приводит к патологическому увеличению уровня ферритина в сыворотке крови, D-димера, повышению вязкости крови, угнетению образования эпителиальных клеток, вызвать образование активных форм кислорода, развитие лимфопении, моноцитоза и гемохроматоза. Высокий уровень железа в организме животных снижает усвоение таких микроэлементов как фосфор и медь, а также подавляет накопление витамина А в печени молодняка [6, 37, 113, 148, 171].

Несмотря на то, что острое отравление железом среди сельскохозяйственных животных регистрируется редко, в случаях передозировки могут наблюдаться следующие симптомы: снижение аппетита у животных, сильная и продолжительная рвота, боли в желудке, диарея с черным окрасом каловых масс, потеря веса и уменьшение привеса, шоковые состояния, затруднённое дыхание, аритмии, конвульсии, нарушение пигментации кожного покрова и гепатомегалия [32, 71, 112, 167].

В отличие от железа, избыточное поступление магния легче переносится организмом животных, при этом жвачные с многокамерным желудком менее чувствительны к его повышенным дозам, чем животные с однокамерным желудком. Всасываясь в тонком кишечнике, избыточное его количество экскретируется почками и выделяется в большей части с мочой. Поскольку почки являются основным регулятором концентрации магния, от их физиологического

состояния, а также от скорости клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции зависит уровень его содержания в организме. При этом, от всего количества отфильтрованного почечными клубочками магния только его 3% выводится из организма. Таким образом, избыточное содержание данного элемента в организме животных вызывают такие основные факторы как усиление всасывания ионов магния в толстом кишечнике, угнетение функции клубочковой фильтрации и повышение реабсорбции в тонком отделе нефронов, развивающаяся почечная недостаточность, а также назначение калийсберегающих диуретиков. [17, 148].

Степень патологического влияния избытка магния на организм животного зависит от концентрации и продолжительности поступления повышенных доз данного микроэлемента. Поэтому начальный период протекает практически бессимптомно, либо с проявлением незначительных признаков ухудшения самочувствия животного. При этом наблюдается слабость, потеря аппетита, тошнота, рвота, расстройство кишечника, сопровождающееся поносом, снижение продуктивности скота [71].

При продолжительном поступлении в организм животного токсичных доз магния наблюдаются неврологические нарушения. Оказывая тормозящее действие на проведение импульсов в нервно-мышечных синапсах, повышение уровня данного элемента угнетает функцию глубоких сухожильных рефлексом, а в токсичных дозах вызывает их полное исчезновение. Впоследствии может произойти парез произвольной мускулатуры, что приведет к затруднению дыхания и апноэ [17, 63].

Непосредственное влияние ионов магния на работу сердечно-сосудистой системы, в частности его сосудорасширяющая функция, в повышенных дозах ведёт к развитию синусовой брадикардии и артериальной гипотензии. В токсических дозах может вызвать полную сердечную блокаду и остановку сердца [63, 71].

Таким образом, можно заключить, что в токсичных дозах изучаемые микроэлементы могут стать причиной развития не только структурно-

функциональных нарушений в организме, но и привести к гибели животного. Поэтому, перед ветеринарной наукой стоит задача разработки безопасных для животных соединений металлов, обладающих низкой токсичностью, высокой биодоступностью и пролонгированным действием. В настоящее время одним из актуальных решений данной проблемы является внедрение в практику применения инновационных лекарственных наночастиц препаратов на основе ультрадисперсных частиц соединений микроэлементов с целью лечения и профилактики гипомикроэлементозов у сельскохозяйственных животных.

1.4. Перспективы использования ультрадисперсных наночастиц микроэлементов для сельскохозяйственных животных

На сегодняшний день инновации в отрасли животноводства многогранны и направлены на внедрение прогрессивных технологий для повышения состояния здоровья и продуктивности сельскохозяйственных животных. При этом важная роль отводится таким современным направлениям в науке как биоинженерия, генная инженерия и нанотехнологии, предлагающие новые решения в лечении и профилактики многих заболеваний животных, в том числе гипомикроэлементозов [41, 75].

Нанотехнология – развивающаяся наука, использующая материю размерами от 1 до 100 нм с их уникальными свойствами. Предложенная в 1959 году американским физиком Ричардом Фейнманом идея об использовании мельчайших частиц по сей день имеет широкие горизонты для изучения. Несмотря на это, на сегодняшний день нанотехнологии применяются в таких важных областях как физика, химия, медицина, машиностроение, биотехнология, а в последнее время – в животноводстве, сельском хозяйстве и ветеринарной медицине. В ветеринарии нанотехнологии используются для «интеллектуального» обеспечения животных необходимыми питательными веществами, макро- и микроэлементами [75, 82, 122].

Микроэлементы обычно используются в очень низких количествах в кормах животных, но такие проблемы, как низкая биодоступность, антагонизм и высокая

скорость выведения из организма, ограничивают их эффективность. Кроме того, вводимые в рационы молодняка сельскохозяйственных животных традиционные формы микроэлементов в виде сульфатов, карбонатов и других соединений накапливаются на стенках кишечника, что в дальнейшем затрудняет усвоение необходимых животному питательных веществ, витаминов, макро- и микроэлементов [110, 111]. Нанотехнологии, а в частности применение наночастиц микроэлементов для восполнения их дефицита у животных, предоставляют возможность решить эти проблемы, поскольку эти вещества обладают другими физическими и химическими свойствами, чем привычные формы минералов. Наночастицы микроэлементов обладают более высокой физической активностью и химической электронейтральностью, биодоступностью, которая повышается за счёт увеличения площади поверхности, что обеспечивает более быстрое протекание реакций. В наноформе снижается минеральный антагонизм, что даёт возможность эффективного использования соединений элементов, усиливает их усваивание в организме и снижает экскрецию в окружающую среду [8, 41, 57, 82, 96, 119, 122].

Наночастицы микроэлементов могут поступать в организм животных различными путями, такими как приём внутрь непосредственно с кормом или водой, а также при введении терапевтических доз нанопрепаратов. При этом, всасывание, распределение, метаболизм и выведение наночастиц в организме животных зависят от их физико-химических свойств, таких как растворимость, заряд и размер. При пероральном введении биодоступность соединений обычно снижается под действием желудочно-кишечных барьеров, защищающих организм от проникновения чужеродных объектов. При этом наночастицы могут проходить через пищеварительный тракт без усвоения организмом и быстро выводятся из него. Частицы размером менее 100 нм за счёт диффузии проходят через слизистую оболочку кишечника и попадают в кровоток, где в дальнейшем поступают в другие органы и ткани [3, 4, 9, 82, 137, 122].

При внутривенном введении за счёт прямого попадания в системный кровоток наночастицы показывают наивысшую биодоступность, при этом, минуя

ряд биологических защитных механизмов организма, они быстро распределяются в ткани. Тканями-мишенями для наноминералов преимущественно являются ретикулоэндотелиальная система, представленная такими органами как селезёнка и печень. Ультрадисперсные частицы могут проникать в центральную нервную систему, минуя сложное препятствие - гематоэнцефалический барьер, защищающий её от находящихся в кровотоке опасных для организма веществ [3, 68, 121].

Электронейтральность металлов в наноформе позволяет им без препятствий обходить биологические барьеры организма. Благодаря своему мельчайшему размеру наночастицы микроэлементов с лёгкостью проходят по кровеносному руслу через сосуды и капилляры и доставляются органам и тканям. Попадая в ткани-мишени, частицы связываются с белками-переносчиками и участвуют в обмене либо в виде комплексов запасаются в клетках. Таким образом происходит регуляция уровня микроэлементов в организме животного [45, 57, 106, 109, 137].

Не оставляет сомнений, что применение ультрадисперсных наночастиц микроэлементов для лечения и профилактики гипомикроэлементозов у сельскохозяйственных животных на сегодняшний день имеет большие перспективы. Преимущество таких нанодобавок заключается в лучшей биодоступности, стабильном взаимодействии с другими элементами, возможности совместного применения металлов-антагонистов в виде наноконпозиций, использовании малых дозировок частиц, а также более эффективном их усвоении организмом животных [4, 57, 75, 113].

Однако, несмотря на благоприятное воздействие на физиологические и метаболические процессы в организме животных, существует проблема накопления соединений наночастиц микроэлементов во внутренних органах. Потенциальная опасность токсичности этих веществ обычно связана с высокими концентрациями наноминералов, что приводит к окислительному стрессу, перекисному окислению липидов, повреждениям клеточных мембран и окислительным повреждениям ДНК. В связи с необходимостью изучения таких неблагоприятных эффектов была выделена специальная отрасль –

нанотоксикология, направленная на определение воздействия наночастиц на состояние здоровья человека, животных и на окружающую среду. Накопление знаний об их возможном токсическом воздействии на организм животных указывают на необходимость дальнейшего детального исследования в этой области [3, 9, 68, 121].

2 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.

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 [14].

Образцы почвы с пастбищ отбирали послойно с разной глубины с помощью шнекового пробоотборника. Для исследования пастбищ Астраханской области было собрано по 6 образцов и проведена репрезентативная выборка по принципу рандомизации согласно ГОСТ Р 58595-2019 [14, 60, 67, 88, 98].

Кормовые виды растений собирали с пастбищ, где производился выпас крупного рогатого скота. Для упрощения расчёта опыт проводился в трехкратной повторности [52].

Микроэлементы в отобранных образцах определяли методом атомной абсорбционной спектрофотометрии на спектрофотометре «Hitachi 180-50» (Япония). Принцип работы анализатора заключается на измерении поглощения света свободными атомами исследуемого элемента при прохождении пучка света через атомный пар исследуемой пробы. Белый свет, излучаемый источником света, подается на монохроматор с использованием вогнутой дифракционной решетки (с периодом решетки 1/600 мм, длиной волны свечения 250 нм и

площадью дифракции 20 мм × 25 мм), где он преобразуется в монохроматический пучок. Луч, отправленный из монохроматора, проходит через фильтр, отражается тороидальным зеркалом, а затем с помощью решетчатого зеркала, позволяющего устранить движущиеся части, разделяется на опорный пучок и пучок образца. Два луча, прошедшие через отделение для образца, фокусируются линзами и излучаются в детекторы, где они преобразуются в электрические сигналы. Оптическая система, использующая вогнутую дифракционную решетку, представляет собой монохроматор с высокой энергоэффективностью и низким уровнем рассеянного света. Оптические системы со стороны образца и эталонного луча абсолютно одинаковы, что позволяет получать стабильные данные. Электрический сигнал, преобразованный из оптического сигнала, усиливается, затем происходит аналого-цифровое преобразование с помощью программного обеспечения для получения данных об абсорбции. Результат измерения выводится на монитор и принтер [16, 84].

С целью определения фармакокинетических и токсикологических характеристик соединений железа и магния в разных дозировках нами была произведена серия опытов на лабораторных животных. Объектом исследования служили белые лабораторные крысы массой 150-200 г. Наблюдение за животными вели в течение 14 дней. Кровь для исследований брали на 7 и 14 сутки. Содержание животных осуществлялось в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986), ГОСТ Р 53434–2009, со статьей 11 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». По окончании срока наблюдения все животные подвергались эвтаназии методом декапитации в соответствии с Европейской Директивой 2010/63 с последующими гистологическими и патоморфологическими исследованиями [51].

Патологоанатомическое исследование органов и систем лабораторных животных осуществляли при соблюдении правил работы с патологоанатомическим материалом. Экстирпацию и взвешивание печени, почек и селезенки проводили с целью определения их абсолютной и относительной

массы. Взвешивание исследуемых органов осуществляли на электронных весах для аутопсии «Mores Europe 2BB133-1» (Италия) с точностью до 0,001 г.

Клинический опыт проводился на базе личного подсобного хозяйства «ТЛЕК», расположенного в Приволжском районе Астраханской области. Всего было исследовано 18 телят чёрно-пёстрой породы возрастом 3-4 месяца, сформированных в три группы по 6 голов в каждой. При подборе животных в группы использовали документы первичного зоотехнического учета. Температура, влажность и световой режим в помещении, где содержались подопытные животные, соответствовали санитарно-гигиеническим нормам. 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. Кровь для исследования брали на 7 и 14 сутки.

Параметры фармакокинетики рассчитывались при однократном внутримышечном введении изучаемых доз соединений применительно к схеме однокамерной модели. Математическая обработка результатов производилась согласно расчету интегральных модельно-независимых фармакокинетических параметров с помощью метода статистических моментов [117].

Концентрацию исследуемых микроэлементов в сыворотке крови животных определяли с помощью атомно-абсорбционного спектрометра. Магний определяли колориметрическим методом с ксилидиновым синим при референсных значениях 0,7 – 0,98 ммоль/л. Принцип действия метода основан на реакции в щелочной среде ионов магния с ксилидиновым синим, вследствие чего образуется стойкое комплексное соединение пурпурного цвета. При спектрофотометрическом анализе при длине волны 285,2 нм измеряется интенсивность окраски комплекса, которая прямо пропорциональна концентрации магния в исследуемой сыворотке крови [16, 84].

Исследование метаболизма железа включало определение сывороточного железа (СЖ) колориметрическим методом с ференом без депротеинизации. Принцип метода основан на восстановлении трехвалентного железа в двухвалентное. В кислой среде (при добавлении аскорбиновой кислоты) ионы

железа реагируют с ференом, образуя соединение, интенсивно окрашенное в пурпурный цвет. Абсорбция, измеренная при длине волны 593 нм, прямо пропорциональна концентрации железа в исследуемой пробе [35, 42].

Общая и ненасыщенная (латентная) железосвязывающая способность (ОЖСС и НЖСС) сыворотки крови определялась методом колориметрии без осаждения. Для проведения анализа на определение общей железосвязывающей способности исследуемую сыворотку крови насыщали ионами трёхвалентного железа, избыток которого впоследствии удалялся с помощью центрифугирования при 2500 об/мин в течение 10 минут. Измерение общей концентрации железа определяли в получившейся надосадочной жидкости [13, 42].

Показатель ненасыщенной железосвязывающей способности рассчитывают как разность между общей железосвязывающей способностью и сывороточного железа (НЖСС = ОЖСС – СЖ), что отражает потенциальную способность исследуемой сыворотки крови к заполнению максимальным количеством дополнительного железа [13].

Определение трансферрина в сыворотке крови и коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ) производили по отношению показателя сывороточного железа к общей железосвязывающей способности (СЖ/ОЖСС).

Оценку острой токсичности инъекционной формы нанопорошков железа и магния проводили по методу Кербера. Данный метод основан на вычислении среднесмертельной дозы изучаемого вещества. Введение изучаемого вещества начинают с максимальной дозы, полученной в остром опыте. Так, каждой исследуемой группе животных вводятся по нарастающей определённые дозы вещества с растворёнными наночастицами микроэлементов. При проведении эксперимента обязательным считается знание числа павших животных в каждой группе и разница доз между ними [4, 69].

Средняя смертельная доза рассчитывается по следующей формуле:

$$LD_{50} = LD_{100} - \sum \left(\frac{a \times b}{n} \right),$$

где LD_{50} – средняя смертельная доза:

LD_{100} – наименьшая доза, вызывающая гибель всех животных;

a – разница доз;

b – средняя смертность исследуемых животных;

n – количество исследуемых животных в одной группе.

Для оценки острой токсичности исследуемых веществ были сформированы три группы лабораторных белых крыс по 6 животных в каждой группе, которым 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.

Определение биохимических показателей выполнялось на анализаторе «MNCNIP Pointcare V3» (Китай). Образец крови собирается в пробирку с антикоагулянтом литий-гепарин. После пробирку с исследуемым образцом аккуратно, не допустив гемолиз, переворачивают вверх-вниз 8 раз и с помощью микропипетки на 100 мкл точно добавляют в камеру реагент-диска. Используя пипетку объемом 500 мкл, в соответствующую камеру диска добавляется разбавитель – стерильная вода для инъекций. После реагент-диск размещают в специальный отсек анализатора и запускают программу. Вследствие вращения диска цельная кровь сепарируется на плазму и клетки крови. Точно отмеренные порции плазмы и разбавителя поступают в камеру смешения. Вследствие центробежных и капиллярных сил разбавленная плазма распределяется по кюветам по периметру диска. Лиофилизированные реагент-шарики в кюветах растворяются разбавленной плазмой. Раствор тщательно перемешивается, а

протекающие химические реакции контролируют с помощью фотометрического анализатора. Оптические сигналы, генерируемые химическими реакциями, используются для расчета концентраций аналита. После завершения анализа результаты распечатываются автоматически. Встроенное программное обеспечение для контроля качества отслеживает весь процесс исследования в режиме реального времени, обеспечивая последовательный и бесперебойный анализ образцов крови. Данный анализатор позволяет произвести автоматический подсчёт форменных элементов крови животных в любое время и в любом месте всего за 7 минут, что делает его идеальным устройством (рисунок 3) [14].



Рисунок 3 - Биохимический анализатор «MNCHIP Pointcare V3»

Подсчёт концентрации форменных элементов крови осуществлялся с помощью гематологического анализатора «Mindray BC-2800 Vet» (Китай) (рисунок 4).

Принцип работы данного анализатора основан на двух независимых методах измерения: импедансном методе для определения концентрации

лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов в крови, а также колориметрическом методе для определения концентрации гемоглобина в цельной крови. Во время каждого цикла анализа перед определением каждого параметра проба аспирируется, разбавляется и перемешивается.



Рисунок 4 – Гематологический ветеринарный анализатор
«Mindray BC-2800 Vet»

Импедансный метод основан на измерении изменений электрического сопротивления, производимого частицей, в данном случае клеткой крови, суспендированной в проводящем разбавителе и проходящей через апертуру известных размеров. Электрод погружается в жидкость с обеих сторон апертуры, чтобы создать электрический путь. При прохождении каждой частицы клетки крови через отверстие, происходит кратковременное изменение сопротивления между электродами. Далее происходит измерение сопротивлений через электрический импульс. Количество сгенерированных импульсов указывает на

количество частиц, прошедших через апертуру. Амплитуда каждого импульса пропорциональна объему каждой частицы. Каждый импульс усиливается и сравнивается с внутренними каналами опорного напряжения, которые принимают импульсы только определенной амплитуды. Если сгенерированный импульс превышает порог лейкоцитов, он их подсчитывает.

Колориметрический метод заключается в следующем. Раствор исследуемого образца крови поступает в камеру, где его смешивают в пузырьках с определенным количеством лизирующего реагента, которое превращает гемоглобин в комплекс, измеряемый при длине волны 525 нм. Светодиод, излучающий луч монохроматического света, установлен на одной стороне камеры и измеряется фотодатчиком, установленным на противоположной стороне. Центральная длина волны луча составляет 525 нм. Затем сигнал усиливается, напряжение измеряется и сравнивается с контрольным показанием, снятыми, когда в камере находится только разбавитель.

Для точного подсчета клеток в анализаторе «Mindray BC-2800 Vet» используется блок волюметрического измерения, который состоит из измерительной трубки с двумя установленными на ней оптическими датчиками, как показано. Данная трубка обеспечивает точное измерение количества разбавленной пробы во время каждого цикла подсчета, количество которого определяется расстоянием между двумя оптическими датчиками. Промывка в измерительной трубке осуществляется специальным промывающим реагентом. Цикл счета начинается, когда промывающий реагент достигает верхнего датчика, и останавливается, когда реагент достигает нижнего датчика. Время, необходимое реагенту для перемещения от верхнего датчика к нижнему, называется временем подсчета эритроцитов и измеряется в секундах. В конце цикла счета измеренное время счета сравнивается с заранее заданным эталонным временем. Если первое значение меньше или больше последнего на 2 секунды или более, анализатор сообщит об ошибке [14].

Для проведения гематологического анализа образец исследуемой цельной крови собирается в пробирку и тщательно смешивается с антикоагулянтом

K₂EDTA. Клетки в пробах крови расположены слишком близко друг к другу, чтобы их можно было идентифицировать или подсчитать. Поэтому для разделения клеток, чтобы они проходили через апертуру по очереди, а также для создания проводящей среды с целью подсчета клеток используется разбавитель. Чистая пробирка с пробой подносится к зонду для проб, который добавляет в пробирку 0,7 мкл разбавителя. После чего разбавленная проба аккуратно смешивается и подносится к наконечнику зонда для аспирации. Зонд для проб втягивает образец крови в анализатор, а на экране отображается ход выполнения анализа.

Изменения протекания процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) в организме белых лабораторных крыс под действием инъекционных форм наносоединений железа и магния изучали по динамике показателей свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной защиты организма (уровень содержания малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в сыворотке крови, а также активности фермента каталазы).

Определение содержания малонового диальдегида (МДА) проводили тиобарбитуровым методом. Данный метод представляет собой анализ для измерения конечных продуктов перекисного окисления липидов. Анализ основан на реакции 2-тиобарбитуровой кислоты (ТБК) с малоновым диальдегидом в результате которой происходит образование красного хромогенного флуоресцентного вещества – МДА-ТБК комплекса (рисунок 5) [168].

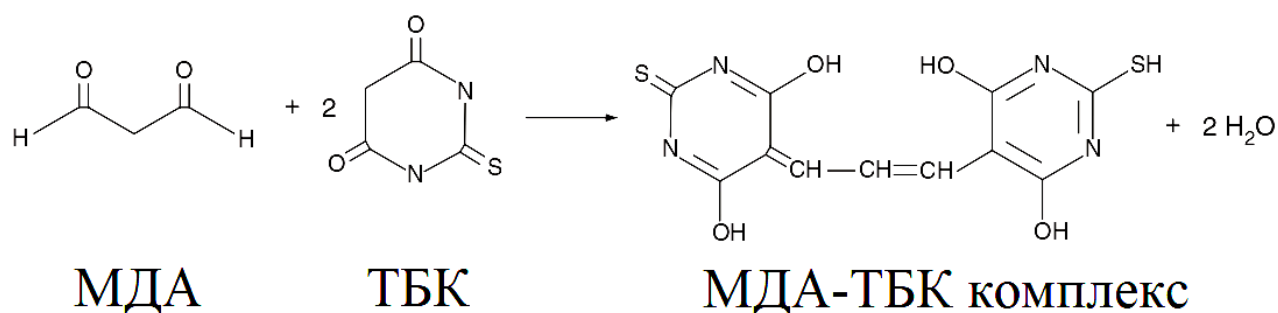


Рисунок 5 – Образование МДА-ТБК комплекса

Для проведения анализа необходимо собрать кровь в пробирку с антикоагулянтом гепарин, ЭДТА или цитрат, затем образец центрифугируют в течение 10 минут при 3000 об/мин при температуре 4 °С. После 3,0 мл верхнего слоя надосадочной сыворотки переносят в чистую пробирку, стараясь не повредить лейкоцитарный слой, и добавляют 1,5 мл 0,8% раствора 2-тиобарбитуровой кислоты. Пробы перемешивают и помещают в кипящую воду на 15 минут. В случае открытия крышки во время кипячения, необходимо немедленно закрыть её, чтобы избежать испарения пробы. Затем пробирки извлекают и охлаждают в течение 10 минут с помощью льда для остановки реакции. После пробы снова центрифугируют 10 минут при 160 об/мин при температуре 4 °С. Из полученного центрифугата аккуратно отбирают 200 мкл образца, не нарушая осадок, и переносят в пробирки. Оптическую плотность МДА-ТБК комплекса измеряют спектрофотометрически при максимальном поглощении 530-540 нм.

Ещё одним маркером перекисного окисления липидов является количественное определение диеновых конъюгатов (ДК) в сыворотке крови. Перекисное окисление липидов представляет собой цепь реакций, опосредованных свободными радикалами, которая приводит к окислительному разрушению полиненасыщенных липидов. В процессе перекисного окисления липидов образуются диеновые конъюгации, которые поглощают ультрафиолетовый свет в диапазоне длин волн 230–235 нм, что связано с содержанием диеновых конъюгатов в липидных экстрактах тканей и, таким образом, со степенью перекисного окисления липидов.

Определение количественного содержания диеновых конъюгатов в сыворотке крови осуществляется спектрометрическим методом с использованием коэффициента молярной экстинкции. Регистрирующий двухлучевой УФ-спектрофотометр используется для определения поглощения сопряженным диеном гидропероксида жирной кислоты в спектре 232-234 нм. Исследование проводили после экстракции сыворотки крови смесью изопропанол-гептан в соотношении 1:1. После чего пробу гомогенизируют путём встряхивания в

течение 10-15 минут, а затем центрифугируют при скорости 3000 об/мин в течение 15 минут. К полученной надосадочной жидкости (супернатант) добавляют 0,25 см³ дистиллированной воды, после чего пробирку активно встряхивают, вследствие чего происходит разделение пробы на фракции изопропил-вода-гептан. 0,5 см³ гептановой фракции отбирают и разбавляют с 2,5 см³ этилового спирта. Оптическую плотность измеряют против контрольной пробы (экстрагирующей смеси) при длине волны 232-234 нм [108].

Оценку состояния антиоксидантной системы организма производили по определению активности, входящего в состав ферментативного звена, детоксицирующего фермента – каталазы. Каталаза является важным ферментом, который диссоциирует перекись водорода (H₂O₂) на молекулярный кислород (O₂) и воду (H₂O).

Ферментативную активность каталазы определяли в сыворотке крови и гомогенатах тканей исследуемых животных с помощью метода, основанного на способности не разложившегося H₂O₂ вступать в реакцию с молибдатом аммония с образованием стойкого окрашенного комплекса. Интенсивность окраски комплекса измеряется спектрофотометрически при длине волны 410 нм. Активность каталазы всегда прямо пропорциональна скорости диссоциации перекиси водорода в исследуемых образцах. Уменьшение интенсивности окраски может быть использовано в качестве показателя для представления увеличения активности каталазы [172].

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).

Схема исследований представлена на рисунке 6.

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 6 – Общая схема исследований

3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

В условиях современного животноводства, основным фактором повышения продуктивности молодняка крупного рогатого скота является их полноценное и сбалансированное кормление, содержащее все необходимых питательные вещества, микро- и макроэлементы. Чтобы добиться хороших показателей роста и развития телят в производственных условиях, важна оптимизация их минерального питания. Исходя из этого, необходимым является изучение биогеохимической ситуации содержания микроэлементов в компонентах наземной экосистемы (почве и кормах) на пастбищах Астраханской области.

Микроэлементы, жизненно необходимые для организма животных, присутствуют в тех или иных количествах во всех видах почв. Однако степень их распределения зависит от целого ряда факторов. Так на содержание и поведение в почвах минеральных элементов влияет механический состав почвы, определяющий её обменно-сорбционные свойства. Подвижность и доступность элементов зависит от содержания в почвах коллоидных частиц, от величины ионного потенциала элементов. Свойства микроэлементов в почвах определяется концентрацией в них водородных ионов. Образование гидроокисей различных элементов, их выпадение из раствора определяется реакцией среды различных типов почв. В ряде случаев величина рН ограничивает подвижность отдельных катионов металлов. Почвы постоянно находятся в зависимости от содержания в ней кислорода и углекислоты атмосферы, а также образующихся в процессах жизнедеятельности растительных и животных организмов. Содержание микроэлементов в почвах зависит и от состава микрофлоры почвы, поскольку в составе тел микроорганизмов имеются все стойкие и радиоактивные химические элементы. Концентрация этих элементов в тканях обусловлено нахождением их в водно-растворимой форме в биосфере. Например, низшие организмы, мобилизуя целый ряд микроэлементов в почве, способствуют их извлечению, растворению и миграции. Существуют также организмы-концентраторы таких веществ как цинк,

марганец, медь и другие. В связи с этим важной является оценка круговорота органических веществ в почве [38].

Распределение микроэлементов в среде находится в зависимости от типа почвы и её физико-химических свойств. Так в почвах тундр, подзолистых почвах и краснозёмах наиболее часто регистрируют недостаток бора, чернозёмы и каштановые почвы более богаты бором. Почвы сероземной и каштановой зоны содержат наибольшее количество воднорастворимого бора, для кислых почв характерен очень низкий уровень извлекаемого водой и усвояемого бора. Наиболее обогащён бором гумусовый горизонт почв [52].

Содержание марганца мало зависит от типа почв. В почвах севера и карбонатных черноземах Северного Кавказа его концентрация несколько повышена, при этом глинистые почвы, почвы с большим количеством известняка и доломита более богаты марганцем, чем песчаные [11, 12, 39].

Содержание меди и цинка в почвах зависит от характера материнских пород, содержания органического вещества, текстуры почвы и реакции среды. Больше всего меди содержат краснозёмы и желтозёмы. Щелочные почвы, богатые органическим веществом, гумусом, а также чернозёмы обогащены медью. На кислых и нейтральных почвах регистрируют недостаток меди, что связано с вымыванием его большей части водой. Ещё больший дефицит меди наблюдается в торфянистых и болотных почвах, содержащих данный элемент в растворимых органических комплексах [38, 65].

Почвы, образованные на известняках, богаты цинком. Пески, подзолы и другие типы почв, промываемые водой, легко теряют данный элемент. Высокое содержание цинка характерно для районов цинковых руд, в почвах с большим содержанием глинистого материала или высоким процентом тонкой фракции (чернозёмы). Повышенное содержание цинка в чернозёмах обусловлено высокой концентрацией в них органического вещества [11, 12, 38, 65].

Краснозёмы особенно богаты железом. Обеднены данным элементом почвы с высокой щёлочностью и большим содержанием извести - карбонатные и переизвесткованные почвы, на кислых подзолистых почвах голодание от

недостатка железа связано с избыточным содержанием тяжёлых металлов и содержанием большого количества подвижных форм железа [52].

Пески и песчаные почвы бедны молибденом. В щелочных почвах молибден находится в подвижной форме, а в кислых малодоступен, что связано с прочным связыванием его гидратами железа и алюминия, а также фосфатами и коллоидами почв [39].

Наибольшее количество селена отмечается в пойменных, каштановых почвах, черноземах и сероземах, обеднены данным элементом дерново-подзолистые и песчаные почвы. В кислых почвах и при высоком содержании в них органического вещества преобладают малоподвижные и труднодоступные соединения селена. В щелочных почвах в больших количествах преобладают соединения селена легко растворимые в почвенном растворе и характеризующиеся высокой доступностью [11, 12, 102].

Чернозёмы, сероземы, каштановые почвы богаты магнием и отличаются нейтральным рН. Кислые и сильнокислые дерново-подзолистые почвы характеризуются вымыванием ионов магния. Также дефицит магния наблюдается в песчаных, супесчаных и некоторых торфяных почвах.

В различных зонах встречаются почвы с недостаточным, нормальным или избыточным содержанием тех или иных микроэлементов. Вместе с тем существуют условия, когда один или несколько необходимых элементов находятся в почвах в недоступных или малодоступных формах. Так, в почвах Европейской части России недостаточность многих элементов связана в основном с подзолистой зоной, в которой ряд элементов, таких как бор, железо, марганец, медь и цинк, легко вымывается и в результате интенсивного их промывания не накапливается в них. Известкование подзолистых кислых почв, снижая доступность тех небольших количеств, содержащихся в почве элементов, ещё более усиливает их недостаточность [39, 52, 102].

Таким образом, прослеживается тесная взаимосвязь между минеральной обеспеченностью организма сельскохозяйственных животных и биогеохимической провинцией их обитания, поскольку в большинстве случаев

явления дефицита микроэлементов у животных регистрируется в определённых зонах и находятся в прямой зависимости от типа и физико-химических свойств почв данной области.

В ходе проведённых исследований нами было выявлено, что Астраханская область является одной из биогеохимических провинций, в которых наблюдается дефицит различных микроэлементов относительно «эталонного» черноземного региона (Краснодарский край), где гипомикроэлементозы животных не регистрируются [65, 102]. Установлено, что содержание минеральных элементов (Fe, Mn, I, Se, Mg) 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 (рисунок 7).

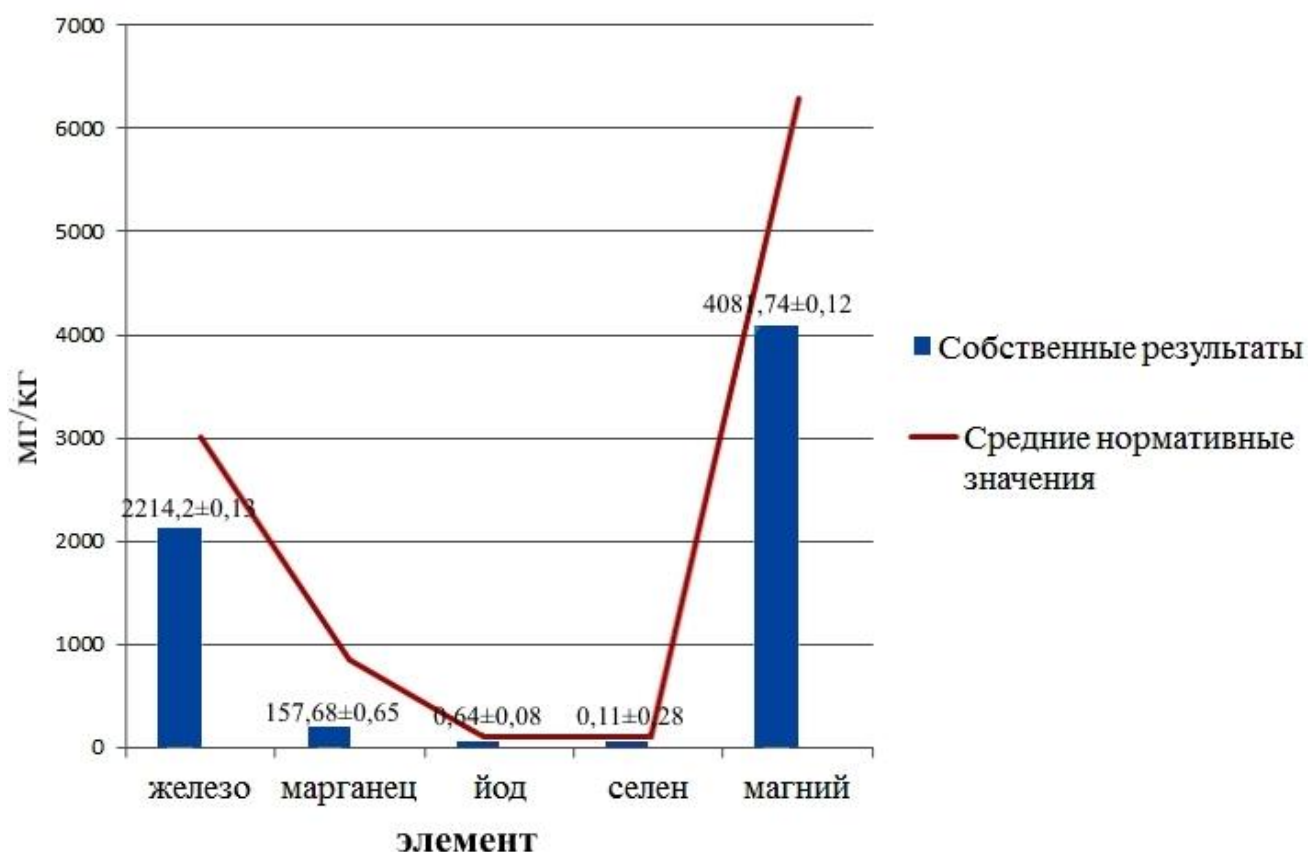


Рисунок 7 – Содержание микроэлементов (Fe, Mn, I, Se, Mg) в почвах Астраханской области относительно «эталонного» значения, мг/кг (n=40)

Почва оказывает непосредственное влияние на здоровье и продуктивность сельскохозяйственных животных, поскольку является одновременно прямым и косвенным источником микроэлементов для их организма. Запасы минеральных веществ в почвах могут быть достаточно велики, однако они часто находятся в недоступных для растений формах. Критериями обеспеченности растений минеральными элементами служит наличие в почвенном профиле легкодоступных минеральных соединений, биодоступность которых зависит от уровня их в почве, качества и структуры почвы, уровня извести, величины рН, электропроводности почвы, генетических особенностей растений, стадии вегетации, сезонных изменений, загрязнения почвы и воздуха [52, 65, 120].

Так, не смотря на высокую распространённость в земной коре, содержание растворимых, легкодоступных растению форм железа часто бывает настолько мало, что не обеспечивает даже средних урожаев кормовых культур растений. Низкая доступность данного элемента связана с высокой щёлочностью почвы и большим содержанием в ней извести, тяжёлых металлов. Также на доступность железа влияет рН почвы и её аэрация. Немаловажным является и особенности самого растения. Железо может быть эффективнее использовано растением при условиях, обеспечивающих его восстановление, которому способствует наличие бактерий, разлагающих органические вещества почвы и заболоченность почвы, затрудняющая доступ кислорода, а также предохраняющих от самоокисления, которое снижается при увеличении кислотности. Наиболее эффективно растением абсорбируется двухвалентное железо [11, 12, 120].

Доступность марганца для растений находится в прямой зависимости от типа почв, величины окислительно-восстановительного потенциала и рН почвенного раствора, на которой выращиваются культуры. Наиболее подвижны соединения двухвалентного марганца, содержащиеся преимущественно в кислых почвах кислых болот, торфяников и дерново-подзолистых почвах. В серых лесных почвах и черноземах доступность марганца ограничена. Значительно хуже передвигаются с водными растворами соединения трёхвалентного марганца. При повышенных значениях рН в почве возрастает вероятность накопления данного

элемента с выпадением гидроокиси марганца, имеющим очень низкий окислительно-восстановительный потенциал, легко окисляющимся кислородом, образуя вначале двухвалентную форму марганца, а затем легко распадающимся до гидратов марганца. Ионы двухвалентного марганца фиксируются почвенным поглощающим комплексом и с растворами проникают в более глубокие слои почвы [29, 65, 120].

Йод является одним из наименее распространенных элементов на поверхности Земли, но роль его в жизнедеятельности растений и живых организмов неопределима. В корневом питании кормовых культур участвует водорастворимая форма йода, извлекаемая из почвы растворами кислот и щелочей, и составляющая около 50% от общего валового количества данного элемента. При этом основная часть йода связана с твердой фазой почвы, то есть с органическим веществом и глинистыми минералами, а также оксидами железа и алюминия. В процессе разложения минералов, связанных с ними йод становится доступным для питания растений. Также повышается доступность и усвояемость элемента при растворении почвенными микроорганизмами йода из труднорастворимых соединений. Факторами, влияющими на подвижность йода и, следовательно, на степень его поглощения растениями, являются минерально-органический состав почвы, её pH, величина окислительно-восстановительного потенциала, а также биологические особенности самих сельскохозяйственных кормовых культур. Микроэлемент может поглощаться корнями растений из жидкой фазы через почвенный раствор и через газообразную фазу – почвенный воздух, попадая через устьица и кутикулярный защитный слой листьев. Наибольшее количество йода отмечается в начальный период вегетации кормовых растений. Снижение биодоступности йода происходит в условиях переизвесткованности почвы, в торфяных почвах [11, 12, 28, 81].

Селен отличается невысокой биодоступностью его из почвы для кормовых растений. Факторами, влияющими на его доступность, являются состав почвы, её pH, водообеспеченность, температура среды, содержание железа и гуминовых веществ. Наиболее доступными формами селена являются селениты, селенаты и

частично селен, связанный с окислами ряда металлов и гидролизуемым органическим веществом почвы. Так доступность селена снижается при внесении в почву удобрений, содержащих большое количество серы и фосфора, являющихся его антагонистами. Другой причиной снижения доступности данного элемента является содержание в составе почвы органических веществ, глинистых минералов, препятствующих поступлению селена в кормовые растения из-за их сорбционных свойств. Биодоступность селена снижается также в кислых почвах, поскольку в условиях понижения показателя рН почвы данный элемент малоподвижен [28, 29, 93-95].

Наряду с железом, магний также является широко распространённым в почве элементом. Однако около 90% от его общего количества находится в форме кристаллических решеток минералов, недоступных для растений. Доступным для кормовых растений является магний в форме ионов Mg_{+2} , растворенный в почвенном растворе. На биодоступность данного элемента влияют следующие факторы: влажность почвы, рН почвенной среды, состав почвы, климатические условия. Так, при низких значениях рН на кислых почвах уменьшается растворимость магния, тем самым снижая его доступность, а наличие избыточного водорода и алюминия в составе кислых почв дополнительно снижает усвояемость магния кормовыми культурами при корневом питании [11, 72].

В щелочных почвах на интенсивность поглощения магния растениями влияет баланс калия и магния в почве. Избыточный калий в составе почвы, превышающий допустимое соотношение 3:1, снижает биодоступность магния для растений. В связи с этим, чрезмерное, неконтролируемое внесение удобрений может уменьшить способность усвоения необходимых для сельскохозяйственных культур микроэлементов. Снижается доступность данного элемента и при недостаточной влажности почвы, особенно затрудняется его поступление в растение через корневую систему в засушливых условиях [11, 12, 40, 72].

Минеральный состав почв, характерный для каждой биогеохимической зоны, отражается соответственно и на составе кормовых растений, особенно лугов и пастбищ.

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 (таблица 5).

Таблица 5 - Содержание ряда микроэлементов (Fe, Mn, Se, Mg) в кормах телят в Астраханской области (мг/кг; $M \pm m$)

Вид корма	Микроэлемент			
	Fe	Mn	Se	Mg
Сено луговое	188,2 ± 0,21	44,2 ± 2,04	0,015 ± 0,002	1,7 ± 0,004
Сено люцерны	194,7 ± 1,08	47,1 ± 0,15	0,12 ± 0,014	1,9 ± 0,02
Сено житняка гребневидного	174,3 ± 0,15	48,4 ± 1,02	0,08 ± 0,17	1,64 ± 0,002
Сорго суданское	48,17 ± 0,02	91,7 ± 4,13	0,12 ± 0,032	1,05 ± 0,007
Лист кленовый	61,12 ± 0,08	40,5 ± 0,06	0,04 ± 0,013	8,14 ± 3,05
Ячмень	56,8 ± 0,76	7,3 ± 0,12	0,04 ± 0,011	1,73 ± 0,04
Морковь красная	99,1 ± 3,32	71,8 ± 5,13	0,02 ± 0,0005	12,4 ± 0,06
Кукуруза	42,78 ± 0,18	8,97 ± 0,24	0,025 ± 0,002	1,48 ± 0,004
Овес	65,2 ± 0,69	86,4 ± 1,28	0,07 ± 0,001	9,37 ± 0,53
Отруби	171,1 ± 1,65	14,1 ± 0,2	0,09 ± 0,23	6,14 ± 2,02
Комбикорм	1007,7 ± 0,6	87,4 ± 0,21	1,13 ± 0,15	20,3 ± 0,58

Анализ результатов исследования уровня микроэлементов в кормах телят выявил очень низкий уровень селена и марганца, количество железа и магния

находится в кормах в нижних пределах нормы для крупного рогатого скота [19-26, 116, 166].

На степень обеспеченности микроэлементами организма растущих телят влияет также уровень их содержания в воде. Проведённое исследование содержания микроэлементов в пробах воды, исследуемых водоёмов пастбищных угодий Астраханской области, указывает на низкий уровень селена, йода и кобальта (таблица 6).

Таблица 6 - Содержание микроэлементов в воде (мг/л)

Fe	Mn	Mg	Co	Cu ²⁺	Zn ²⁺	Se	J
0,31	0,1	15,4	0,01	0,17	0,04	0,02	0,004

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. Это отображается на организме животных. Установлено, что в наибольшем количестве в почве и растениях содержатся марганец и магний, в наименьшем – селен. Из кормов наибольшим содержанием микроэлементов отличается астрагал. Кроме того, низкий уровень микроэлементов был выявлен в воде исследуемых водоёмов Астраханской области.

Исходя из полученных в исследовании данных, можно сделать вывод, что корма, входящие в рацион телят, не удовлетворяют в полной мере потребности их организма в жизненно необходимых микроэлементах. В связи с интенсивным ростом, молодняк сельскохозяйственных животных наиболее чувствителен к дефициту минеральных веществ, который проявляется у них в более острой форме. Являясь компонентами, обеспечивающими течение всех происходящих в организме процессов, микроэлементы играют незаменимую роль в организме молодых животных, особенно у быстро растущих телят. Недостаточное их поступление в организм животных проявляется в нарушении деятельности ряда

систем органов, у телят снижается поедаемость корма и его усвоение, замедляется рост и развитие, что может привести к возникновению различных заболеваний [40, 65, 81].

Принимая во внимание необходимость дополнительного обогащения рациона молодняка крупного рогатого скота минеральными элементами, а также в связи со стремительным развитием нанотехнологий, актуальным представляется разработка и внедрение в ветеринарную практику инновационных лекарственных форм препаратов с использованием нанотехнологий на основе ультрадисперсных частиц металлов. Добавка к основным рационам недостающего количества микроэлементов вполне обоснована и экономически оправдана, поскольку позволяет обеспечить увеличение привеса у растущего молодняка при одновременном снижении кормовых затрат.

3.2. Разработка инъекционной формы лекарственного соединения на основе нанопорошков железа и магния

В последние годы применение нанотехнологий в ветеринарной медицине показало большие перспективы [3, 7, 33, 42, 57, 68, 82, 83, 111, 122]. Преимущество использования металлов в наноформе заключается в их мельчайшем размере от 50 до 100 нм. Отличаясь уникальными физическими и химическими свойствами, наночастицы микроэлементов с лёгкостью проходят через тонкие сосуды и капилляры, распределяясь по всем органам и тканям. Минеральные вещества в наноформе обладают более высокой физической активностью, химической электронейтральностью, биологической доступностью, а также стабильным взаимодействием с другими элементами. За счёт снижения минерального антагонизма при использовании наночастиц металлов данные вещества можно использовать в форме соединений, что дополнительно усиливает эффективность их применения.

Вводить наночастицы микроэлементов в организм животных можно различными путями, однако инъекционный способ введения является одним из наиболее терапевтически эффективных. За счёт прямого попадания в системный

кровоток, а также минуя ряд защитных механизмов организма, наночастицы металлов быстро распределяются в органы и ткани, показывая наивысшую биодоступность.

В рамках данного исследования было изучено влияние на организм телят таких жизненно необходимых микроэлементов, как железо и магний. 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.

Полученное соединение на основе нанопорошка железа имеет форму суспензии, тёмно-серого цвета, без запаха. Соединение на основе нанопорошка магния имеет форму суспензии, тёмно-серого цвета, без запаха. Комплексное соединение на основе наночастиц железа и магния имеет форму суспензии, черного цвета, без запаха (рисунок 8).

При попадании в организм животного основных компонентов полученного соединения в виде нанопорошка железа и магния происходит их растворение. Минуя биологические защитные барьеры организма, частицы металлов с лёгкостью проходят по кровеносному руслу и попадают в ткани-мишени, где,

связываясь с белками-переносчиками, участвуют в минеральном обмене, либо, по мере необходимости, запасаются в виде комплексов в клетках [137].

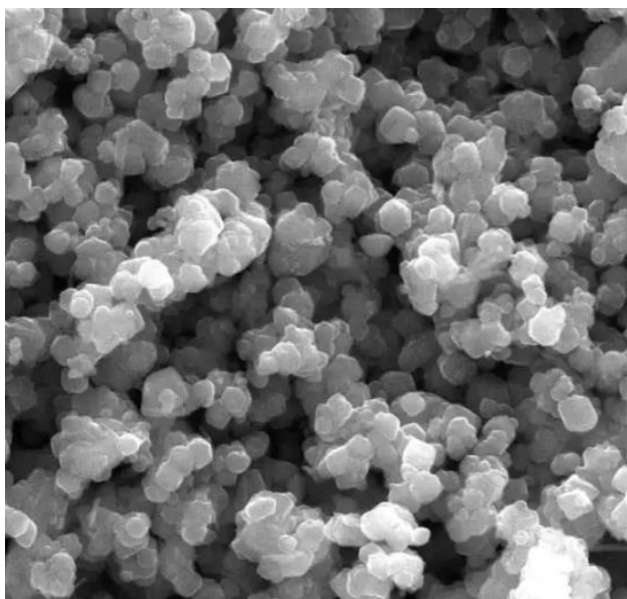


Рисунок 8 – Лекарственное соединение на основе наночастиц железа и магния (опытный образец)

Железо, входящее в состав разработанного лекарственного соединения, благоприятно воздействует на гематологические параметры, повышает концентрацию эритроцитов и гемоглобина в сыворотке крови, улучшает рост и развитие молодняка, повышает аппетит и общую резистентность организма, активизирует функцию антиоксидантной защиты организма животного. Кроме того, железо способствует профилактике и лечению анемии, вызванной недостаточностью данного элемента у телят [18, 45, 112, 120, 165, 171].

Магний является важнейшим биостимулятором обменных процессов и активатором многих ферментов. Введение данного элемента в составе разработанного соединения способствует улучшению функционирования нервно-мышечного аппарата животного, стимулируют перистальтику кишечника, повышает гематологические показатели. Являясь элементом минерального компонента костной ткани магний необходим для роста, восстановления тканей и

развития скелета. Магний также способствует профилактике ацидоза и пастбищной тетании у сельскохозяйственных животных [15, 49, 76].

Включение в состав лекарственного соединения органического растворителя пропиленгликоль в количестве от 1 до 20 мас.% позволяет улучшить проникновение наночастиц металлов через кровяное русло и повысить их биологические свойства. Введение растворителя в больших концентрациях повышает токсичность основных веществ разработанного соединения, а в концентрации меньше 1 мас.% приводит к нестабильному состоянию лекарственной формы. Неионогенное поверхностно-активное вещество Tween 80 добавлялось в количестве от 1 до 15 мл и использовалось в качестве стабилизатора полученного соединения, способствующего лучшему всасыванию компонентов с места инъекции.

Таким образом, применение разработанной инъекционной формы лекарственного соединения на основе нанопорошков железа и магния усиливает активацию обменных процессов в организме животных, благотворно влияет на прирост массы тела, стимуляцию процессов кроветворения. Отмечается интенсификация углеводного и минерального обмена, улучшение показателей гомеостаза организма.

3.3. Токсикологическая характеристика соединений железа и магния

Развитие современного промышленного животноводства напрямую зависит от эффективной профилактики и коррекции у родившегося молодняка сельскохозяйственных животных различных патологических состояний, что является залогом высокой продуктивности скота и получения необходимых объемов доброкачественной животноводческой продукции. Однако неконтролируемое применение микроэлементных препаратов для лечения животных может привести к перегрузке организма данным элементом и развитию нежелательных побочных реакций. В связи с чем в развитии современной ветеринарии актуальным остаётся проблема разработки и введения в практику безопасных для организма животных препаратов [7].

Установлено, что микроэлементы являются важными веществами, которые необходимы для различных биохимических и физиологических функций в организме животного. Недостаточное поступление этих микронутриентов приводит к различным заболеваниям или синдромам дефицита веществ [42, 69].

На их биодоступность влияют физико-химические факторы, такие как температура, фазовая ассоциация, адсорбция и секвестрация. Биологические факторы, такие как видовые характеристики, трофические взаимодействия и биохимическая или физиологическая адаптация, также играют важную роль [71].

Эссенциальные металлы выполняют биохимические и физиологические функции в организме животных. Они являются важными составляющими нескольких ключевых ферментов и играют важную роль в различных окислительно-восстановительных реакциях [17, 32, 59, 113]. Установлено, что в биологических системах металлы влияют на клеточные органеллы и компоненты, такие как клеточная мембрана, митохондрии, лизосомы, эндоплазматический ретикулум, ядра и некоторые ферменты, участвующие в метаболизме, детоксикации и восстановлении повреждений [53, 61, 62].

Однако традиционные формы микроэлементов, в виде сульфатов, карбонатов и других соединений, применяемые в ветеринарной практике, имеют свойство накапливаться на стенках кишечника, что в последствии затрудняет усвоение необходимых организму животного питательных веществ, витаминов, макро- и микроэлементов. Кроме того, такие формы микроэлементов обладают низкой биодоступностью, высокой скоростью выведения из организма, минеральным антагонизмом, что в совокупности снижает их эффективность. Таким образом, на сегодняшний день, нанотехнологии, а в частности применение наночастиц металлов с целью профилактики и лечения гипомикроэлементозов у животных, позволяют решить данные проблемы.

Было обнаружено, что ионы металлов взаимодействуют с клеточными компонентами, такими как ДНК и ядерные белки, вызывая повреждение ДНК и конформационные изменения, которые могут привести к модуляции клеточного цикла, канцерогенезу или апоптозу [32, 61, 113, 167].

Токсичность, вызванная эссенциальными металлами, связана со многими механистическими аспектами, некоторые из которых четко не выяснены или не поняты. Однако известно, что каждый металл обладает уникальными характеристиками и физико-химическими свойствами, которые определяют его специфические токсикологические механизмы действия.

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.

Наблюдение за крысами вели в течение 14 дней, отмечали наступление и исчезновение симптомов токсикологического отравления животных, возможную гибель, изменения общего состояния животных, интенсивность и характер двигательной активности, координацию движений, потребление корма и воды, состояние шерсти, кожи и слизистых оболочек. Результаты острой токсичности представлены в таблицах 7-10.

Таблица 7 – Влияние нанопорошка железа на белых лабораторных крыс

Форма и доза введения соединения	Характер двигательной активности и реакции на звуковые раздражители (движения активные, скоординированные; реакция присутствует)	Наличие судорог (отсутствуют)	Состояние шерсти, кожи и слизистых оболочек (кожа бледно-розовая, эластичная; шерсть густая, блестящая; слизистые оболочки розовые, без патологических изменений)	Характер потребления воды и корма (соответствует норме)
П/к; 5 мг/кг	+	+	+	+
П/к; 10 мг/кг	+	+	+	+
П/к; 20 мг/кг	-	+	+	+
П/к; 40 мг/кг	-	-	-	-
П/к; 50 мг/кг	-	-	-	-
В/ж; 5 мг/кг	+	+	+	+
В/ж; 15 мг/кг	+	+	+	+
В/ж; 30 мг/кг	-	+	+	+
В/ж; 45 мг/кг	-	-	-	-
В/ж; 55 мг/кг	-	-	-	-

Примечание: + положительная реакция/ - отрицательная реакция

Таблица 8 – Влияние нанопорошка магния на белых лабораторных крыс

Форма и доза введения соединения	Характер двигательной активности и реакции на звуковые раздражители (движения активные, скоординированные; реакция присутствует)	Наличие судорог (отсутствуют)	Состояние шерсти, кожи и слизистых оболочек (кожа бледно-розовая, эластичная; шерсть густая, блестящая; слизистые оболочки розовые, без патологических изменений)	Характер потребления воды и корма (соответствует норме)
П/к; 5 мг/кг	+	+	+	+
П/к; 15 мг/кг	+	+	+	+
П/к; 30 мг/кг	-	+	+	+
П/к; 45 мг/кг	-	-	-	-
П/к; 55 мг/кг	-	-	-	-
В/ж; 5 мг/кг	+	+	+	+
В/ж; 15 мг/кг	+	+	+	+
В/ж; 30 мг/кг	-	+	+	+
В/ж; 45 мг/кг	-	-	-	+
В/ж; 55 мг/кг	-	-	-	-

Примечание: + положительная реакция/ - отрицательная реакция

Таблица 9 – Определение острой токсичности инъекционной формы нанопорошка железа на белых лабораторных крысах

Форма введения соединения	Доза введения, мг/кг	Общее количество животных в опыте	Наблюдаемый эффект: пало/выжило
п/к	5	6	0/6
п/к	10	6	0/6
п/к	20	6	0/6
п/к	40	6	0/6
п/к	50	6	0/6
в/ж	5	6	0/6
в/ж	15	6	0/6
в/ж	30	6	0/6
в/ж	45	6	0/6
в/ж	55	6	0/6

Таблица 10 – Определение острой токсичности инъекционной формы нанопорошка магния на белых лабораторных крысах

Форма введения соединения	Доза введения, мг/кг	Общее количество животных в опыте	Наблюдаемый эффект: пало/выжило
п/к	5	6	0/6
п/к	15	6	0/6
п/к	30	6	0/6
п/к	45	6	0/6
п/к	55	6	0/6
в/ж	5	6	0/6
в/ж	15	6	0/6
в/ж	30	6	0/6
в/ж	45	6	0/6
в/ж	55	6	0/6

Согласно полученным результатам, после введения изучаемых соединений, не зависимо от пути введения, в дозах от 5 до 55 мг/кг массы тела гибели лабораторных животных не отмечалось. 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.

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 его введения. По истечении 2-3 часов симптомы интоксикации проходили самостоятельно. 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.

У группы крыс при введении соединений железа в дозах от 5 до 10 мг/кг за весь период наблюдений клинические признаки острой интоксикации не регистрировалась.

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.

В группах лабораторных белых крыс, которым вводили соединение магния в дозах от 5 до 15 мг/кг за весь период наблюдений клинические признаки острой интоксикации отсутствовали.

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.

Исследования хронической токсичности проводятся для оценки возможных побочных эффектов, которые могут возникнуть в результате многократного воздействия в течение длительного периода времени, а также это исследование предоставляет информацию о возможных кумулятивных эффектах и позволяет провести оценку дозы, при которой не наблюдается неблагоприятного воздействия испытуемого вещества на организм.

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 [7, 32, 71]. Полученные в ходе исследования данные доказывают, что применение инъекционной формы нанопорошка железа и магния обладает наименьшей

токсичностью, что позволяет в перспективе использовать их в ветеринарной практике.

3.4. Фармакокинетическое исследование соединений железа и магния

При разработке новых лекарственных средств с усовершенствованными фармакокинетическими характеристиками необходимо всесторонне оценить степень их воздействия на организм животного. Поэтому неотъемлемой частью исследования терапевтической эффективности разрабатываемого лекарственного препарата является оценка его фармакокинетических параметров. Фармакокинетика является количественной наукой о физиологических и биохимических процессах, связанных с абсорбцией, распределением, метаболизмом и экскрецией активных действующих веществ изучаемого лекарственного средства, и их соответствующей фармакологической или токсикологической реакцией. Основная цель фармакокинетического исследования заключается в том, чтобы понять поведение этих веществ в организме, как организм с ними справляется, а также предсказать фармакологический или токсикологический ответ. Также фармакокинетическое исследование направлено на изучение содержания лекарственных средств в различных частях организма в зависимости от времени. При этом данные процессы находятся в зависимости от величины введенной дозы, а также от скорости и степени абсорбции, распределения и выведения активных веществ. Полученные в ходе исследования данные фармакокинетических параметров позволяют проанализировать клиническую эффективность препарата, переносимость у животных входящих в его состав веществ, и безопасность для организма [70, 97].

Конечным результатом данного анализа является установление соответствующих критериев и подходов для предотвращения нежелательных результатов и защиты жизни животных.

Результаты фармакокинетического исследования используются для установления оптимальных режимов дозирования, а также путей и методов

введения препарата в соответствии с такими параметрами как вид животного, его возраст, порода, статус заболевания и другие. Помимо этого, на основании фармакокинетического исследования можно выявить потенциальные лекарственные взаимодействия либо между активными веществами препарата, вводимыми одновременно, либо между веществами, используемые в препарате в соединении.

В ходе разработки лекарственного средства оно проходит доклиническую и клиническую токсикологическую и фармакокинетическую оценку. Основное различие между двумя видами исследования заключается в том, что дозы, используемые при токсикологическом исследовании, выше, чем дозы, используемые в фармакокинетическом исследовании, которые вызывают определённый фармакологический ответ. Оба анализа основаны на методических подходах к получению информации об концентрации лекарственного средства в сыворотке крови, соответствующих токсикологических и фармакокинетических параметрах.

В то время как основное внимание токсикологического исследования уделяется оценке безопасности лекарственных препаратов, фармакокинетический анализ в основном направлен на оптимизацию терапевтической дозы, режима дозирования и конечный терапевтический исход.

Важными факторами, влияющими на индивидуальную реакцию организма животного на химические вещества, входящие в состав исследуемого лекарственного средства, являются их поглощение или абсорбция с последующим распределением в организме через системный кровоток, который быстро достигает равновесия в органах и тканях с высокой перфузией и медленно с менее перфузируемыми тканями. Печень, главный орган обмена веществ, относится к высоко перфузируемым тканям. Таким образом, после введения химического вещества в организм животного, достаточно быстро происходит его превращение в нетоксичный или токсичный метаболит. Другим органом с высокой перфузией являются почки, которые выводят неизмененные и водорастворимые метаболиты

из организма, в то время как происходит распределение введённого соединения [146].

Фармакологическая или токсикологическая реакция зависит от общей концентрации введенных веществ, которым подвергается организм. При этом, чем выше доза, тем интенсивнее реакция.

Абсорбция - это начальный процесс, с которым сталкивается соединение, и её степень зависит от пути введения. Все лекарственные средства, в зависимости от их формы, могут поступать в системный кровоток различными путями, имеющие свои недостатки и достоинства.

Важным фактором, влияющим на основные параметры поведения лекарственных веществ в организме (ADME) и, следовательно, на начало действия, продолжительность действия, биодоступность и интенсивность фармакологической или токсической реакции, является путь, через который вещество поступает в организм. Путь введения лекарственного средства определяет биологические процессы, которые будут в дальнейшем происходить в организме животного. Например, парентеральный путь обходит процесс абсорбции и обеспечивает немедленное начало действия введенного в организм вещества. Тогда как при внесосудистом пути введения, у лекарственных средств, диффундирующих через барьер, может иметь место задержка начала действия, величина которой зависит от сложности этого барьера, физико-химических характеристик введенных в организм веществ, а также от формы лекарственного средства.

Структура некоторых барьеров может быть достаточно сложной, например, стенка желудочно-кишечного тракта, а у некоторых, таких как подъязычная или ректальная слизистая оболочка, простой. Чтобы попасть в большой круг кровообращения и проявить ожидаемый или неожиданный терапевтический эффект лекарственные вещества должны пройти через эти барьеры. В зависимости от химической активности соединения в месте введения степень терапевтического эффекта может также быть связана с местной реакцией. К таким биологическим защитным барьерам организма относятся различные отделы

желудочно-кишечного тракта, зоны дыхательной системы (носоглоточный, трахеобронхиальный, лёгочный), периферические места инъекций (подкожное введение, внутримышечное и внутривенное) и введение через естественные отверстия (ректальный и вагинальный путь) [137].

Внутривенные и внутриартериальные инъекции обходят эти барьеры и используются для немедленного начала действия вещества и прямого доступа к большому кругу кровообращения.

Черезкожное поступление лекарственного вещества может привести к местному или системному эффекту. Наличие самого наружного рогового слоя кожи повышает сложность всасывания. Помимо физико-химических характеристик лекарственных веществ важную роль в процессе абсорбции при данном пути введения играют также факторы окружающей среды, такие как влажность, температура и физиологическое состояние кожи.

Специализированные пути введения, например, такие как конъюнктивальный, эндоцервикальный, внутрисуставной, энтеральный, внутримозговой и другие, используются для местной и молекулярно-таргетной терапии. Несмотря на то, что предполагаемое использование этих путей в основном предназначено для достижения местного или целевого эффекта, тем не менее, часть введенной дозы может достигать системного кровообращения и проявлять системный эффект.

После абсорбции в системный кровоток фармакологические соединения распределяются по различным отделам организма. В зависимости от их физико-химических свойств, таких как размер молекулы, константа ионизации и относительная растворимость в воде и липидах, одновременно протекает ряд физических и физиологических процессов, формирующих своеобразный характер их распределения в организме. Некоторые процессы, связанные с распространением фармакологических соединений, явно отличаются у различных видов животных.

Примером физических процессов является простое растворение лекарственного средства во внутриклеточной и внеклеточной жидкостях, а

примерами физиологических процессов являются связывание с белками плазмы, распределение воды, поглощение тканями, проникновение соединения через различные биологические барьеры в организме, взаимодействие с транспортными белками в сочетании с процессами метаболизма и выделения. Все эти процессы постоянно колеблются в течении первых лет жизни животного, что влияет на распределение веществ, входящих в состав лекарственного средства. Процессы распределения переносят соединение в различные области тела, включая рецепторные участки, органы-мишени, органы выделения и другие ткани.

Распределение соединения в организме зависит от скорости кровотока, от того, насколько быстро лекарство переносится из места введения в область, а также от физико-химических характеристик самого соединения.

Железо является одним из жизненно важных микроэлементов в организме сельскохозяйственных животных. Около $\frac{3}{4}$ от общего количества железа, находящиеся в организме животного, содержится в гемоглобине и миоглобине, из чего следует, что наибольшая его концентрация сосредоточена в циркулирующей крови. Остальное его количество содержится в печени, селезенке, мышцах, скелете и в незначительной концентрации в других тканях и органах организма животного [27, 156].

Попадая с кормом в организм животного, железо в основном всасывается в двенадцатиперстной кишке. Элемент захватывается слизистой стенкой кишечника, а затем, по мере всасывания, транспортируется кишечным эпителиоцитом непосредственно в кровь. Однако при этом возможны эндогенные потери железа, обусловленные его выведением с током желчи и слущиванием эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника [156].

Органами-депо железа являются печень и селезёнка, где элемент запасается в форме ферритина, состоящего из апоферритина и комплекса гидроокиси железа соляной кислотой. Степень пула железа контролируется потребностями самого организма животного. Так, по мере его расхода, а также при кровопотерях, внутриклеточные резервы железа из органов-депо поступают в плазму. При этом,

блокирующий механизм в слизистой кишечника снимается, а степень абсорбции железа в нем возрастают, пополняя запасы в депо [132].

Абсорбция железа в организме сельскохозяйственных животных из натуральных кормов составляет около 5-10%. При недостатке данного элемента в рационе, интенсивном эритропоэзе, а также при кровопотерях абсорбция возрастает до 15-20% [146].

Магний является важным минералом, участвующим во многих метаболических процессах, поэтому играет важную роль в физиологической функции мозга, сердца и скелетных мышц. Магний является кофактором активации сотен ферментативных процессов, регулирующих различные биохимические реакции, включая энергетический обмен, синтез белка, функцию мышц и нервов, уровень глюкозы в крови и контроль артериального давления. Магний в основном хранится в костях (65-68%), мышцах (25-28%), в мягких тканях и жидкостях организма (7-8%), и менее 1% присутствует во внеклеточной жидкости [49].

Поступивший с кормом и питьевой водой магний, под действием соляной кислоты желудочного сока, частично переходит в ионизированное состояние. При этом примерно 30% от поступившего в организм животного магния, всасывается в кишечнике, а именно в двенадцатиперстной кишке и начальном отделе тощей. Замедлить степень абсорбции могут такие факторы, как избыток в организме животного жира, кальция, ионов сульфата и фосфата, а также фитиновой и щавелевой кислот.

Степень всасывания и усвоения данного элемента зависит от его статуса в организме животного, а также от величины эндогенных потерь с калом. Магний характеризуется низкой усвояемостью в организме сельскохозяйственных животных. Однако при включении в рацион животных микроэлементных добавок, содержащих данный элемент, его ретенция в организме улучшается.

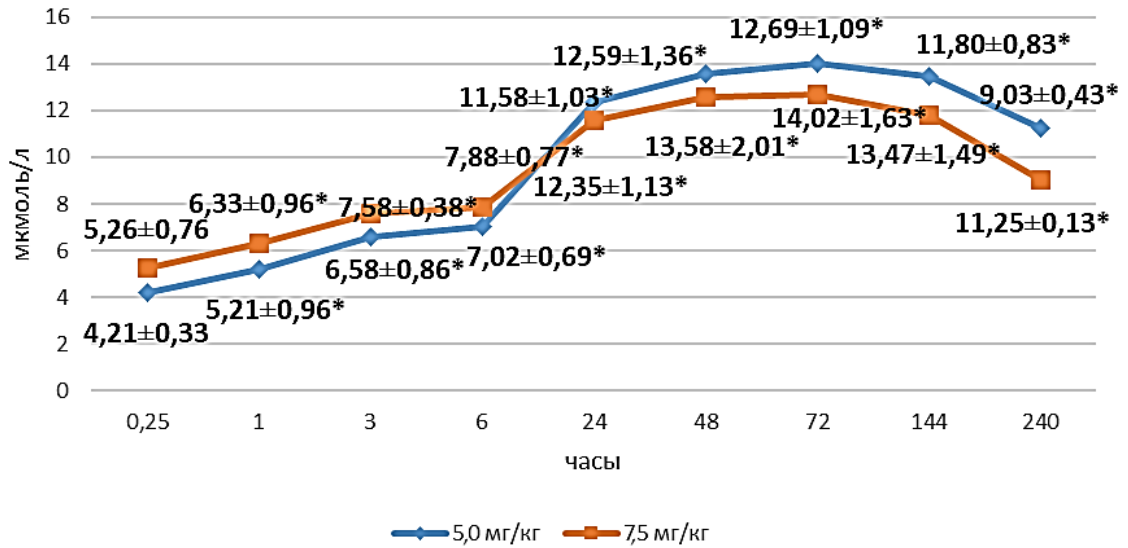
Адсорбированный магний откладывается преимущественно в тканях костей (в виде стабильной и лабильной фракции) и мышц (в недиссоциированном состоянии). Резерв лабильной формы магния в тканях скелета у взрослых особей

невелик и представляет собой поверхностно локализованные ионы, у молодняка скелет является более лабильным источником данного элемента.

Неадсорбированный и эндогенный магний выводится из организма животных преимущественно через желудочно-кишечный тракт. Гомеостаз магния далее регулируется секрецией и реабсорбцией в почках, где реабсорбируется около 95% отфильтрованного клубочками магния. Переход магния из сыворотки в мочу начинается сразу после насыщения пулов магния [157].

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. Особенность использования данных соединений металлов обусловлена их нанометрическим размером и их уникальными физико-химическими свойствами. После расщепления в лизосомах ионы железа и магния включаются в естественную циркуляцию этого элемента в организме животного, что снижает риск токсического накопления наночастиц. Тем не менее, одним из ключевых вопросов для терапевтического применения наночастиц микроэлементов является их фармакокинетика, которая отражается на времени их циркуляции в кровотоке. Эти характеристики зависят от многих факторов, таких как размер и заряд частицы элемента, природа полимеров и любых молекул, прикрепленных к их поверхности, и другие. Поскольку фармакокинетика зависит от физико-химических свойств наночастиц, исследования следует проводить индивидуально для каждого микроэлемента, входящего в состав разработанного соединения.

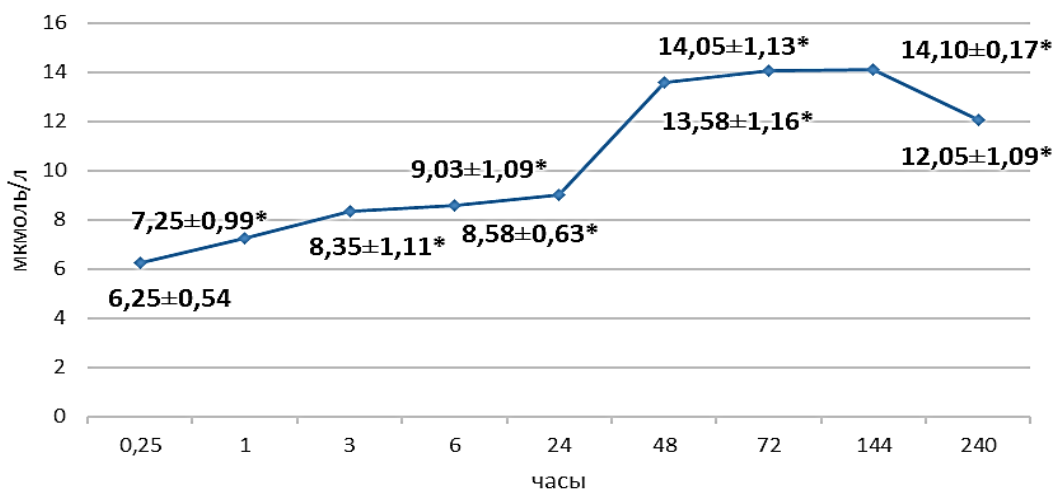
Опытным путём выявлено, что после введения фармакологической композиции на основе нанопорошка железа в дозах 5,0 мг/кг и 7,5 мг/кг массы тела животных на 1, 3, 6, 24, 48, 72, 144 и 240 час регистрируется повышение железа в сыворотке крови на 23,8%, 56,3%, 66,7%, 2,9 раза, 3,2 раза, 3,3 раза, 3,2 раза, 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 (рисунок 9).



* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно 0,25 ч

Рисунок 9 - Динамика изменения уровня железа, (мкмоль/л), в сыворотке крови белых крыс при введении соединений железа, (n=6)

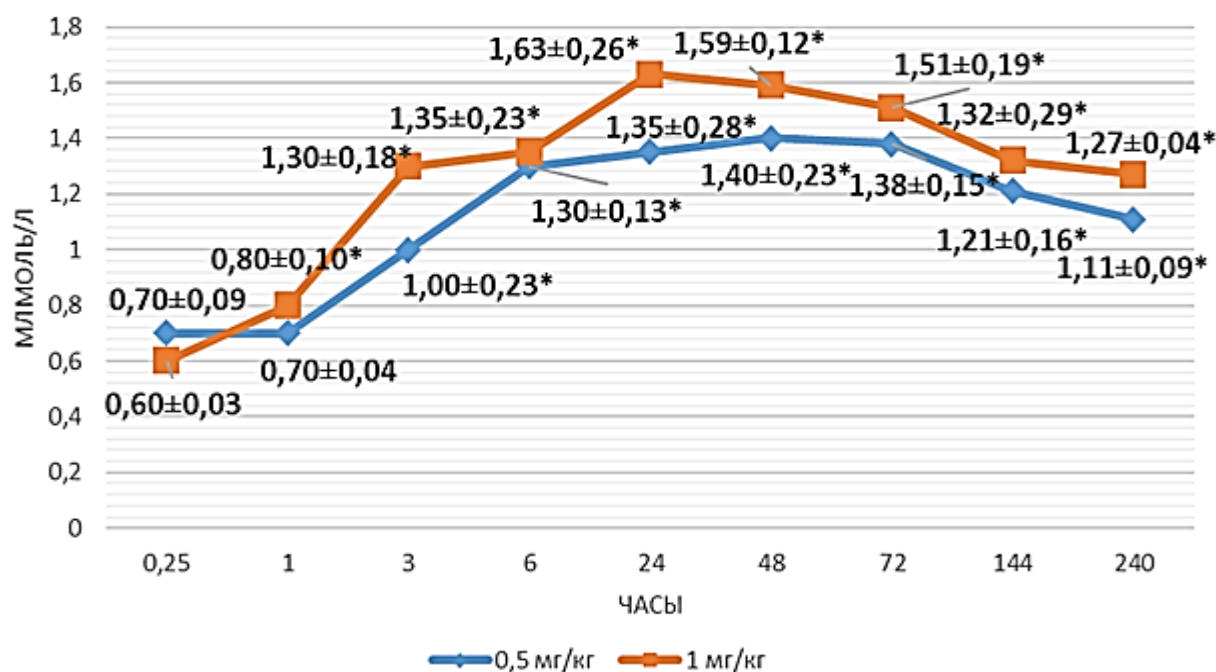
Исходная концентрация железа в сыворотке крови составила $6,25 \pm 0,54$ мкмоль/л. Применение изучаемого соединения вызывало повышение содержания железа в сыворотке крови на 16,0% (1 час), 33,6% (3 часа), 37,3% (6 часов), 44,5% (24 часа), в 2,2 раза (48 и 72 часа), 2,3 раза (144 часа) и 1,9 раза (240 часов), относительно первоначального уровня (рисунок 10).



* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно 0,25 ч

Рисунок 10 - Динамика изменения уровня железа, (мкмоль/л), в сыворотке крови телят при введении соединений железа в дозе 5,0 мг/кг, (n=6)

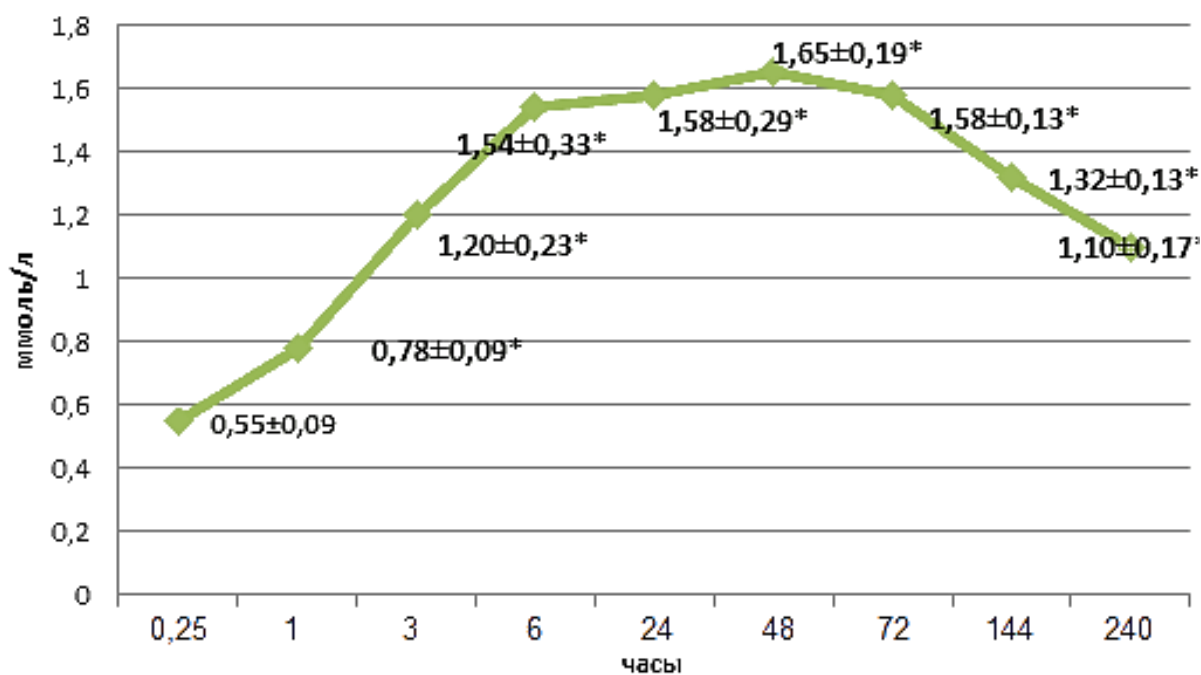
После введения фармакологической композиции на основе нанопорошка магния в дозах 0,5 мг/кг и 1,0 мг/кг массы тела животных на 1, 3, 6, 24, 48, 72, 144 и 240 час происходит повышение магния в сыворотке крови на 0%, 42,9%, 85,7%, 2 раза, 2 раза, 72,9%, 58,6% и 25,0%, в 2,2 раза, 2,3 раза, 2,7 раза, 2,7 раза, 2,5 раза, 2,2 раза, 2,2 раза соответственно, относительно 0,25 часа (рисунок 11).



* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно 0,25 ч

Рисунок 11 - Динамика изменения уровня магния, (ммоль/л), в сыворотке крови белых крыс при введении соединений магния, (n=6)

Наивысшая концентрация магния в сыворотке крови 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 в сыворотке крови телят (рисунок 12).



* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно 0,25 ч

Рисунок 12 - Динамика изменения уровня магния, (ммоль/л), в сыворотке крови телят при введении соединений магния в дозе 0,5 мг/кг, (n=6)

Следующим этапом фармакокинетического исследования является математическое моделирование, основанное на количественной оценке влияния процессов ADME на концентрацию лекарственного вещества в крови.

Математическое моделирование используется для изучения взаимосвязей между отдельными или объединенными физиологическими компартментами и выявления функциональных механизмов, составляющих биологическую систему. Система может быть такой же простой, как клеточная культура, или сложной, как исследования организма животных и человека. Фармакокинетическое моделирование включает оценку кинетических параметров и констант абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации лекарственных веществ и соответствующих им фармакодинамических или токсикодинамических параметров. Цель математического моделирования состоит в том, чтобы разработать научно-практическую математическую модель, которая точно представляет, как компоненты изучаемого лекарственного вещества взаимодействуют со системой организма, а также как организм в конечном итоге

справляется с воздействием этих веществ. В ветеринарной медицине разработка модели имеет огромное практическое значение для диагностики и лечения заболеваний, а также для количественной оценки реакции организма животного.

Одной из наиболее реалистичных и практичных математических моделей в фармакокинетическом исследовании является двухкамерная модель, применяемая для количественного анализа. Двухкамерная модель предполагает, что при введении в системный кровоток соединение распределяется в центральном и периферическом отделах пропорционально их перфузии в крови и выводится из центрального отсека пропорционально его концентрации. Центральный отдел представляет системный кровоток, внеклеточную жидкость и органы/ткани с высокой перфузией, такие как печень, почки, легкие и т. д. Ткани с высокой перфузией достигают быстрого равновесия с системным кровотоком и кинетически неразличимы из большого круга кровообращения. Таким образом, компартмент кинетически считается гомогенным компартментом. Периферический компартмент представляет собой ткани, которые имеют сниженную перфузию крови и менее биодоступны. Примерами таких тканей, которые могут быть включены в периферический отдел, являются жировая ткань, мышцы, кожа и т.д.

В нашем исследовании двухкамерная модель с абсорбцией первого порядка и линейным удалением из центрального отсека адекватно описывала данные. Все структурные фармакокинетические параметры, такие как клиренс, полная площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время», периферический объем распределения и период полурезорбции были скорректированы с учетом массы тела животных.

Расчет фармакокинетических параметров фармакологических композиций на основе железа и магния у лабораторных белых крыс и исследуемых групп телят представлен в таблицах 11 – 13.

Таблица 11 – 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±15,87	250,94±11,83
2.	Клиренс, л/ч	0,003±0,0002	0,004±0,0003
3.	Период полуэлиминации, ($t_{1/2}$), ч	37,25±3,79	25,10±4,27
4.	Время максимальной концентрации, (T_{max}), ч	62,96±2,83	64,28±3,05
5.	Периферический объем распределения, мл	10,36±1,33	17,33±2,00
6.	Период полурезорбции, ($T_{1/2}$), ч	122,87±7,09	83,08±7,31

Таблица 12 – 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±1,03	146,32±5,13
2.	Клиренс, л/ч	0,001±0,0001	0,002±0,0003
3.	Период полуэлиминации, ($t_{1/2}$), ч	67,94±2,03	68,75±6,73
4.	Время максимальной концентрации, (T_{max}), ч	45,37±1,33	25,39±1,24
5.	Периферический объем распределения, мл	70,146±2,87	126,24±5,81
6.	Период полурезорбции, ($T_{1/2}$), ч	231,0±8,36	344,57±15,39

Таблица 13 – 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» (AUC) считается стандартным критерием, который отражает воздействие препарата на исследуемый организм на протяжении всего периода дозирования. Этот показатель, зависящий от скорости выведения лекарственного средства из организма и концентрации введенной дозы, отражает фактическое воздействие лекарственного средства на организм после введения лекарственного средства и выражается в (мкг·ч)/мл. Общее количество препарата, выведенного организмом, может быть оценено путем суммирования или интегрирования количества, выведенных за каждый временной интервал, от нулевого времени (время введения препарата) до бесконечного времени. Это общее количество соответствует той части введенной дозы, которая попадает в системный кровоток.

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±15,87 и 250,94±11,83

((мкг·ч)/мл) соответственно, для телят при введении в дозе 5,0 мг/кг составила $485,56 \pm 23,08$ ((мкг·ч)/мл).

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) соответственно, для телят при введении в дозе 0,5 мг/кг - $48,29 \pm 1,33$ ((мкг·ч)/мл).

Величина AUC прямо пропорциональна дозе, когда лекарственное средство следует линейной кинетике и обратно пропорциональна клиренсу лекарственного средства. То есть, чем выше клиренс, тем меньше времени препарат проводит в системном кровотоке и тем быстрее снижается концентрация препарата в плазме. Следовательно, в таких случаях воздействие лекарственного средства на организм и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» меньше.

Анализируя данные выявлено, что клиренс для белых крыс после введения соединения на основе железа составил $0,003 \pm 0,0002$ л/ч (в дозе 5,0 мг/кг) и $0,004 \pm 0,0003$ л/ч (в дозе 7,5 мг/кг), для телят при введении в дозе 5,0 мг/кг – $0,72 \pm 0,03$ л/ч.

Клиренс у белых крыс после введения соединения на основе магния составил $0,001 \pm 0,0001$ л/ч (в дозе 0,5 мг/кг) и $0,002 \pm 0,0003$ л/ч (в дозе 1,0 мг/кг), для телят при введении в дозе 0,5 мг/кг – $0,83 \pm 0,05$ л/ч.

Период полуэлиминации (полувыведения) – это время, необходимое для снижения концентрации лекарственного средства в плазме крови в организме в целом на 50%. Период полуэлиминации не зависит от дозы вводимого препарата и является индикатором того, насколько быстро препарат выводится из организма. На основании показателя данного параметра можно определить продолжительность действия лекарственного вещества, будет ли происходить его кумуляция при многократном введении, а также рассчитать его интервал дозирования, то есть через какой промежуток времени изучаемое соединение полностью выведется из организма и можно ввести следующую дозу.

Период полуэлиминации помогает рассчитать, через какое время вещество полностью покинет организм, и когда там подавать следующую дозу. То есть рассчитывает кратность введения лекарства.

Период полуэлиминации соединений железа и магния в организме белых крыс составил $37,25 \pm 3,79$ ч (в дозе 5,0 мг/кг) и $25,10 \pm 4,27$ ч (в дозе 7,5 мг/кг) (таблица 11), $67,94 \pm 2,03$ ч (в дозе 0,5 мг/кг) и $68,75 \pm 6,73$ ч (в дозе 1,0 мг/кг) (таблица 12) соответственно и для телят - $42,77 \pm 2,05$ ч (железо в дозе 5,0 мг/кг) и $36,74 \pm 1,78$ ч (магний в дозе 0,5 мг/кг) (таблица 13).

Таким образом для выведения из организма примерно 97% биодоступной дозы требуется пять периодов полувыведения.

Время максимальной концентрации (T_{max}) является ключевым фармакокинетическим параметром и определяется как время, необходимое для достижения максимальной концентрации лекарственного средства в системном кровообращении и выражается в часах. T_{max} является показателем того, насколько быстро соединение абсорбируется, и является неявным отражением скорости абсорбции.

Данный показатель следует учитывать при выборе режимов дозирования и интервалов между введением изучаемого лекарственного вещества. С клинической точки зрения, показатель времени максимальной концентрации отражает то, когда терапевтическая активность препарата наиболее высока.

Концентрация лекарственного средства, достигаемая после однократного введения, зависит от объема его распределения, который, в свою очередь, зависит от объема плазмы и ткани и от доли несвязанного лекарственного средства в плазме и ткани. После многократного приема средние равновесные концентрации отражают дозу и интервал дозирования, клиренс и биодоступность. Общий клиренс основан на сумме частичного метаболического и почечного клиренса.

Короткий T_{max} указывает на высокую скорость всасывания, а длинный — на медленную скорость всасывания. Максимальная концентрация в плазме C_{pmax} представляет собой самую высокую концентрацию, которая может быть достигнута при однократном введении препарата. Для лекарственных веществ

предпочтительно достигать этой концентрации в пределах терапевтического диапазона.

Поскольку показатель времени максимальной концентрации отражает скорость абсорбции и элиминации, следовательно, такие факторы, как болезненные состояния, диета и применение других лекарственных веществ, влияющие на процессы всасывания и выведения соединения, могут изменить значение T_{max} .

В проведённом исследовании было установлено, что время максимальной концентрации в сыворотке крови у белых лабораторных крыс, после введения соединения на основе железа в дозах 5,0 и 7,5 мг/кг массы тела составило $62,96 \pm 2,83$ и $64,28 \pm 3,05$ ч соответственно, для телят при введении в дозе 5,0 мг/кг составило $139,60 \pm 16,83$ ч.

Время максимальной концентрации в сыворотке крови у белых лабораторных крыс, после введения соединения на основе магния в дозах 0,5 и 1,0 мг/кг массы тела составило $45,37 \pm 1,33$ и $25,39 \pm 1,24$ ч соответственно, для телят при введении в дозе 0,5 мг/кг составило $35,19 \pm 2,55$ ч.

Среди фармакокинетических параметров показатель периферического объема распределения является ключевым фактором, определяющим эффективный период полуэлиминации и интервал дозирования изучаемого лекарственного средства для ретроспективной оценки величины передозировки препарата.

Периферический объем распределения является лишь коэффициентом пересчета и используется для описания распределения лекарств в организме относительно измеренной концентрации. Этот показатель является чисто теоретическим и имеет очень ограниченное физиологическое значение.

В нашем исследовании периферический объем распределения в сыворотке крови у белых лабораторных крыс, после введения соединения на основе железа в дозах 5,0 и 7,5 мг/кг массы тела составил $10,36 \pm 1,33$ и $17,33 \pm 2,00$ мл соответственно, для телят при введении в дозе 5,0 мг/кг составила $266,9 \pm 19,05$ мл.

После введения соединения на основе магния в дозах 0,5 и 1,0 мг/кг массы тела периферический объём распределения в сыворотке крови у белых лабораторных крыс составил $70,146 \pm 2,87$ и $126,24 \pm 5,81$ мл соответственно, для телят при введении в дозе 0,5 мг/кг составила $230,56 \pm 13,83$ мл.

Период полурезорбции (полураспада) вещества определяет время, необходимое лекарственному веществу для потери половины своей фармакологической, физиологической активности. Как правило, период полураспада относится к естественному очищению организма за счет функции печени и выведения изучаемого вещества через почки и кишечник. Данный показатель представляет собой комбинированные периоды полураспада метаболизма, накопление лекарственного вещества в тканях, его экскреции и других процессов остаточного выведения.

После введения соединения на основе железа в дозах 5,0 и 7,5 мг/кг массы тела период полурезорбции у белых лабораторных крыс составил $122,87 \pm 7,09$ и $83,08 \pm 7,31$ ч соответственно, для телят при введении в дозе 5,0 мг/кг составила $142,60 \pm 11,33$ ч.

Показатель периода полурезорбции у белых крыс, после введения соединения на основе магния в дозах 0,5 и 1,0 мг/кг массы тела составил $231,0 \pm 8,36$ и $344,57 \pm 15,39$ ч соответственно, для телят при введении в дозе 0,5 мг/кг составила $122,47 \pm 9,03$ ч.

Некоторые фармакокинетические параметры, такие как клиренс, объём распределения и биодоступность, зависят от вида животного. Это влияет на дозу и интервал дозирования, необходимые для поддержания терапевтических концентраций. В нашем случае имеются различия в фармакокинетических показателях.

Так, полная площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» для телят после введения соединения железа и магния в изучаемых дозах составил $485,56 \pm 23,08$ и $48,29 \pm 1,33$ (мкг·ч)/мл, клиренс – $0,72 \pm 0,03$ и $0,83 \pm 0,05$ л/ч, период полуэлиминации – $42,77 \pm 2,05$ и $36,74 \pm 1,78$ ч, время максимальной концентрации – $139,60 \pm 16,83$ и $35,19 \pm 2,55$ ч, периферический объём

распределения – $266,9 \pm 19,05$ и $230,56 \pm 13,83$ мл, период полурезорбции – $142,60 \pm 11,33$ и $122,47 \pm 9,03$ ч соответственно (таблица 13).

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.

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

Научные достижения в области изучения биологической функции и гомеостаза железа прояснили его роль в патогенезе многих заболеваний. Железо является важнейшим элементом для поддержания жизнеобеспечения организма животного и играет большую роль в таких процессах, как синтез гемоглобина, регуляции синтеза кластеров гем и железо-сера, железо является компонентом белков и ферментов, участвующих в синтезе ДНК и клеточном дыхании, репликации и восстановлении нуклеиновых кислот, метаболических реакциях и защите организма [11, 12, 15, 49, 50, 59, 67]. Однако, не смотря на жизненную необходимость железа, его избыток токсичен. Его способность отдавать и принимать электроны означает, что он может катализировать превращение перекиси водорода в свободные радикалы. Свободные радикалы могут вызвать повреждение широкого спектра клеточных структур и, в конечном счете, убить клетку [138, 157, 161, 165]. Способность принимать или высвобождать электроны объясняет склонность железа повреждать клеточные компоненты, что свидетельствует о двуликом характере железа, содержание которого в организме должно жестко регулироваться. Противоречивость данного элемента проявляется во многих патологиях, которые варьируются от избытка железа до его дефицита,

его неправильного распределения, когда одни ткани нагружены железом, а другие - дефицитом железа [2, 73, 77, 89- 92, 114, 135, 147].

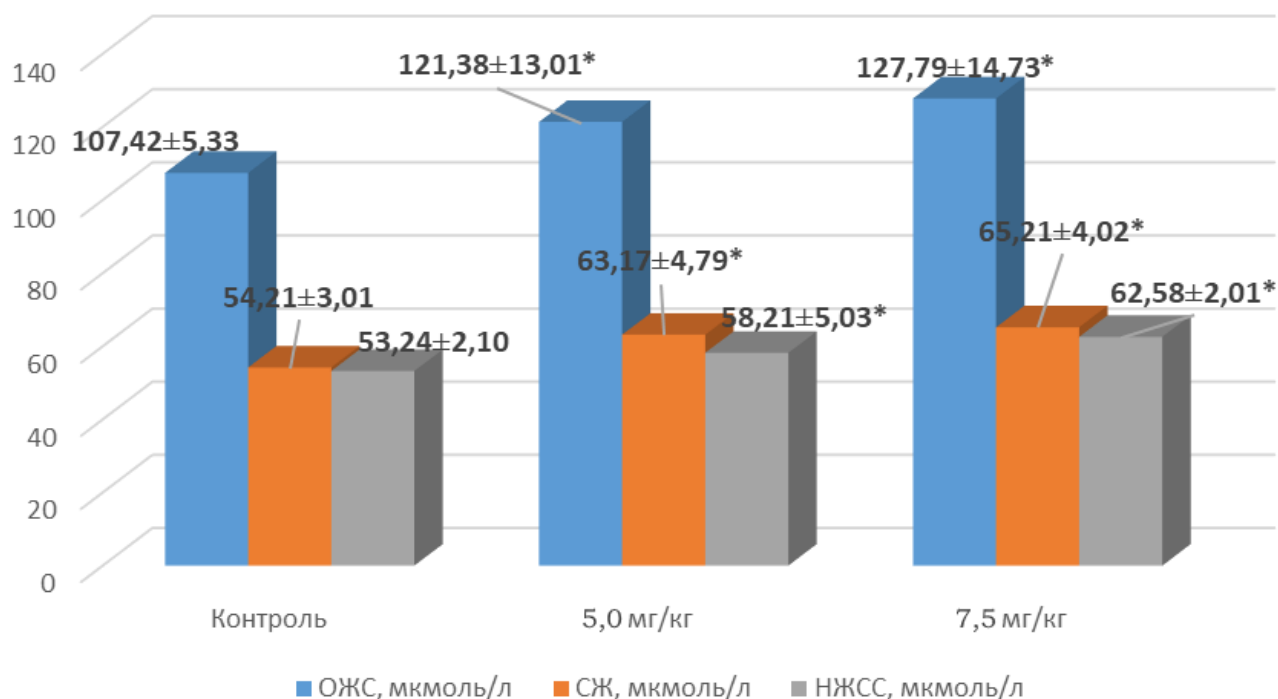
С целью определения особенности обмена железа в организме животных и влияние на него фармакологической композиции на основе нанопорошков железа была проведена серия опытов. Для исследования были сформированы три группы белых лабораторных крыс и три группы телят по 6 животных в каждой группе. Первая группа животных служила контролем, второй и третьей группе внутримышечно вводили соединения железа в дозе 5,0 мг/кг массы тела и 7,5 мг/кг массы тела соответственно. Наблюдение за животными вели в течение 14 дней. Кровь для исследований брали на 7 и 14 сутки.

Установлено, что уровень общего сывороточного железа, после введения изучаемого соединения в дозах 5,0 и 7,5 мг/кг повысился на 13% и 19% соответственно, относительно контрольного значения.

Концентрация сывороточного железа так же повысилась на 16,5% при дозе 5,0 мг/кг и 27,7% при дозе 7,5 мг/кг относительно контроля.

Уровень латентной (ненасыщенной) железосвязывающей способности сыворотки крови после введения композиции на основе железа в дозах 5,0 и 7,5 мг/кг повысилась на 9,3% и 17,5% относительно контрольного уровня ($53,24 \pm 2,10$ мкмоль/л).

В результате исследований показателей обмена железа в организме белых лабораторных крыс на 7-е сутки было выявлено повышение концентрации трансферрина у второй и третьей опытной группы крыс по сравнению с контролем. Так у контрольной группы животных концентрация трансферрина составляла $3,44 \pm 0,13$ г/л, а у группы крыс, получавших изучаемое соединение в дозе 5,0 мг/кг, концентрация трансферрина повысилась до $4,58 \pm 0,28$ г/л и до $5,01 \pm 0,66$ г/л - при дозе 7,5 мг/кг (рисунок 13).



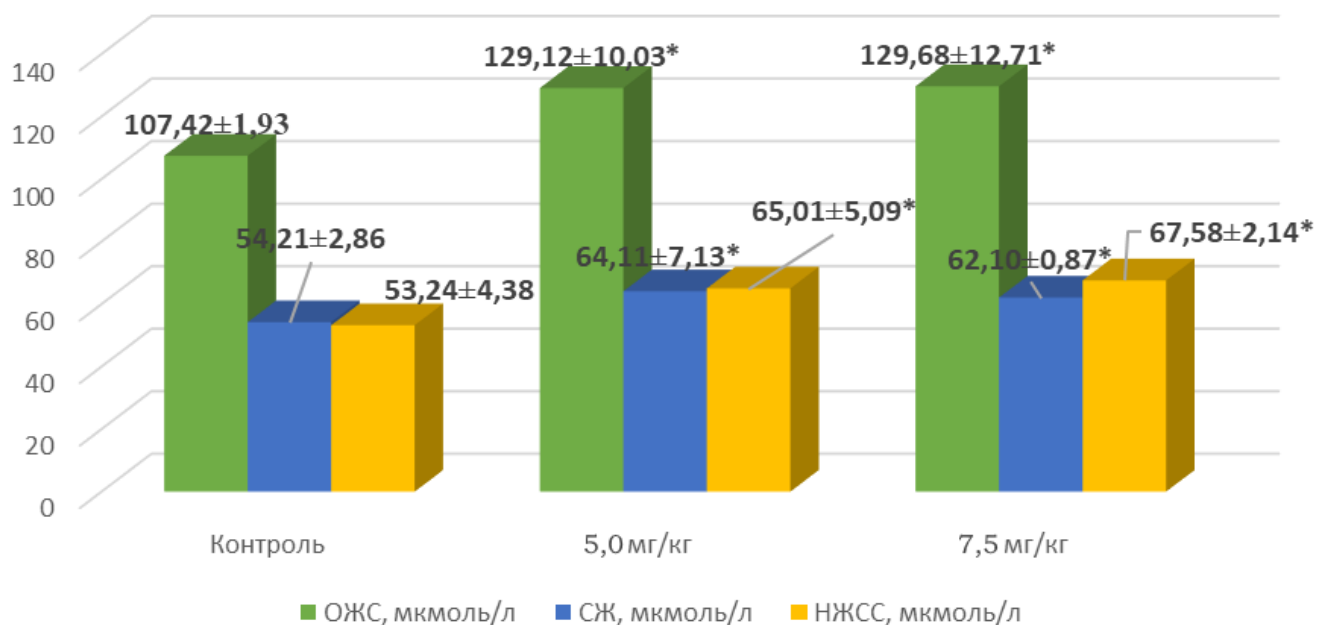
* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Рисунок 13 – Уровень обмена железа в организме белых лабораторных крыс на 7-е сутки

Коэффициент насыщения трансферрина железом в контрольной группе животных составил 0,50%, после введения соединения в дозе 5,0 мг/кг на 7-е сутки исследования коэффициент повысился до 0,52%, после введения соединения в дозе 7,5 мг/кг повысился до 0,54%.

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% 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% соответственно, относительно контрольных значений (рисунок 14).

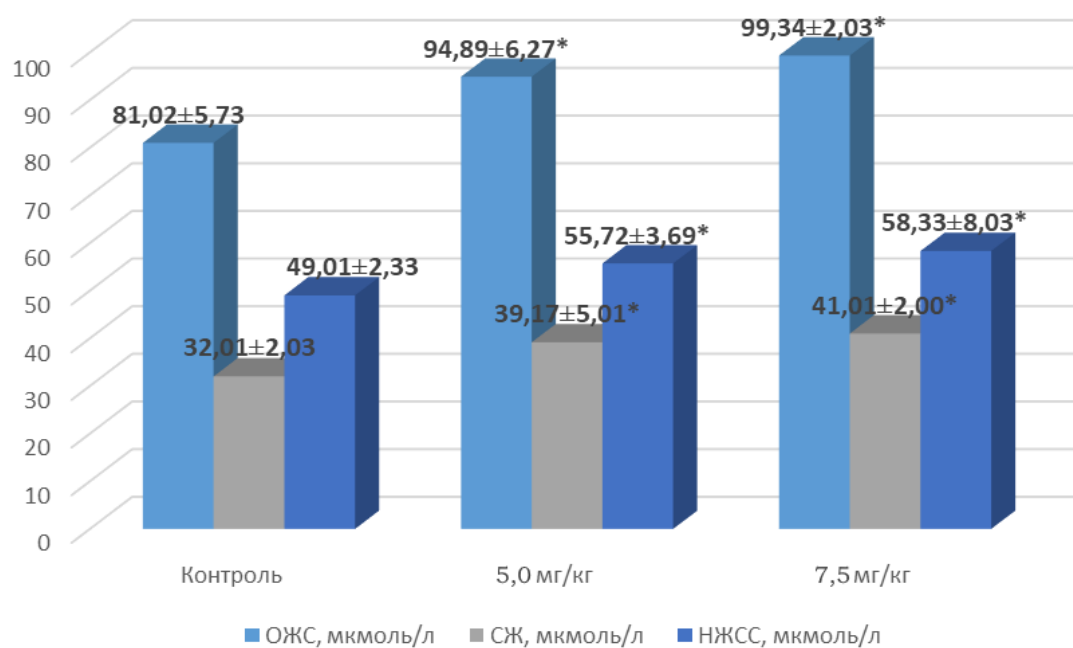
На 14-е сутки коэффициент насыщения после введения соединения железа в дозе 5,0 мг/кг коэффициент составил 0,50%, после введения соединения в дозе 7,5 мг/кг коэффициент равнялся 0,48%.



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

Рисунок 14 – Уровень обмена железа в организме белых лабораторных крыс на 14-е сутки

Далее мы провели исследования на телятах. Результаты исследований представлены на рисунках 15 и 16.



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

Рисунок 15 – Уровень обмена железа в организме телят на 7-е сутки

Установлено, что у контрольных животных на 7-е сутки исследования уровень ОЖС составил $81,02 \pm 5,73$ мкмоль/л, после введения изучаемого соединения в дозах 5,0 и 7,5 мг/кг этот показатель повысился на 17,1% и 22,6% соответственно. Концентрация СЖ повысилась, относительно контрольных значений на 22,3% и 28,1% после введения изучаемого соединения в дозах 5,0 и 7,5 мг/кг массы тела соответственно. НЖСС повысилась на 13,7% (в дозе 5,0 мг/кг) и 19,0% (в дозе 7,5 мг/кг), относительно контроля.

При исследовании сыворотки крови у телят на 7-е сутки после введения изучаемого соединения также было обнаружено повышение концентрации трансферрина. У контрольной группы телят концентрация трансферрина составляла $7,03 \pm 0,84$ г/л, у второй опытной группы телят, получавших изучаемое соединение железа в дозе 5,0 мг/кг концентрация трансферрина повысилась до $9,10 \pm 1,03$ г/л и до $10,27 \pm 1,33$ г/л - у третьей группы животных, получавших соединение в дозе 7,5 мг/кг.

Коэффициент насыщения трансферрина железом в контрольной группе животных составил 0,50%, после введения соединения в дозах 5,0 мг/кг и 7,5 мг/кг коэффициент практически не изменился и составил 0,41% у обеих групп.

Установлено, что на 14-е сутки исследования после введения соединения на основе нанопорошка железа в дозе 5,0 мг/кг массы тела уровни ОЖС, СЖ и НЖСС повысились на 24,9%, 35% и 18,4% 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% соответственно, относительно контроля. Коэффициент насыщения трансферрина при этом составил 0,44% (рисунок 16).

На 14-е сутки исследования у опытных групп телят было выявлено снижение концентрации трансферрина относительно результатов на 7-ой день исследования. Так, у контрольной группы животных концентрация трансферрина составляла $7,03 \pm 0,84$ г/л, у второй группы - $8,59 \pm 0,68$ г/л и у третьей - $9,00 \pm 1,03$ г/л соответственно.

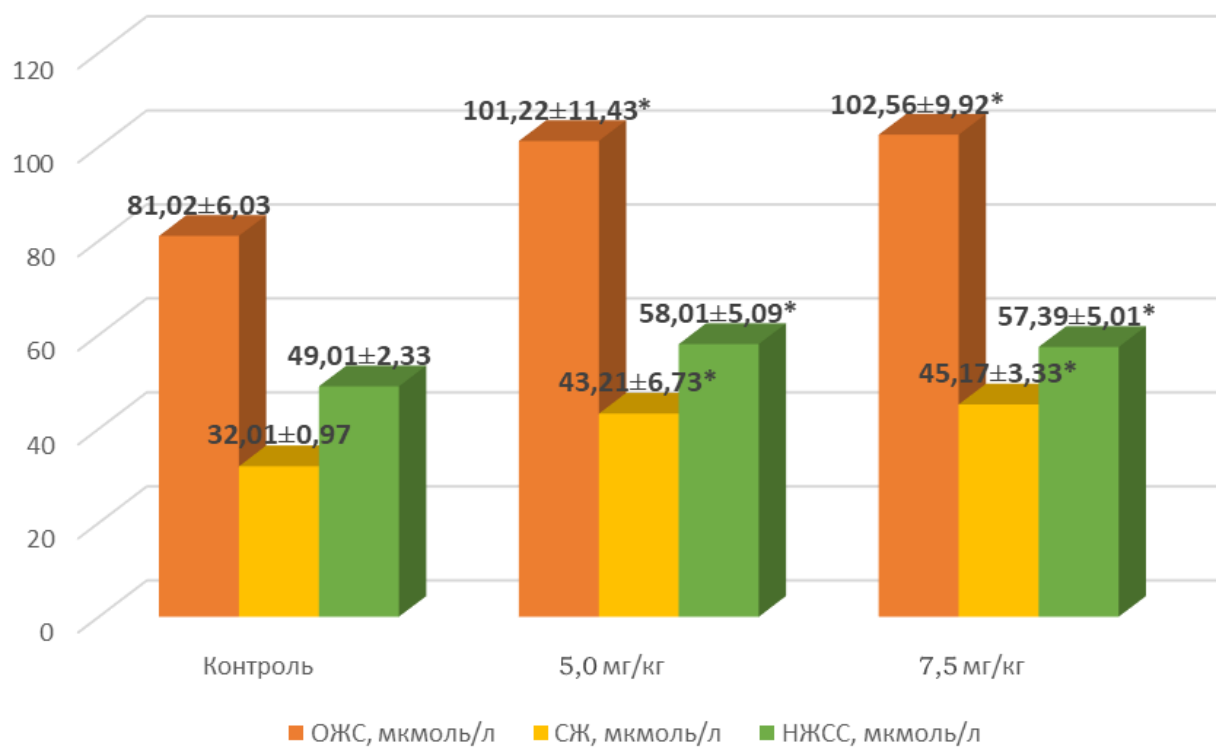


Рисунок 16 – Уровень обмена железа в организме телят на 14-е сутки

В результате исследования было установлено, что фармакокомпозиция на основе нанопорошков железа является более безопасной и биодоступной для организма животных, чем обычные формы соединений железа. Уменьшение размера частиц железа предотвращает организм от агрессивного воздействия и увеличивает площадь поверхности соединений железа [11, 12, 50, 165].

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

При разработке нового лекарственного средства, для его дальнейшего эффективного и безопасного применения, важным этапом является оценка его воздействия на физиологическое и патологическое состояние у животных. С этой целью, для выявления возможных побочных эффектов, проводят исследование гематологических и биохимических параметров.

Наиболее популярным диагностическим тестом крови является гематологическое исследование, которое включает в себя определение уровня

эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, а также содержание гемоглобина, показателя гематокрита и параметры эритроцитов. Содержание данных компонентов крови у животных изменяется в зависимости от факторов, угнетающих или стимулирующих систему кровообращения. Основная функция крови заключается в поддержании физиологического баланса организма [126, 134, 162, 169].

Гематологические показатели у жвачных животных зависят от многих факторов, связанных с физиологическим состоянием животного и условиями содержания, включая гигиену содержания и их питание. Гематологическое исследование в первую очередь направлено на наблюдение за состоянием здоровья животных и выявление у них возможных заболеваний, а также отражают состояние функции костного мозга и водно-электролитного баланса. Кроме того, эти параметры можно использовать для оценки уровня стресса, адаптации животных к окружающей среде и, следовательно, условно считать показателями их благополучия [47, 139, 140, 160].

С целью определения клинико-терапевтической эффективности фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния был проведен опыт на базе личного подсобного хозяйства «ТЛЕК», расположенного в Приволжском районе Астраханской области. Лабораторные исследования были проведены 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.

Полученные в ходе лабораторных исследований гематологические показатели телят после введения фармакологической композиции нанопорошков железа и магния не выходили за пределы референсных значений (таблица 14).

Таблица 14 – 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.

Полученные в ходе лабораторных исследований результаты оценки изменений лейкоцитарных показателей у телят после введения фармакологической композиции нанопорошков железа и магния не показали отклонение показателей за пределы референсных значений (таблица 15).

Таблица 15 – 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 ± 0,13	3,10 ± 2,35	3,0 ± 1,98
Лимфоциты	60,45 ± 0,14	60,94 ± 0,79	60,0 ± 0,35
Базофилы	0,0 ± 0,00	0,0 ± 0,00	0,0 ± 0,00
Эозинофилы	3,47 ± 0,66	3,80 ± 0,66	3,82 ± 0,13
Нейтрофилы палочкоядерные	6,34 ± 0,34	6,90 ± 0,46*	6,87 ± 0,01*
Нейтрофилы сегментоядерные	27,04 ± 0,15	27,6 ± 0,14	27,54 ± 1,92

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

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.

Железо является важным элементом для стимуляции эритропоэза и синтеза гемоглобина (Hb). В эритроцитах его концентрация составляет около 80% и представлено гемоглобином – железосодержащим белком, состоящим из небелковой части – гема и белковой – глобина. Гем в гемоглобине является порфириновым ядром, содержащим железо. Железо и гем играют центральную роль в производстве эритроцитов. Однако механизмы, с помощью которых уровни железа и гема координируют эритропоэз, остаются не до конца изученными. Гем-регулируемая киназа (HRI) контролирует трансляцию белков в первичных эритроблестах путем фосфорилирования eIF2 α с использованием профилирования рибосом [129, 139, 140, 149, 150, 160].

Начиная со стадии базофильного эритроблеста, эритропоэз тонко регулируется уровнями железа и гема. Гем является основным регулятором

экспрессии большинства терминальных генов, как на уровне трансляции, так и на уровне транскрипции, во время эритропоэза. Гем-регулируемая трансляция, опосредованная HRI, отвечает за настройку ответов экспрессии генов на уровне клеточного гема во время эритропоэза и активный синтез гемоглобина [129, 139, 140, 160, 165, 171].

Одна из функций магния в организме животных связана с качеством производства эритроцитов и их способностью переносить кислород. Эритроциты используют молекулу гемоглобина для связывания кислорода в лёгких и транспортировки его в организме по кровеносной системе. Дефицит магния приводит к значительному снижению концентрации эритроцитов, гемоглобина и, в конечном итоге, снижению содержания железа в крови. Магний усиливает связывание кислорода с белками гема и стимулирует движение атомов кислорода из кровеносной системы к клеткам.

Благодаря такому свойству данных микроэлементов внутримышечное введение исследуемой фармакологической композиции позволило повысить в пределах нормального значения уровень эритроцитов и гемоглобина в крови телят.

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

Биохимическое исследование используется для оценки внутреннего состояния организма животных, функции различных органов (в том числе почек и печени) и метаболических процессов в организме. При лабораторном исследовании важно правильно подобрать биохимические параметры, определяющие работу тех или иных органов и систем. У крупного рогатого скота концентрация глюкозы, свободных жирных кислот и бета-гидроксимасляной кислоты считается показателем энергетического обмена. Показателями белкового обмена являются мочевины, общий белок и альбумины. Состояние печени отражается активностью аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), гамма-глутамилтрансферазы и концентрацией

общего билирубина. Креатинин является основным параметром, отражающим функцию почек [47, 124, 162].

В ходе исследования мы изучили влияние инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния на биохимические показатели крови телят. Лабораторные исследования были проведены на базе личного подсобного хозяйства «ТЛЕК», расположенного в Приволжском районе Астраханской области. В опыте использовались телята чёрно-пёстрой породы возрастом 3-4 месяца, сформированные 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.

В ходе исследования влияния инъекционной формы фармакологической композиции нанопорошков железа и магния на биохимические показатели телят было выявлено достоверное повышение ряда показателей (таблица 16).

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.

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

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

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

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.

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

Лекарственные препараты являются чужеродными веществами для любого организма и своим действием, спонтанно, посредством метаболической активации, либо как ингибиторы защитных ферментативных систем, могут увеличивать выработку свободных кислородных радикалов. Таким образом, они могут активировать процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ), вызывая постепенную структурную деградацию биомембран, тем самым негативно влияя на течение как патологических, так и физиологических процессов в организме. Поэтому исследование индуктивного или ингибирующего действия новых разрабатываемых лекарственных средств на процессы перекисного окисления липидов является обязательной частью их доклинических и клинических испытаний [54, 128].

Липиды являются фундаментальными компонентами клеточных мембран, которые регулируют как функцию, так и структуру клеток. Бескислородные радикалы в первую очередь воздействуют на липиды и ответственны за многие патологические состояния организма. Перекисное окисление липидов может способствовать повреждению клеток в результате образования продуктов окисления, некоторые из которых являются химически активными и модифицируют критические макромолекулы. Поэтому продукты перекисного окисления липидов обычно используются в качестве биомаркеров окислительного стресса.

Перекисное окисление липидов приводит к образованию множества относительно стабильных конечных продуктов разложения, главным образом α , β -ненасыщенных реакционноспособных альдегидов, таких как MDA, 4-HNE и другие, которые измеряются как косвенный показатель окислительного стресса при различных патологических нарушениях в организме. MDA при этом является наиболее мутагенным продуктом перекисного окисления липидов, тогда как 4-HNE является наиболее токсичным. Введение лекарственных веществ в организм

животного может вызывать перекисное окисление липидов в клетках и тканях, что приводит к повреждению клеток и их гибели через апоптоз, некроз, апокроз, ферроптоз и аутофагию [128, 135].

Перекисное окисление липидов вызывает необратимое повреждение биологических мембран (таких как плазматическая мембрана, мембрана митохондрий и ядерная мембрана), макро- (ДНК, белки РНК, ферменты) и микромолекул (аминокислоты или молекулы меньшего размера). Повреждение клеточных мембран свободными радикалами может происходить за счет возникновения ковалентной связи между свободными радикалами и компонентами мембраны, что приводит к структурным изменениям функции рецептора, а также вследствие окисления тиоловой группы на компонентах мембраны свободными радикалами, вызывающими нарушение процесса мембранного транспорта [54, 171].

Обычно присутствие антиоксидантов сдерживает выработку свободных радикалов и в конечном итоге сводит к минимуму степень перекисного окисления липидов. Однако, когда количество свободных радикалов в организме превышает количество антиоксидантов, может возникнуть окислительный стресс. Наиболее распространенными причинами окислительного стресса в ветеринарии являются метаболические и воспалительные патологии, а также факторы воздействия окружающей среды. У крупного рогатого скота такие состояния как, отрицательный энергетический баланс, несбалансированное кормление, а также нахождение в сухостойном периоде и высокий удой у коров способствуют увеличению продуктов прооксидации, который понимается как ситуация дисбаланса с повышенным содержанием оксидантов или снижением антиоксидантов [144, 145].

При окислительном стрессе избыток свободных радикалов будет атаковать компоненты липидов, белков и ДНК. Вредное действие свободных радикалов в организме заключается в высвобождении активных форм кислорода (АФК), что обусловлено низким уровнем активности антиоксидантной системы. Низкая система антиоксидантной защиты обусловлена восстановлением тиоловых групп

в ферментных антиоксидантных белках, что приводит к снижению активности антиоксидантных ферментов, таких как глутатионпероксидаза (GPx), супероксиддисмутаза (SOD) и каталаза (CAT). При этом происходит истощение уровней восстановленного глутатиона (GSH) и накоплению в клетке перекиси водорода, который в конечном итоге вызывает окислительный стресс [54].

Поскольку измерение свободных радикалов непосредственно *in vivo* затруднено, для оценки процессов перекисного окисления липидов необходимо провести количественное определение клеточных компонентов, которые могут вступать в реакцию с этими свободными радикалами. Поскольку перекиси липидов являются нестабильными соединениями, они имеют тенденцию быстро разлагаться с образованием различных субпродуктов.

Малоновый диальдегид (MDA) является одним из наиболее известных вторичных продуктов перекисного окисления липидов и может быть использован как биомаркер повреждения клеточных мембран. Перекисное окисление липидов также можно оценить с помощью измерения диеновых конъюгатов. Другим способом измерения окислительного повреждения является измерение модификаций белка и ДНК, но эти маркеры во многих случаях могут образовываться иным путём, не зависимо от свободных радикалов. Таким образом, малоновый диальдегид на сегодняшний день является самым популярным показателем окислительного повреждения клеток и тканей [142].

Малоновый диальдегид представляет собой трехуглеродный низкомолекулярный альдегид, образующийся при разложении арахидоновой кислоты и более крупных полиненасыщенных жирных кислот, посредством ферментативных или неферментативных процессов. Мишенью реакционноспособных соединений является углерод-углеродная двойная связь полиненасыщенных жирных кислот. Эта двойная связь ослабляет углерод-водородную связь, позволяя легко отделять водород свободным радикалом. Затем свободный радикал может абстрагировать атом водорода, и образуется липидный свободный радикал, который подвергается окислению с образованием пероксильного радикала. Пероксильный радикал может вступать в реакцию с

другими полиненасыщенными жирными кислотами, отводя электрон и образуя гидропероксид липида и другой липидный свободный радикал. Этот процесс может непрерывно распространяться в виде цепной реакции. При фрагментации гидропероксид липида образуются такие продукты, как MDA и 4-HNE [142].

После образования малоновый диальдегид может подвергаться ферментативному метаболизму или вступать в реакцию с клеточными и тканевыми белками или ДНК с образованием аддуктов, приводящих к повреждению биомолекул. Вызванное малоновым диальдегидом изменение ДНК может привести в дальнейшем к развитию рака и других генетических заболеваний [136, 143, 153, 163].

Перекисное окисление липидов может быть инициировано любым первичным свободным радикалом, реакционная способность которого достаточна для извлечения атома водорода из реакционноспособной метиленовой группы полиненасыщенной жирной кислоты. Образование инициирующих частиц сопровождается перестройкой связей, что приводит к стабилизации за счет образования диеновых конъюгатов. Затем липидный радикал поглощает кислород с образованием пероксильного радикала.

Накопление гидропероксидов и последующее их разложение на алкоксильные и пероксильные радикалы может ускорить цепную реакцию перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот, приводящую к окислительному повреждению клеток, мембран и белков. Следовательно, одно инициирующее событие может привести к превращению сотен боковых цепей жирных кислот в липидные моногидропероксиды. Эта фаза распространения может повторяться много раз. Таким образом, начальное событие, запускающее перекисное окисление липидов, может усиливаться, пока доступны поставки кислорода и цепи полиненасыщенных жирных кислот.

Гемы, благодаря окислительно-восстановительным свойствам, катализируют разложение гидропероксидов с образованием алкоксильных и пероксильных радикалов. Липидные пероксильные радикалы окисляют холестерин и реагируют с белками, нарушая функции критических систем

ферментов и рецепторов. Таким образом, количественное определение диеновых конъюгатов является полезным методом оценки процессов перекисного окисления липидов, которые отражают раннюю стадию окислительного стресса [54, 146].

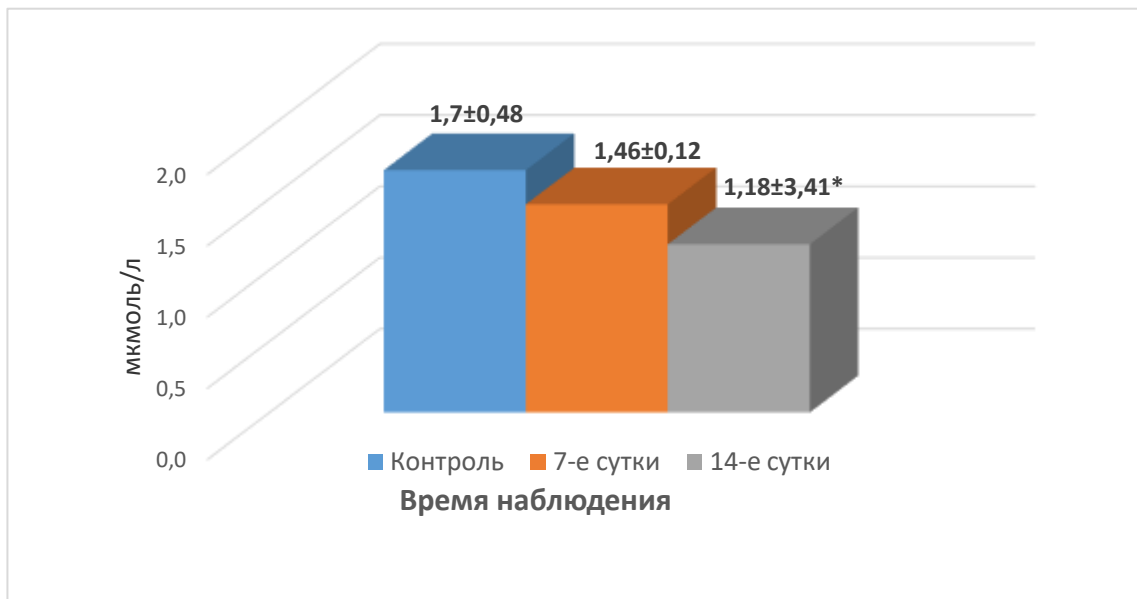
Однако организм имеет защитный механизм против окислительного стресса – систему антиоксидантной защиты, состоящую из ферментов, которые могут каталитически удалять реактивные частицы. Трансферрин, металлотioneин и церулоплазмин являются некоторыми белками, которые могут снижать доступность прооксидантов, веществ, вызывающих окислительный стресс, таких как ионы переходных металлов (например, ионы железа и меди), которые могут образовывать гидроксильный радикал из перекиси водорода в результате реакции Фентона. Низкомолекулярные антиоксиданты включают аскорбиновую кислоту, α -токоферол, глутатион и мочевую кислоту, которые нейтрализуют RS, очищая всю молекулу или ее побочные продукты, восстанавливая ее или участвуя в любой форме химической реакции, ведущей к полному или частичному разрушению его побочных продуктов [35, 54, 146, 170].

Каталаза является ключевым антиоксидантным ферментом. Этот фермент отвечает за нейтрализацию путем разложения перекиси водорода, тем самым поддерживая оптимальный уровень молекулы в клетке, что также необходимо для клеточных сигнальных процессов. Снижение уровня активности каталазы указывает на адаптивный механизм в случае возникновения окислительного стресса в клетке. Нарушение активности этого фермента может привести к избыточному образованию свободных радикалов, которые могут выходить за пределы системы антиоксидантной защиты и способствовать развитию различных нарушений в организме из-за повреждения клеточных структур, липидов, белков, ДНК и РНК. Поэтому измерение уровня активности каталазы является одним из важных антиоксидантных биомаркеров, используемых при исследовании окислительного стресса [35, 133, 141, 172].

Нами было проведено исследование влияния инъекционной формы фармакологической композиции нанопорошков железа и магния на процессы

перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы в организме телят. Работа была проведена на базе личного подсобного хозяйства «ТЛЕК», расположенного в Приволжском районе Астраханской области. В опыте использовались телята чёрно-пёстрой породы возрастом 3-4 месяца, сформированные 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.

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 17).



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

Рисунок 17 – Уровень малонового диальдегида в сыворотке крови телят после внутримышечного введения композиции нанопорошков железа и магния

По результатам лабораторного исследования исходный уровень диеновых конъюгатов в сыворотке крови телят составил $7,43 \pm 0,49$ мкмоль/л. После

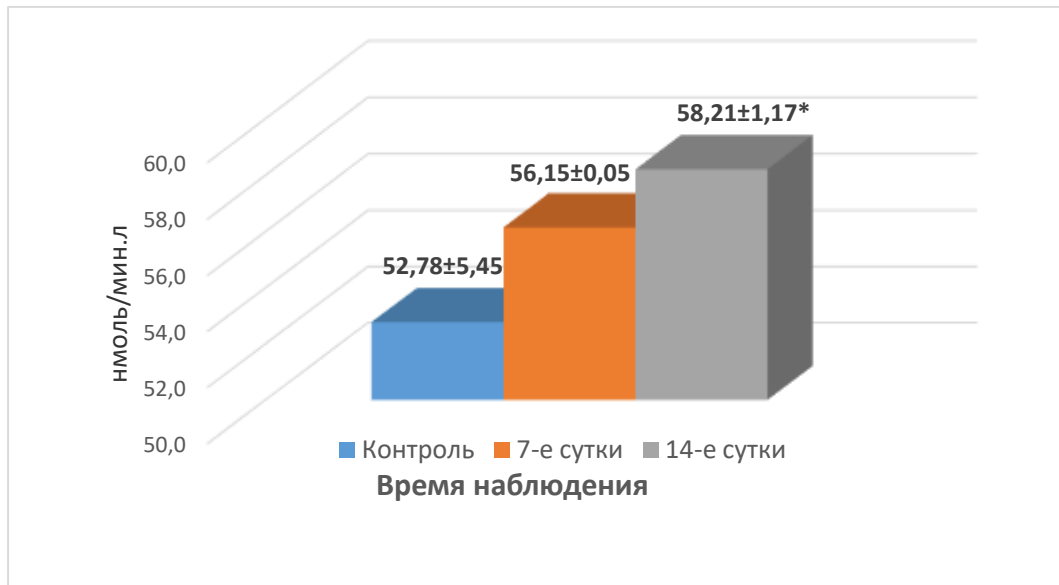
введения исследуемой фармакокомпозиции уровень данного показателя в сыворотке крови телят на 7-е сутки исследования понизился до $6,52 \pm 1,12$ мкмоль/л (на 12,37%) и до $6,46 \pm 1,8$ мкмоль/л (на 13,02%) на 14-е сутки относительно контрольных значений (рисунок 18).



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

Рисунок 18 – 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 19).



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

Рисунок 19 – Активность каталазы в сыворотке крови телят после внутримышечного введения композиции нанопорошков железа и магния

Таким образом, проведенное исследование показало связь между уровнями в крови антиоксидантных биомаркеров, такого как каталаза, и биомаркерами окислительного стресса – малоновым диальдегидом и диеновым конъюгатом. 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.

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

Крупному рогатому скоту, особенно молодняку в период интенсивного роста, требуется ряд микроэлементов, таких как йод, кобальт, железо, медь,

магний, цинк, марганец и другие. Несмотря на то, что данные вещества составляют лишь небольшой процент от рациона скота, их важность для здоровья, оптимального роста, развития и продуктивности животных невозможно переоценить. Однако, в большинстве случаев одного корма недостаточно для удовлетворения потребностей коров и телят жизненно необходимыми микроэлементами. Почти во всех кормовых культурах, составляющих основной рацион сельскохозяйственных животных, минеральные вещества содержатся в низких концентрациях, либо находятся не в той форме, которая является биологически доступной. Данные факторы могут снижать общую долю питательных веществ в корме, доступную для нормального функционирования организма. Кроме того, потребности в минеральных веществах варьируются на протяжении всего жизненного цикла животного. Следовательно, важно, чтобы рацион животных был грамотно сбалансирован с использованием дополнительных источников минералов, что имеет первостепенное значение для получения оптимальных результатов в современных системах животноводства [10, 40, 50, 49, 151].

Минеральные вещества необходимы для большинства основных метаболических реакций в организме животных и являются важным фактором роста, размножения и устойчивости к болезням. Они играют важную роль в пищеварении, правильном функционировании иммунной и репродуктивной системы организма, метаболизме белков, жиров и углеводов, а также входят в состав структуры хромосом, ферментов, нервной ткани, крови, скелета, волос и молока [50, 86, 16, 173].

Проведённое нами исследование содержания микроэлементов в кормах молодняка крупного рогатого скота, заготовленных на пастбищах Астраханской области, показало их низкий уровень, что обусловлено недостаточным содержанием микроэлементов в почве, особенностями её физико-химических свойств и видовой принадлежностью самих кормовых растений, произрастающих на исследуемой территории. Таким образом, подтверждается необходимость

дополнительного обогащения рациона телят минеральными элементами [102, 115].

Важен выбор правильной минеральной добавки для поддержания здоровья животных, их оптимального роста и воспроизводства. Для этого необходимо учитывать такие факторы как биодоступность минеральных добавок, степень усвоения, стабильность межминерального взаимодействия её компонентов, биологическая активность, степень токсичности и безопасности. Микроэлементные добавки в традиционном виде обычно используются в очень низких концентрациях, поскольку их эффективность снижается низкой биодоступностью, минеральным антагонизмом и высокой скоростью выведения из организма животных. Кроме того, добавки микроэлементов в виде сульфатов, карбонатов и других соединений накапливаются на стенках кишечника, что в дальнейшем затрудняет усвоение необходимых животному питательных веществ, витаминов, макро- и микроэлементов. Так, например, минеральные добавки, содержащих оксид меди, плохо усваиваются в организме животных, плохо усваивается оксид железа [50, 67, 78, 79, 86].

В рамках данного исследования было изучено влияние соединений микроэлементов железа и магния на организм телят. Выбор данных микроэлементов обусловлен их важностью для организма животных, в особенности в период их активного роста и развития.

Потребность в железе у молодняка крупного рогатого скота значительно выше, чем у взрослых животных. Симптомы дефицита данного элемента включают анемию, снижение иммунитета и снижение интенсивности привеса. Железо в первую очередь требуется для образования гемоглобина и эритроцитов в сыворотке крови, являясь переносчиком антител, играет важную роль в поддержании нормальной функции иммунной системы, повышает общую резистентность организма, рост и развитие телят, а также активизирует систему антиоксидантной защиты организма [73, 165].

Магний необходим для правильного функционирования ферментов и нервной системы, а также для эффективного углеводного обмена. Дефицит

магния возникает зачастую вследствие избытка в рационе калия, препятствующего усвоению магния. Поскольку магний входит в состав костей, данный элемент необходим для роста животных и правильного развития скелета. Также оптимальное содержание магния в организме молодняка способствует нормальному функционированию нервно-мышечного аппарата животных, повышает гематологические показатели, способствует метаболизму глюкозы и энергии, а также синтезу белка [15, 49, 114].

На сегодняшний день в ветеринарной практике для восполнения дефицита железа у сельскохозяйственных животных применяется большое разнообразие железосодержащих препаратов, представленных как органическими, так и неорганическими формами. Большую популярность имеют такие препараты как «Ферран», «Ферранимал-75», «Ферроглюкин» и «Суиферровит-А». Основное вещество в данных препаратах представлено в виде ферродекстрана – соединения гидроксида железа (III) с декстраном. Вышеперечисленные препараты благоприятно воздействуют на организм животных, улучшая процессы гемопоза и эритропоза, ингибируют процессы перекисного окисления липидов и активизируют антиоксидантную активность, также способствуют приросту у молодняка, обладают противоанемичным действием [7, 45, 73, 112].

Оксид магния, сульфат магния и хлорид магния являются наиболее распространенными источниками дополнительного магния для сельскохозяйственных животных. Биодоступность оксида магния может варьироваться в пределах 28-50 %, сульфата и хлорида магния составляет около 58%. Соли магния улучшают усвояемость корма, подаваемого крупному рогатому скоту, способствуют увеличить содержание жира и мышц у животных. Добавки магния играют важную роль в поддержании их здоровья, способствует повышению уровня энергии животных и укрепляют кости [15, 49, 87, 158].

Соли неорганических микроэлементов, такие как оксиды, карбонаты, хлориды и сульфаты, традиционно используются в коммерческих составах кормов для удовлетворения минеральных потребностей сельскохозяйственных животных. При этом биологическая доступность данных форм минералов

варьируется, при этом сульфаты обычно имеют более высокие значения относительной биодоступности, чем оксиды. Неорганические минералы могут взаимодействовать с клетчаткой, фитатами, танином, оксалатами, силикатами или другими минералами в желудочно-кишечном тракте, что может препятствовать их всасыванию и дальнейшему усвоению. В целом, данные вещества обладают низкой биодоступностью, и для удовлетворения потребностей животных требуются высокие дозы, что часто приводит к дисбалансу питательных веществ и проблемам потенциальной токсичности [15, 155, 158, 168]. Часто в рационах сельскохозяйственных животных допускаются нарушения безопасности по содержанию минералов в попытке нейтрализовать диетические антагонисты или позволить минералу действовать как стимулятор роста. При попадании в организм таких больших концентраций может произойти перенасыщение клеточных металлосвязывающих белков, что приводит к увеличению концентрации свободных ионизированных металлов, что может вызвать повреждение тканей. Токсические эффекты варьируются в зависимости от конкретного микроэлемента, общего количества этого элемента в рационе, возраста и состояния животного и присутствия или отсутствия некоторых других компонентов рациона. Токсическое действие микроэлемента также может быть причиной вторичного дефицита другого микроэлемента [53, 87, 123, 130, 154].

Клинические признаки могут варьироваться от отставания в росте и развитии до неврологических расстройств. Побочное действие избыточного поступления данных микроэлементов может проявиться нарушением функций желудочно-кишечного тракта, снижением аппетита, сильной и продолжительной рвотой. Обладая слабительным действием, данные вещества могут вызвать такие симптомы как диарея, спазмы. Высокие дозы также могут вызывать такие проблемы, как низкое кровяное давление, нарушение сердечного ритма, замедленное дыхание, шоковые состояния. Помимо этого, повышенная нагрузка организма животного микроэлементами при продолжительном воздействии может вызвать не только структурно-функциональные нарушения, но и привести к летальному исходу [76, 138, 165].

Таким образом, не смотря на положительное терапевтическое воздействие железо- и магнийсодержащих препаратов на организм животных, продолжительное профилактическое применение ограничивается их агрессивностью, токсичностью, несовместимостью с рядом макро- и микроэлементов. Поэтому на сегодняшний день актуальным вопросом представляется разработка и внедрение в ветеринарную практику инновационных форм лекарственных препаратов, обладающих высокой биологической активностью и биодоступностью, низкой токсичностью и безопасностью, пролонгированным действием, отсутствием или сниженным минеральным антагонизмом, позволяющим использовать микроэлементы в соединении.

Нанотехнологии, в частности применение микроэлементов в форме наночастиц, предоставляют возможность решить данные проблемы. Наночастицы металлов, благодаря своим уникальным свойствам и мельчайшему размеру, с легкостью проходят через тонкие сосуды и капилляры и минуя многие биологические барьеры организма. Попадая в организм животного, частицы связываются с белками-переносчиками и быстро распределяются в органы и ткани. В биотических дозах наночастицы металлов оказывают терапевтическое действие, в частности стимулируют метаболические процессы, улучшают развитие скелета и рост животного, обеспечивают эластичность тканей сосудов, поддерживают иммунную систему, стимулируют кроветворение. Участвуя в структурных, физиологических, каталитических и регуляторных функциях в организме животных, способствуют их нормальному функционированию. Микроэлементы в наноформе по сравнению с традиционной обладают большей степенью биологической активности и безопасны для здоровья, а их использование в животноводстве приводит к повышению жизнеспособности и продуктивности животных [18].

Нами было проведено исследование влияния инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния на рост и развитие телят чёрно-пёстрой породы возрастом 3-4 месяца, сформированных в две группы по 6 голов в каждой. Исследования проводились на базе личного

подсобного хозяйства «ГЛЕК», расположенного в Приволжском районе Астраханской области. 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. Условия кормления и содержания животных обеих групп в период исследования были одинаковыми.

Динамику живой массы подопытных телят определяли путем их ежедневного индивидуального взвешивания, которое проводили в утреннее время до кормления животных. На основании полученных данных рассчитывали среднюю живую массу, абсолютные и среднесуточные привесы, относительную скорость роста телят. Уровень поедаемости телятами корма отслеживался ежедневно.

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.

Анализ данных динамики живой массы и среднесуточного привеса исследуемых групп телят представлен в таблице 17 и 18.

Таблица 17 - 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

Исходя из полученных данных, представленных в таблице 17, можно заключить, 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.

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 18).

Таблица 18 - 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

Влияние инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния на основные морфофизиологические показатели телят представлены в таблице 19.

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 $117,4 \pm 0,04$ 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 19).

Таблица 19 – 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	$100,1 \pm 1,73$	$101,6 \pm 1,41$	$115,1 \pm 0,2$	$117,4 \pm 0,04$
Косая длина туловища	$98,0 \pm 1,48$	$98,9 \pm 0,33$	$119,0 \pm 0,14$	$121,8 \pm 1,26$
Высота в крестце	$107,1 \pm 0,02$	$108,8 \pm 0,54$	$117,2 \pm 0,13$	$119,5 \pm 0,01$
Обхват груди	$123,8 \pm 1,14$	$124,3 \pm 1,06$	$153,7 \pm 0,05$	$155,1 \pm 0,15$
Ширина в маклоках	$27,1 \pm 0,7$	$27,7 \pm 0,10$	$35,5 \pm 0,07$	$37,1 \pm 0,03$

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.

3.10. Экономическая эффективность применения инъекционной формы фармакологической композиции нанопорошков железа и магния

Микроэлементы играют важную роль в различных процессах обмена веществ в организме животных. Однако основной рацион не обеспечивает в полной мере потребности организма крупного рогатого скота в жизненно необходимых элементах. Для поддержания нормального функционирования систем организма телятам, как и дойным коровам, полезно дополнять рацион микроэлементами для удовлетворения высоких производственных потребностей, улучшения репродуктивных показателей и иммунной системы. В рационах для молочного скота неорганические формы являются наиболее распространенным источником микроэлементов, однако данная форма элементов проявляет низкую доступность и безопасность для организма животных.

В данной работе исследовано влияние на организм телят разработанной инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния, отличающейся высокой биодоступностью, активностью и электронейтральностью. Наносоединения металлов имеют мельчайший диаметр, что позволяет им с легкостью проникать через кровеносные сосуды и капилляры, и, распространяясь в органы и ткани, быстро оказывать свое терапевтическое действие. Благодаря своим уникальным физико-химическим свойствам соединения железа и магния в наноформе более безопасны для здоровья животных, а их использование в животноводстве приводит к повышению их жизнеспособности и продуктивности [18].

Неотъемлемым этапом исследования разрабатываемых препаратов является оценка экономической эффективности его применения в практике. Расчет экономической эффективности проведения лечебных и лечебно-профилактических мероприятий в ветеринарной практике производится на основании специальной методики, включающей в себя определенные формулы, специальные экономические показатели, позволяющих выявить эффективность затрат труда ветеринарных специалистов, а также экономическую целесообразность применения выбранных схем борьбы с различными

заболеваниями животных. При проведении оценки экономической эффективности профилактических и лечебных ветеринарных мероприятий может возникнуть ряд трудностей, поскольку такое исследование является сложной математической задачей с немалой долей статистических вероятностей. Для получения наиболее достоверного результата в ходе своих расчетов ветеринарный специалист должен предварительно изучить искомые экономические показатели.

Экономический эффект от проведенных ветеринарных мероприятий рассчитывается как разница между предотвращенным ущербом и затратами на проведение ветеринарных мероприятий в животноводстве, который включает стоимость, полученную дополнительно за счет увеличения количества и повышения качества продукции, экономию трудовых и материальных затрат в результате применения новых средств и методов проведения ветеринарных мероприятий и экономию в смежных отраслях производства.

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 – предотвращённый 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:

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

Расчёт экономического эффекта проведённых ветеринарных мероприятий производился по формуле:

$$\text{ЭП} = \text{ПУ} - \text{ЗВ}, \text{ где}$$

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

ЗВ – затраты на ветеринарные мероприятия (руб.).

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

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

$$\text{ЭМ} = \text{ЭП} / \text{ЗВ}$$

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

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. Расчёт экономической эффективности проведённых ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат составил 5,34 руб., что показывает положительную экономическую эффективность при проведении лечебно-профилактических мероприятий с использованием исследуемой фармакокомпозиции.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты экологической оценки содержания микроэлементов в окружающей природной среде пастбищ Астраханской области подтверждают, что в данной биогеохимической провинции наблюдается дефицит различных микроэлементов [65, 102]. Так содержание минеральных элементов (Fe, Mn, I, Se, Mg) 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. Исследование содержания микроэлементов в кормах молодняка крупного рогатого скота, заготовленных на территории Астраханской области, также показало их низкий уровень. Недостаточное поступление жизненно необходимых для организма микроэлементов приводит возникновению различных заболеваний у животных, вследствие чего снижается продуктивность животных и качество животноводческой продукции, что негативно сказывается на уровне социально-экономического потенциала региона [55, 58, 76].

Не смотря на высокую распространённость в земной коре железа и магния, содержание растворимых, легкодоступных кормовым растениям форм данных элементов настолько мало, что не обеспечивает даже средних урожаев кормовых культур [11, 12, 120]. Вследствие низкой доступности данных элементов, корма, входящие в рацион сельскохозяйственных животных, не удовлетворяют в полной мере потребности их организма жизненно необходимыми микроэлементами. В связи с этим, на территории Астраханской области часто регистрируются заболевания, связанные с дефицитом микроэлементов. В особенности к дефициту микроэлементов чувствителен молодняк крупного рогатого скота [40, 65, 81].

Являясь компонентами, обеспечивающими течение всех происходящих в организме процессов, микроэлементы играют незаменимую роль в организме молодых животных, особенно у быстро растущих телят. Недостаточное их поступление в организм проявляется в нарушении деятельности ряда систем органов. У телят наблюдается снижение поедаемости корма и его усвоение,

замедляется рост и развитие, что может привести к возникновению различных заболеваний [40, 44, 65, 81].

Железо является важным микроэлементом для нормального роста и развития молодняка крупного рогатого скота. Его нормальный метаболизм необходим для кроветворения и ряда жизненно важных внутри- и межклеточных реакций [2, 27, 53]. Железо необходимо для синтеза ДНК, РНК, а также синтеза белка, нуклеиновых кислот и клеточных ферментов, включая оксидазы, каталазопероксидазы, цитохромы, рибонуклеотидредуктазы, аконитазы и оксид азота. Соединения данного элемента участвует в процессах энергетического метаболизма, клеточного деления, дыхания, окислительно-восстановительных реакциях в организме, влияют на процесс кроветворения и каталитические функции [120, 138, 167, 173].

Одной из главных причин развития железодефицитных состояний у телят является то, что при рождении в организме животных имеются лишь незначительные запасы данного элемента, а в процессе их усиленного роста и развития потребности организма в железе превышают его поступление с молозивом и молоком матери. Недостаточная передача необходимых минералов от матери к плоду может привести к дефициту питательных веществ у потомства и нарушениям в метаболизме [53, 127, 129].

Помимо железа, молодняк крупного рогатого скота нуждается в постоянном поступлении в организм магния. Данный элемент необходим для облегчения многочисленных энергетических реакций в их тканях и для правильной передачи нервных импульсов. Почки поддерживают гомеостаз магния благодаря так называемому почечному порогу, при снижении которого экскреция магния резко снижается [125, 157].

Магний в организме животных участвуют в энергетическом обмене, создании кислотно-щелочного равновесия, синтезе белков, жирных кислот, липидов, синтезе РНК и ДНК, а также в регулировании осмотического давления, поддержании электрического потенциала нервных тканей и клеточных мембран, активации ферментов окислительного фосфорилирования и минерализации

костной ткани. Помимо этого, магний необходим для функционирования иммунной системы, механизма возбудимости нервных окончаний, эктопической минерализации костной ткани и нормального мышечного сокращения. Являясь кофактором многих ферментов, ионы магния участвуют также в ферментативных процессах [49, 53].

Недостаточное поступление данного элемента в организм сельскохозяйственных животных проявляется структурными изменениями тканей, нарушением обмена веществ, наблюдается развитие тетании, инфаркта миокарда, повышается нервно-мышечная возбудимость, внешне проявляется поражением шерстного покрова. Телята в период интенсивного роста проявляют высокую чувствительность к дефициту магния в рационе, который в тяжелых случаях может привести к массовому падежу животных, что причиняет огромный экономический урон в хозяйствах [67, 73, 87, 92, 125].

Всё выше перечисленное подтверждает необходимость дополнительного обогащения рациона телят минеральными элементами.

На сегодняшний день перспективным является изучение и впоследствии внедрение в ветеринарную практику применения инновационных лекарственных форм препаратов с использованием нанотехнологий с целью лечения и профилактики гипомикроэлементозов животных. Микроэлементы в наноформе отличаются более высокой физической активностью и химической электронейтральностью, биодоступностью, которая повышается за счёт увеличения площади поверхности, что обеспечивает более быстрое протекание реакций [8, 41, 96, 119].

При внутривенном введении за счёт прямого попадания в системный кровоток наночастицы показывают наивысшую биодоступность. Электронейтральность металлов в наноформе позволяет им без препятствий обходить биологические защитные барьеры организма, а благодаря своему мельчайшему размеру наночастицы микроэлементов с лёгкостью проходят по кровеносному руслу через сосуды и капилляры и быстро распределяются к органам и тканям [3, 68, 121].

Преимущество таких нанодобавок заключается в лучшей биодоступности, стабильном взаимодействии с другими элементами, возможности совместного применения металлов-антагонистов в виде наноконпозиций, безопасности, использовании малых дозировок частиц, а также более эффективном их усвоении организмом животных [4, 75, 113].

В данной работе представлено комплексное исследование влияния на организм телят инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния.

Токсикологическое и фармакокинетическое исследование было проведено на белых лабораторных крысах массой 150-200 г. Наблюдение за животными вели в течение 14 дней.

По результатам исследования острой токсичности было установлено, что 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 регистрировалась. 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 его введения. По истечении 2-3 часов симптомы интоксикации проходили самостоятельно. 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 лабораторным белых крыс, которым ввели соединение 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 его введения. 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 токсикологических 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 [7, 32, 71]. Полученные в ходе исследования данные доказывают, что данное соединение обладает наименьшей токсичностью и безопасностью для дальнейшего применения с целью коррективки микроэлементоза у животных.

В ходе фармакокинетического исследования было установлено, что такие фармакокинетические процессы как всасывание, распределение, метаболизм и выведение у лабораторных крыс и телят отличаются в видовом аспекте. В фармакокинетике изучаемых веществ отчетливо прослеживаются периоды

всасывания, максимальной концентрации и реабсорбции действующих веществ в сыворотке крови исследуемых животных. Экспериментально рассчитанные фармакокинетические показатели характеризуют изучаемые соединения, как биодоступные для животных. На основании результатов фармакокинетического исследования можно рекомендовать использование в ветеринарной практике инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния с целью профилактики и лечения гипомикроэлементозов животных.

В результате исследований показателей обмена железа в организме белых лабораторных крыс было выявлено, что на 7-е сутки у группы крыс, получавших изучаемое соединение в дозе 5,0 мг/кг, концентрация трансферрина повысилась до $4,58 \pm 0,28$ г/л и до $5,01 \pm 0,66$ г/л - при дозе 7,5 мг/кг. После введения соединения в дозе 5,0 мг/кг на 7-е сутки исследования КНТ повысился до 0,52%, после введения соединения в дозе 7,5 мг/кг – до 0,54%. Уровень ОЖС на 7-е сутки исследования повысился на 17,1% и 22,6% относительно контроля в дозах 5,0 и 7,5 мг/кг соответственно. Концентрация СЖ повысилась, относительно контрольных значений на 22,3% и 28,1% после введения изучаемого соединения в дозах 5,0 и 7,5 мг/кг массы тела соответственно. НЖСС повысилась на 13,7% (в дозе 5,0 мг/кг) и 19,0% (в дозе 7,5 мг/кг), относительно контроля. На 14-е сутки после введения изучаемого соединения в дозе 5,0 мг/кг уровни ОЖС, СЖ и НЖСС у лабораторных крыс повысились на 20,2%, 18,2% и 22,1% 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%. На 14-е сутки КНТ после введения соединения железа в дозе 5,0 мг/кг составил 0,50%, в дозе 7,5 мг/кг коэффициент равнялся 0,48%.

При исследовании сыворотки крови у телят на 7-е сутки после введения изучаемого соединения также было обнаружено повышение концентрации трансферрина. У группы телят, получавших изучаемое соединение железа в дозе 5,0 мг/кг концентрация трансферрина повысилась до $9,10 \pm 1,03$ г/л и до $10,27 \pm 1,33$ г/л - у группы животных, получавших соединение в дозе 7,5 мг/кг. КНТ после

введения соединения в дозах 5,0 мг/кг и 7,5 мг/кг практически не изменился и составил 0,41% у обеих групп. На 14-е сутки исследования после введения соединения в дозе 5,0 мг/кг массы тела уровни ОЖС, СЖ и НЖСС повысились на 24,9%, 35% и 18,4% соответственно, относительно контроля. КНТ 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% соответственно, относительно контроля. Коэффициент насыщения трансферрина при этом составил 0,44%.

По результатам исследования особенности обмена железа в организме телят при введении инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния было установлено, что наноразмерные частицы железа являются более безопасными и более биодоступными, чем обычные формы соединения железа. В наноформе железо обладает более высокой физической активностью и химической электронейтральностью, биодоступностью, которая повышается за счёт увеличения площади поверхности, что обеспечивает более быстрое протекание реакций [82, 119, 122].

Результаты гематологического и биохимического исследования сыворотки крови телят выявили достоверное повышение ряда показателей, доказывающих положительное влияние инъекционной формы фармакологической композиции нанопорошков железа и магния на организм животных.

После введения изучаемого соединения отмечалось повышение уровня эритроцитов на 7-е и 14-е сутки на 7,2% и 6,8% относительно контроля. 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 контрольных значений. Установлено повышение эозинофилов (+10,2%) и палочкоядерных нейтрофилов (+9,8%) на 7-е сутки исследования относительно контрольных значений.

Повышение уровня ряда гематологических показателей обусловлено физиологическими особенностями железа и магния в организме животных.

Являясь важнейшим компонентом гемоглобина, железо играет центральную роль в стимуляции эритропоэза и синтеза гемоглобина [140, 149, 150, 160].

Одна из функций магния в организме животных связана с качеством производства эритроцитов и их способностью переносить кислород. Магний усиливает связывание кислорода с белками гема и стимулирует движение атомов кислорода из кровеносной системы к клеткам.

Таким образом, основываясь на полученные результаты лабораторных исследований, можно сделать вывод о положительном влиянии исследуемого соединения на процессы кроветворения в организме телят, что выражается повышением гематологических показателей в пределах референсных значений.

Результаты биохимического исследования показали повышение уровня общего белка в крови телят на 10,7% (на 14-е сутки) относительно контроля. Концентрация мочевины 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. Выявлено повышение уровня ЛДГ на 7-е сутки исследования на 20,9% и на 24,1% на 14-е сутки относительно контроля.

Полученные в ходе лабораторных исследований биохимические показатели крови телят не выявили гепатотоксичность и нефротоксичность, что подтверждает безопасность воздействия на их организм инъекционной формы фармакологической композиции на основе нанопорошков железа и магния.

Исследование воздействия новых разрабатываемых лекарственных средств на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы организма является обязательной частью их доклинических и клинических испытаний. Введение в организм животных соединений микроэлементов может увеличивать выработку свободных кислородных радикалов [54, 128].

При окислительном стрессе избыток свободных радикалов будет атаковать компоненты липидов, белков и ДНК. Вредное действие свободных радикалов в организме заключается в высвобождении активных форм кислорода (АФК), что

обусловлено низким уровнем активности антиоксидантной системы. Накопление гидропероксидов и последующее их разложение на алкоксильные и пероксильные радикалы может ускорить цепную реакцию перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот, приводящую к окислительному повреждению клеток, мембран и белков [54].

Обычно присутствие антиоксидантов сдерживает выработку свободных радикалов и в конечном итоге сводит к минимуму степень перекисного окисления липидов. Однако, когда количество свободных радикалов в организме превышает количество антиоксидантов, может возникнуть окислительный стресс, который понимается как ситуация дисбаланса с повышенным содержанием оксидантов или снижением антиоксидантов [144, 145].

Малоновый диальдегид (MDA) является одним из наиболее известных вторичных продуктов перекисного окисления липидов и может быть использован в качестве маркера повреждения клеточных мембран. Перекисное окисление липидов также можно оценить с помощью измерения диеновых конъюгатов [142].

Однако организм имеет защитный механизм против окислительного стресса – систему антиоксидантной защиты, состоящую из ферментов, которые могут каталитически удалять реактивные частицы. Каталаза является ключевым антиоксидантным ферментом. Снижение уровня активности каталазы указывают на адаптивный механизм в случае возникновения окислительного стресса в клетке [35, 54, 146, 170].

По результатам исследования влияния инъекционной формы фармакологической композиции нанопорошков железа и магния на процессы перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы в организме телят было установлено, что на 7-е сутки уровень малонового диальдегида в сыворотке крови телят понизился на 14,1% и на 14-е сутки на 30,5% относительно контрольных значений. Уровень диеновых конъюгатов 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. 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.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, 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. Таким образом, исследуемые дозы соединения не вызывают окислительного стресса у телят и положительно влияют на антиоксидантную защиту организма.

Помимо этого, 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 у телят стимулирующее действие, способствующее повышению показателей живого веса и среднесуточных привесов.

Полученные в ходе исследования результаты подтверждают клинико-терапевтическую эффективность применения инъекционной формы фармакологической композиции нанопорошков железа и магния для лечения микроэлементозов животных. В связи с этим, на сегодняшний день использование данного соединения является перспективным в ветеринарной практике, поскольку оно является малотоксичным и биодоступным для животных.

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 СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АОС – антиоксидантная система

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

ДК – диеновые конъюгаты

МДА – малоновый диальдегид

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ЩФ – щелочная фосфатаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агрохимия : учебник / В. Г. Минеев, В. Г. Сычев, Г.П. Гамзиков [и др.] ; под ред. В. Г. Минеева. – М. : Изд-во ВНИИА им. Д. Н. Прянишникова, 2017. – 854 с. – ISBN 978 -5-9238-0236-8.
2. Алиева, Д. А. К вопросу нарушения баланса микроэлементов в организме экспериментальных животных / Д. А. Алиева, Л. П. Лазурина // Горизонты биофармацевтики : сборник научных трудов по материалам V Международной науч.-практической молодежной конф., Курск, 28 июня 2019 года. – Курск : Курский государственный медицинский университет, 2019. – С. 69-71. – EDN IUAXND.
3. Алимов, А. М. Нанобиотехнология в ветеринарной медицине / А. М. Алимов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2010. – Т. 201. – С. 151-155. – EDN MVGJMT.
4. Аляутдин, Р. Н. Рекомендации по оценке безопасности лекарственных средств, содержащих наночастицы / Р. Н. Аляутдин, Б. К. Романов // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2015. – № 4. – С. 10-22. – EDN UYSQVP.
5. Анализ препаратов на основе наночастиц микроэлементов, применяемых в животноводстве и ветеринарии / П. А. Красочко, Т. И. Лебедева, И. А. Красочко [и др.] // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 92-99. – DOI 10.48612/xfzk-uvn7-g8fh. – EDN MVVMUH.
6. Андреева, Е. Ю. Определение субхронической токсичности минерального комплекса на основе нанопорошков железа, цинка и меди / Е. Ю. Андреева, Т. Н. Родионова, В. В. Строгов // Ветеринария. – 2020. – № 4. – С. 59-62. – DOI 10.30896/0042-4846.2020.23.4.59-62. – EDN CXWZVK.
7. Андреева, Е. Ю. Фармако-токсикологические свойства противоанемического препарата на основе наночастиц железа, цинка и меди : дис. ... канд. биол. наук : 06.02.03 / Андреева Елена Юрьевна. - Саратов, 2020. – 144 с.

8. Аттестация наночастиц металлов, используемых в качестве биологически активных препаратов / И. П. Арсентьева, Е. С. Зотова, Г. Э. Фолманис [и др.] // Нанотехника. – 2007. – № 2(10). – С. 72-77. – EDN JURUYT.
9. Биоактивные наноконпоненты для медицины и сельского хозяйства / А. Абрамян, В. Беклемышев, И. Солодовников [и др.] // Наноиндустрия. – 2007. – № 6. – С. 24-25. – EDN NXPGYN.
10. Биотехнология в кормопроизводстве и питании животных : учеб. пособие / А. Н. Гнеуш, А. И. Петенко, Н. А. Юрина, А. Г. Кощаев. – Краснодар : КубГАУ, 2019. – 218 с. – ISBN 978-5-00097-850-4.
11. Битюцкий, Н. П. Микроэлементы и растение : учеб. пособие для студентов вузов, обучающихся по биол. и с.-х. специальностям / Н. П. Битюцкий. - СПб. : Изд-во С.-Петербур. ун-та, 1999. – 229 с. - ISBN 5-288-02212-7.
12. Битюцкий, Н. П. Необходимые микроэлементы растений : учеб. для студентов биол. специальностей / Н. П. Битюцкий. – СПб. : ДЕАН, 2005. – 255 с. – ISBN 5-93630-470-1.
13. Бугланов, А. А. Определение железосвязывающей способности и трансферрина в сыворотке крови / А. А. Бугланов, Е. В. Саяпина, А. А. Аверьянова // Лабораторное дело. – 1991. – № 6. – С. – 24-26. - PMID: 1717745.
14. Бурцева, С. В. Современные биологические методы исследований / С. В. Бурцева, О. Ю. Рудишин, Л. Н. Черемнякова. – Барнаул : Алтайский государственный аграрный университет, 2013. – 215 с. – EDN ZXERGJ.
15. Варакина, Е. А. Повышение молочной продуктивности коров и качества молока при использовании в рационах магний- и серосодержащих кормовых добавок / Е. А. Варакина // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: Наука и высшее профессиональное образование. – 2008. – № 3 (11). – С. 70-75. – EDN MQQAKF.
16. Васильев, В. П. Аналитическая химия. В 2 кн. Кн. 2 : Физико-химические методы анализа : учеб. для студ. вузов, обучающихся по химико-технол. спец. / В. П. Васильев. — 6-е изд., стереотип. — М. : Дрофа, 2007. — 383 с. — ISBN 978-5-358-03522-5.

17. Влияние цинка и магния на репродуктивную токсичность у крыс под воздействием кадмия / С. Н. Потапова, И. Р. Кадиков, А. А. Корчемкин [и др.] // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2021. – Т. 248, № 4. – С. 178-181. – DOI 10.31588/2413-4201-1883-248-4-178-181. – EDN LMPIZA.

18. Воздействие ультрадисперсных частиц Fe на биохимический статус организма и экзокринную деятельность поджелудочной железы на фоне скармливания белковых рационов при выращивании крупного рогатого скота / Е. В. Шейда, С. В. Лебедев, С. А. Мирошников [и др.] // Животноводство и кормопроизводство. – 2020. – Т. 103, № 3. – С. 190-203. – DOI 10.33284/2658-3135-103-3-190. – EDN FARRFN.

19. Воробьев, В. И. Обмен микроэлементов у коров в биогеохимических условиях Астраханской области / В. И. Воробьев, Д. В. Воробьев // Естественные науки. – 2010. – № 3(32). – С. 82-86. – EDN MWEJDT.

20. Воробьев, В. И. Физиологические аспекты минерального обмена у симментальских коров, разводимых в экологических условиях низкого уровня Se, I и Co в среде и кормах Нижней Волги / В. И. Воробьев, Д. В. Воробьев // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 8-4. – С. 864-870. – EDN SJMNIJ.

21. Воробьев, Д. В. Разработка физиолого-биогеохимической парадигмы как теоретической основы применения микроэлементов в животноводстве региона Нижней Волги / Д. В. Воробьев, В. И. Воробьев, Д. В. Хисметов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 11-1. – С. 66-69. – EDN PKWJKX.

22. Воробьев, Д. В. Физиологическая характеристика метаболизма Fe, Cu, Mn, Zn, Co и Se и его коррекция у свиней в онтогенезе в биогеохимических условиях Нижней Волги : монография / Д. В. Воробьев, Д. В. Воробьев. – Санкт-Петербург : Лань, 2010. – 141 с. – ISBN 978-5-8114-1125-2. – EDN QLBAKB.

23. Воробьев, Д. В. Физиологическая характеристика метаболизма различных видов животных и корма при скрытых формах гипомикроэлементозов : автореф. дис. ... д-ра вет. наук : 03.03.01 / Воробьев Дмитрий Владимирович. – Астрахань, 2013. – 34 с.

24. Воробьев, Д. В. Физиологические и биогеохимические основы применения минеральных добавок в животноводстве региона Нижней Волги : монография / Д. В. Воробьев, В. И. Воробьев, Л. И. Ульихина ; Федеральное агентство по образованию, Астраханский гос. ун-т. – Астрахань : Астраханский ун-т, 2009. – 96 с. – ISBN 978-5-9926-0322-4. – EDN QLAQQF.

25. Воробьев, Д. В. Физиологический механизм влияния недостающих в среде микроэлементов на метаболизм и продуктивность жвачных и всеядных животных : монография / Д. В. Воробьев. - Санкт-Петербург : Лань, 2013. - 279 с. – ISBN 978-5-8114-1181-8.

26. Воробьев, Д. В. Функциональные особенности метаболизма микроэлементов у коров в биогеохимических условиях Нижней Волги : монография / Д. В. Воробьев, Д. В. Воробьев, Л. Н. Лапшина ; под ред. В. И. Воробьева ; Федеральное агентство по образованию, Астраханский гос. ун-т. – Астрахань : Астраханский ун-т, 2010. – 128 с. – EDN QLBAУН.

27. Георгиевский, В. И. Минеральное питание животных / В. И. Георгиевский, Б. Н. Анненков, В. Т. Самохин. – Москва : Изд-во «Колос», 1979. – 471 с. – ISBN 3-8040-1030-2. – EDN RTXUXR.

28. Голубкина, Н. А. Перспективы обогащения сельскохозяйственных растений йодом и селеном (обзор) / Н. А. Голубкина, Е. Г. Кекина, С. М. Надежкин // Микроэлементы в медицине. – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 12-19. – EDN UZNFCJ.

29. Григорьев, Н. А. Распределение химических элементов в верхней части континентальной коры / Н. А. Григорьев. - Екатеринбург : Изд-во УрО РАН, 2009. – 381 с. – ISBN 978-5-7691-2083-1.

30. Гундарева, А. Н. Биогенная миграция меди, цинка и марганца в наземных экосистемах Астраханской области : автореф. дис. ... канд. с.-х. наук : 03.00.32 / Гундарева Анна Николаевна. – Астрахань, 2006. – 24 с.

31. Дудакова, Ю.С. Изменение биохимических показателей сыворотки крови у лабораторных животных при введении наночастиц металлов per os : дис.

... канд. биол. наук : 03.01.04 / Дудакова Юлия Сергеевна. – Ростов-на-Дону, 2012. - 175 с.

32. Журавлева, И. Е. Изучение острой, хронической токсичности и безопасности применения суспензии магнитных наночастиц оксида железа в эксперименте на животных / И. Е. Журавлева, Е. Ю. Котова, Е. К. Серегина // Актуальные проблемы развития естественных наук : сборник статей участников XX Областного конкурса научно-исследовательских работ «Научный Олимп» по направлению «Естественные науки» ; под ред. Д. А. Костиной. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью «Эдитус», 2018. – С. 126-130. – EDN UVJSPZ.

33. Зайцев, В. В. Фармако-токсикологические свойства соединений на основе наночастиц кобальта и меди и их эффективность при гипомикроэлементозах : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 4.2.1 / Зайцев Владимир Владимирович. – Саратов, 2022. – 20 с.

34. Зинченко, Л. И. Минерально-витаминное питание кров / Л. И. Зинченко, И. Е. Погорелова. – Ленинград : Колос, 1980. – 80 с.

35. Идельсон, Л. И. К вопросу о выборе метода определения железа в сыворотке и моче / Л. И. Идельсон, Э. Г. Радзивиловская, Л. А. Аполлонов // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1970. – №5. – С. – 47-52.

36. Иевлев, Н. А. Биологическая роль, распределение микроэлементов в почвах, их влияние на возникновение заболеваний человека и животных / Н. А. Иевлев, В. И. Сапего // Энергосберегающие технологии и технические средства в сельскохозяйственном производстве : доклады Междунар. науч.-практ. конф. – Минск : БГАТУ, 2008. - С. 105-111.

37. Изучение параметров острой токсичности нового хелатного комплекса / А. Г. Коццаев, А. Х. Шантыз, А. В. Косых, Е. Ю. Марченко // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2022. – № 101. – С. 257-261. – DOI 10.21515/1999-1703-101-257-261. – EDN VMXYCZ.

38. Ильин, В. Б. Тяжелые металлы в системе почва-растение / В. Б. Ильин ; отв. ред. И. Л. Клевенская. - Новосибирск : Наука : Сиб. отд-ние, 1991. – 148 с. - ISBN 5-02-029422-5.

39. Исследование содержания тяжелых металлов в почвенном покрове и растительности рекультивированных территорий / М. А. Яковченко, О. Б. Константинова, А. А. Косолапова [и др.] // Вестник Кузбасского государственного технического университета. – 2014. – № 3 (103). – С. 116-119. – EDN SITWGB.

40. Кабата-Пендиас, А. Микроэлементы в почвах и растениях / А. Кабата-Пендиас, Х. Пендиас ; пер. с англ. Д. В. Гричук ; пер. с англ. Е. П. Янин ; ред. Ю. Е. Саэт. - М. : Мир, 1989. - 439 с. - ISBN 5-03-000922-1.

41. Кабешев, Б. О. Нанотехнологии и их возможности / Б. О. Кабешев, Д. Н. Бонцевич, С. М. Бордак // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 1 (19). – С. 144-149. – EDN UYWQVV.

42. Карпуть, И. М. Диагностика и профилактика алиментарной анемии поросят / И. М. Карпуть, М. Г. Николадзе // Ветеринария. – 2003. – № 4. – С. 34. – EDN OFSTBH.

43. Клейменов, Н. И. Кормление молодняка крупного рогатого скот / Н. И. Клейменов. – М. : Агропромиздат, 1990. – 271 с.

44. Клементьев, М. И. Определение потребности в магнии выращиваемого и откармливаемого молодняка свиней : автореф. дис. ... канд. с.-х. наук : 06.02.08 / Клементьев Марат Иванович. - п. Дубровицы Московской области, 2011. – 16 с.

45. Коваленко, Л. В. Биологически активные нанопорошки железа : монография / Л. В. Коваленко, Г. Э. Фолманис. - Москва : Наука, 2006. – 123 с. - ISBN 5-02-034059-6.

46. Коваленок, Ю. К. Влияние хелатов кобальта, цинка, меди и железа на организм лабораторных животных и крупного рогатого скота / Ю. К. Коваленок // Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии. – 2011. – № 1. – С. 139-149. – EDN ОСВХХV.

47. Комкова, Е. А. Микроэлементы в хелатной форме в рационе телят молочников / Е. А. Комкова, Г. А. Симонов, П. А. Науменко // Научное обеспечение сельскохозяйственного производства Сахалина : Сборник научных трудов. К 80-летию аграрной науки на Сахалине. – Москва : Российский гос. аграрный ун-т - МСХА им. К.А. Тимирязева, 2013. – С. 20-23. – EDN OVNEOJ.

48. Комкова, Е. А. Обмен веществ у телят молочного периода при скормливании им микроэлементов различной формы / Е. А. Комкова, Г. А. Симонов, П. А. Науменко // Ресурсосберегающие экологически безопасные технологии производства и переработки сельскохозяйственной продукции : материалы X Международной научно-практической конференции, Саранск, 17–18 апреля 2014 года. Том Часть 1. – Саранск : Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Мордовский гос. ун-т им. Н.П. Огарёва», 2014. – С. 121-124.

49. Кононенко, К. И. Эффективность использования магний содержащей добавки при откорме крупного рогатого скота / К. И. Кононенко, С. А. Мысливцева // Инновационные технологии в животноводстве : материалы Межвузовской студенческой научно-практической конференции, пос. Персиановский, 28–29 апреля 2015 года. – пос. Персиановский : Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Донской государственный аграрный университет», 2015. – С. 43-47. – EDN UXHUOP.

50. Кононова, В. А. Управление качеством продукции животноводства. Курс лекций : учеб.-метод. пособие / В. А. Кононова, А. И. Портной. – Горки : БГСХА, 2021. – 146 с. – ISBN 978-985-882-135-7.

51. Кононова, С. К. Этические аспекты проведения исследований на лабораторных животных / С. К. Кононова // Якутский медицинский журнал. – 2018. – № 2 (62). – С. 6-8. – DOI 10.25789/YMJ.2018.62.01. – EDN URPLWE.

52. Конюшкова, М. В. Особенности микрорельефа и свойства почв солонцового комплекса на поздних стадиях развития в Прикаспийской низменности / М. В. Конюшкова, Б. Д. Абатуров // Бюллетень Почвенного

института им. В.В. Докучаева. – 2016. – № 83. – С. 53-76. – DOI 10.19047/0136-1694-2016-83-53-76. – EDN WAIWAN.

53. Кормление сельскохозяйственных животных : учеб. пособие для студентов высших сельскохозяйственных учебных заведений по специальностям «Ветеринарная медицина», «Зоотехния» / В. К. Пестис, Н. А. Шарейко, Н. А. Яцко [и др.]. – Минск : ИВЦ Минфина, 2009. – 540 с. – ISBN 978-985-6921-31-8. – EDN SDGIRH.

54. Краснова, О. А. Эффективность совместного применения солей микроэлементов и препарата селерол дойным коровам в условиях биогеохимической провинции Южного Урала : дис. ... канд. вет. наук : 06.02.03 / Кравцова Ольга Александровна. – Троицк, 2017. – 138 с.

55. Круглов, В. Н. Векторы инновационного развития молочного животноводства агропромышленного комплекса российской федерации / В. Н. Круглов // Региональная экономика: теория и практика. - 2011. - № 39. - С. 26-30.

56. Куликов, А. Н. Дефицит комплекса микроэлементов в организме животных и их коррекция : дис. ... канд. вет. наук : 06.02.03 / Куликов Андрей Николаевич. – Санкт-Петербург. – 2019. – 162 с.

57. Кульзенева, М. П. Фармакологические свойства нанодисперсных препаратов железа и их применение при железодефицитной анемии поросят : дис. ... канд. вет. наук : 06.02.03 / Кульзенева Марина Петровна. – Краснодар. – 2010. – 157 с.

58. Курдюмов, А. В. Развитие сельского хозяйства как фактор обеспечения продовольственной безопасности / А. В. Курдюмов // International Agricultural Journal. – 2021. – Т. 64, № 6. – DOI 10.24412/2588-0209-2021-10447. – EDN DXALWC.

59. Лиджиева, Н. Ц. Динамика содержания магния в органах пищеварения у суягных овцематок курдючной породы / Н. Ц. Лиджиева // Вестник ветеринарии. - 2004. - № 4 (31). - С. 68-69.

60. Логинов, Ю. М. Определение агрохимических и химических показателей почв, растений и водных сред с использованием поточно-декадной

технологии анализа / Ю. М. Логинов, С. М. Кривенков ; под ред. Р. Ф. Байбекова. – М. : Роликс, 2021. - 350 с. - ISBN 978-5-91615-125-1.

61. Логинов, Ю. М. Определение обменного магния в одномолярной KCl-вытяжке из почв модифицированным спектрофотометрическим методом с титановым желтым / Ю. М. Логинов, Е. В. Газов // Агрехимия. – 2020. - № 11. - С. 74–82.

62. Лушников, Н. А. Минеральные вещества и природные добавки в питании животных / Н. А. Лушников. – Курган : КГСХА, 2003. - 191 с. - ISBN 5872473192.

63. Макарова, М. Н. Питание лабораторных животных. Признаки дефицита и избытка минеральных соединений. Сообщение 3 / М. Н. Макарова, В. Г. Макаров, А. В. Рыбакова // Международный вестник ветеринарии. – 2017. – № 4. – С. 110-116. – EDN ZWTVAH.

64. Мамонтова, Ю. С. Роль микроэлементов в кормлении животных и птиц / Ю. С. Мамонтова, Н. Л. Лопаев, А. Н. Маслюк // Молодежь и наука. – 2020. – № 4. – С. 17. – EDN IJFPWS.

65. Мелякина, Э. И. Особенности содержания микроэлементов в различных типах почв Астраханской области / Э. И. Мелякина, М. А. Мусаев, А. Н. Гундарева // Научный альманах. – 2015. – № 9 (11). – С. 1037-1040. – DOI 10.17117/na.2015.09.1037. – EDN UXRPIV.

66. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. К. Иванова, И. Г. Майорова, В. А. Токарева // Лабораторное дело. – 1988. – № 4. – С. 44-47. – EDN SICVLT.

67. Минеральные элементы в кормах и методы их анализа : монография / В. М. Косолапов, В. А. Чуйков, Х. К. Худякова, В. Г. Косолапова. – Москва : ООО «Угрешская типография», 2019. – 272с. - ISBN 978-5-91850-037-8.

68. Мультидисциплинарный подход к изучению биологической активности наночастиц металлов / Г. В. Павлов, Р. В. Желанкин, И. П. Арсентьева [и др.] // Конструкции из композиционных материалов. – 2007. – № 3. – С. 20-24. – EDN KAQQQV.

69. Муравьева, К. В. Изучение острой токсичности средства из растительных компонентов на белых крысах / К. В. Муравьева, Д. П. Хадеев, Ф. А. Медетханов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2017. – Т. 231, № 3. – С. 97-99. – EDN ZGVWPF.

70. Недостаточность магния - достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевое статуса в регионах России / О. А. Громова, А. Г. Калачева, И. Ю. Торшин [и др.] // Фарматека. – 2013. – № 6(259). – С. 115-129. – EDN QAFYSV.

71. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов / Ф. Т. Бингам, М. Коста, Э. Эйхенбергер [и др.] ; под ред. Х. Зигель, А. Зигель; пер. с англ. С. Л. Давыдовой. - Москва : Мир, 1993. - 366 с. – ISBN 5-03-001977-4.

72. Нечаева, Т. В. Магний в почвах и растениях в условиях склонового агроландшафта на юго-востоке Западной Сибири / Т. В. Нечаева, Н. В. Гопп, О. А. Савенков, Н. В. Смирнова // Почвы и окружающая среда. – 2019. - Том 2. - №4. – С. 1-20.

73. Новое в кормлении животных : справочное пособие / В. И. Фисинин, В. В. Калашников, И. Ф. Драганов, Х. А. Амерханова. - Москва : Изд-во РГАУ-МСХА, 2012. - 612 с. – ISBN 978-5-9675-0595-9.

74. Нормы и рационы кормления сельскохозяйственных животных : справочное пособие. 3-е издание переработанное и дополненное. / Под ред. А. П. Калашникова, В. И. Фисинина, В. В. Щеглова, Н. И. Клейменова. - Москва. 2003. - 456 с. – ISBN 5-94587-093-5.

75. О перспективности нанопрепаратов на основе сплавов микроэлементов-антагонистов (на примере Fe и Co) / Е. А. Сизова, С. А. Мирошников, С. В. Лебедев [и др.] // Сельскохозяйственная биология. – 2016. – № 4. – Том 51. – С. 553–562. – DOI 10.15389/agrobiology.2016.4.553rus. – EDN WKCFWD.

76. Оберлис, Д. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных: монография / Д. Оберлис, Б.Ф. Харланд, А.В. Скальный ; под ред. А.

В. Скального. - Санкт-Петербург : Наука, 2008. - 542 с. – ISBN 978-5-02-025305-6. – EDN QKRRQX.

77. Общие вопросы метаболизма железа и патогенеза железодефицитной анемии / Т. Е. Потемина, С. А. Волкова, С. В. Кузнецова, А. В. Перешеин // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2020. – № 3(45). – С. 125-137. – EDN IWZVLC.

78. Органические микроэлементы в кормлении сельскохозяйственных животных и птиц / И. П. Шейко, В. Ф. Радчиков, А. И. Саханчук [и др.] // Зоотехния. – 2015. – № 1. – С. 14-17. – EDN ТКPELF.

79. Основы животноводства / А. В. Губина, В. В. Ляшенко, И. В. Каешова, Н. Ю. Чупшева. – Пенза : Пензенский государственный аграрный университет, 2021. – 126 с. – EDN NZTZKZ.

80. Оценка безопасности и профилактической эффективности препарата на основе наночастиц микроэлементов / М. П. Кучинский, Г. П. Цируль, Г. М. Кучинская [и др.] // Актуальные проблемы и инновации в современной ветеринарной фармакологии и токсикологии : Материалы VI Международного съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов, Витебск, 09–11 июня 2022 года / редкол. : Н.И. Гавриченко (гл. ред.) [и др.]. – Витебск : Учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», 2022. – С. 119-123. – EDN NVSGIO.

81. Панасин, В.И. Микроэлементы и урожай: монография / В. И. Панасин. Предисл. Б. А. Ягодина. - Калининград: ОГУП «Калининградское кн. из-во», 2000. - 276 с.

82. Перспективность различных направлений нанобиотехнологии для ветеринарии / Б. В. Уша, А. А. Концевова, А. М. Смирнов [и др.] // Ветеринария. – 2012. – № 2. – С. 53-55. – EDN OWNUMN.

83. Перспективы и эффективность применения нано-препаратов в животноводстве / Ч. А. Жигжитов, М. А. Страхов, Е. А. Карпова [и др.] // Новые аграрные технологии - основной фактор повышения эффективности производства : материалы науч.-практ. конф., Иркутск, 19 февраля 2016 года. – Иркутск :

Иркутский гос. аграрный ун-т им. А.А. Ежевского, 2016. – С. 26-34. – EDN HUKFYT.

84. Позднякова, С. А. Теория и техника современного физического эксперимента : учеб.-метод. пособие / С. А. Позднякова, И. Ю. Денисюк. – Санкт-Петербург : Университет ИТМО, 2016. – 76 с. – EDN ZUZSEN.

85. Полковниченко, А. П. Физиологические показатели функционального состояния крупного рогатого скота в биогеохимических условиях дельты р. Волги : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 03.00.13 / Полковниченко Андрей Петрович. – Астрахань, 2009. – 24 с. – Текст : непосредственный.

86. Попов, Ю. Г. Влияние на воспроизводительные способности коров некоторых макро-, микроэлементов и витаминов / Ю. Г. Попов, Д. В. Пангина // Вопросы ветеринарной науки и практики : сборник трудов научно-практической конф. преподавателей, аспирантов, магистрантов и студентов факультета ветеринарной медицины Новосибирского гос. аграрного ун-та, Новосибирск, 30 марта 2021 года. – Новосибирск : ИЦ НГАУ «Золотой колос», 2021. – С. 47-49. – EDN LTUKTA.

87. Потери элементов питания растений в агробиогеохимическом круговороте веществ и способы их минимизации / И. А. Шильников, В. Г. Сычев, А. Х. Шеуджен [и др.]. – Москва : Всероссийский научно-исследовательский институт агрохимии им. Д.Н. Прянишникова, 2012. – 351 с. – ISBN 978-5-9238-0131-6. – EDN VMJLWJ.

88. Применение нано- и механохимической технологии и адресной доставки для разработки инновационных антигельминтных препаратов / И. А. Архипов, С. С. Халиков, А. В. Душкин [и др.] // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2016. – № 17. – С. 30-35. – EDN XSIEGZ.

89. Пудовкин, Н. А. Влияние препарата Суиферровит-А на динамику распределения и накопления железа / Н. А. Пудовкин // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2014. – Т. 217, № 1. – С. 224-227. – EDN SAMJRD.

90. Пудовкин, Н. А. Обмен железа в организме поросят и пути его коррекции / Н. А. Пудовкин, Т. В. Гарипов, П. В. Смутнев // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2015. – № 2 (124). – С. 49-53. – EDN THKSEB.

91. Пудовкин, Н. А. Свободнорадикальные процессы в организме разных видов животных и пути их коррекции железом - и селеносодержащими препаратами : дис. ... д-ра биол. наук : 03.03.01, 06.02.03 / Пудовкин Николай Александрович. – Казань, 2015. – 291 с.

92. Ринькис, Г. Я. Сбалансированное питание растений макро- и микроэлементами / Г. Я. Ринькис, В. Ф. Ноллендорф. – Рига : Зинатне. - 1982. – 304 с.

93. Родионова, Т. Н. Некоторые аспекты действия селеноорганического препарата ДАФС-25 / Т. Н. Родионова, В. Ю. Васильев // Тез. докл. XVII съезда физиологов России. – Ростов н/Д, 1998. – 214 с.

94. Родионова, Т. Н. Фармакодинамика селеносодержащих препаратов и их применение в животноводстве : автореф. дис. ... д-ра вет. наук : 16.00.04 / Родионова Тамара Николаевна. – Краснодар, 2004. – 48 с.

95. Родионова, Т. Н. Фармакология селеноорганического препарата ДАФС-25 и его использование в животноводстве и ветеринарии : монография / Т. Н. Родионова, В. А. Антипов, В. Г. Лазарев. - Саратов : Наука, 2010. - 240 с. - ISBN 978-5-9999-0305-1.

96. Романова, А. П. Особенности применения наноразмерных форм микроэлементов в сельском хозяйстве (обзор) / А. П. Романова, В. В. Титова, А. М. Макаева // Животноводство и кормопроизводство. – 2018. – Т. 101, № 2. – С. 237-250. – EDN XZCKUP.

97. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств ; под ред. А. Н. Миронова. – М. : Гриф и К, 2012. – 944 с.

98. Руководство по санитарно-химическому исследованию почвы (нормат. материал) ; под ред. Л. Г. Подуновой. - М. : Б. и., 1993. – 130 с.

99. Савич, В. В. Дисперсные и нанодисперсные материалы в медицине / В. В. Савич // Конструкции из композиционных материалов. – 2006. – № 4. – С. 114-119. – EDN JZGEUP.

100. Самофалова, И. А. Химический состав почв и почвообразующих пород : учеб. пособие / И. А. Самофалова. – Пермь : Изд-во ФГОУ ВПО «Пермская ГСХА», 2009. – 132 с. – ISBN 978-5-94279-074-5.

101. Сапего, В. И. Микроэлементы в питании, обмене веществ и как стимуляторы роста и развития животных / В. И. Сапего, Н. А. Иевлев // Агропанорама. - 2010. - № 2 (78). - С. 19-21.

102. Сафонов, В. А. Элементный состав почв в хозяйствах Астраханской области / В. А. Сафонов, Э. А. О. Салимзаде, Т. С. Браташова // Проблемы агрохимии и экологии - от плодородия к качеству почвы : материалы Всероссийской науч. конф., посвященной 90-летию выдающегося деятеля науки, классика отечественной школы агрохимии, академика РАН Василия Григорьевича Минеева, Москва, 07–08 сентября 2021 года ; под ред. В.А. Романенкова. – Москва : Московский гос. ун-т им. М.В. Ломоносова, 2021. – С. 207-213. – EDN QVGBEA.

103. Сергеева, Ю. С. Динамика роста ремонтных телок в зависимости от уровня минеральных веществ в рационах / Ю. С. Сергеева, Н. В. Абрамкова // Сетевой научный журнал ОрелГАУ. – 2015. – № 1 (4). – С. 66-67. – EDN UJHDTL.

104. Сизова, Е. А. Различия биологических эффектов разноразмерных наночастиц металлов-микроэлементов / Е. А. Сизова, С. А. Мирошников // Мясное скотоводство - приоритеты и перспективы развития : материалы международной научно-практической конф., Оренбург, 25–26 апреля 2018 года ; под общей редакцией Мирошникова С.А.. – Оренбург : Федеральное гос. бюджетное науч. учреждение «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук», 2018. – С. 155-164. – EDN XWMQAH.

105. Скальный, А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека : учебн. пособие для студентов медицинских и фармацевтических вузов /

А. В. Скальный. – Москва : Издательство «МИР», 2004. – 216 с. – ISBN 5-329-00942-1. – EDN XQPHZB.

106. Содиков, Н. О. Перспективы нанотехнологии в медицине / Н. О. Содиков, Ф. Н. Темиров, М. Н. Содиков // International Scientific and Practical Conference World science. – 2016. – Т. 1, № 2(6). – С. 87-91. – EDN VLIMGL.

107. Стальная, И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. - М. : Медицина, 1977. – С. 66-67.

108. Стальная, И. Д. Методы определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. - М. : Медицина, 1977. – С. 67–68.

109. Степанова, И. А. Показатели минерального и липидного обмена сельскохозяйственных животных при введении в рацион нанопорошков металлов : дис. канд. биол. наук : 03.03.01 / Степанова Ирина Анатольевна. – Рязань, 2018. – 158 с.

110. Таганович, А. Д. Патологическая биохимия : монография / А. Д. Таганович, Э. И. Олецкий, И. Л. Котович. – М. : Бином, 2013. – 448 с. – ISBN 978-5-95180-511-9.

111. Тарасов, М. Нанопрепараты для животноводства и птицеводства / М. Тарасов // Наноиндустрия. – 2012. – № 4 (34). – С. 54-57. – EDN OZASCZ.

112. Технология откорма бычков с использованием нанопорошка железа / М. Э. Кебеков, О. К. Гогаев, А. В. Дзеранова [и др.] // Известия Горского государственного аграрного университета. – 2018. – Т. 55, № 2. – С. 77-82. – EDN USPVUA.

113. Токсикологические характеристики наночастиц железа / О. А. Богословская, А. А. Рахметова, И. П. Ольховская, Н. Н. Глущенко // 16-я Международная Плесская научная конференция по нанодисперсным магнитным жидкостям : сборник научных трудов, Плес, 09–12 сентября 2014 года. – Плес: Ивановский государственный энергетический университет им. В.И. Ленина, 2014. – С. 307-311. – EDN YSYZPV.

114. Трошин, А. Н. Синтез железо-протеиновых комплексов как путь повышения эффективности и безопасности ферротерапии животных при железодефицитной анемии / А. Н. Трошин // Ветеринарная практика. – 2007. – № 1. – С. 24-27. – EDN KNPCOP.

115. Ушакова, Т. М. Уровень минеральной обеспеченности кормов – как фактор развития иммунодепрессивного состояния у крупного рогатого скота в системе «мать-потомство» / Т. М. Ушакова, Т. Н. Дерезина // Научное обеспечение животноводства Сибири : материалы IV Международной научно-практической конференции, Красноярск, 14–15 мая 2020 года. – Красноярск : Красноярский научно-исследовательский институт животноводства - обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», 2020. – С. 77-80. – EDN QKALKJ.

116. Физиолого-биогеохимические основы применения микроэлементов в аквакультуре / Д. В. Воробьев, Т. Д. Искра, В. Н. Кириллов, В. И. Воробьев. – Астрахань : Изд-во ООО «ЦНТЭП», 2008. – 343 с. – ISBN 978-5-89388-088-5. – EDN QKRTJD.

117. Фирсов, А. А. Фармакокинетические методы в биофармации: оценка биодоступности и пресистемная элиминация лекарственных средств / А. А. Фирсов, В. К. Пиотровский // Итоги науки и техники. Фармакология. Химиотерапевтические средства. – М. : ВИНТИ, 1984. – Т. 14 – С. 114-224.

118. Хисметов, И. И. Физиолого-биогеохимическая характеристика основных компонентов наземных экосистем Астраханской области / И. И. Хисметов, Д. В. Воробьев // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2-16. – С. 3539-3543. – EDN TTNDVT.

119. Чекман, И. Нанотехнологии и наноэтика: инновационные приоритеты / И. Чекман, Я. Яскевич // Наука и инновации. – 2012. – № 12 (118). – С. 60-66. – EDN UDOYDZ.

120. Чернавина, И. А. Физиология и биохимия микроэлементов : учебн. пособие для студентов биологических специальностей университетов. — М. : Высшая школа, 1970. - 310 с. – ISBN 2-10-2-115-70-0.
121. Шабатина, Т. И. Нанохимия и наноматериалы : учеб. пособие / Т. И. Шабатина, А. М. Голубев. — Москва : МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2014. — 63 с. — ISBN 978-5-7038-3965-2. – EDN ZCKVJH.
122. Яушева, Е. В. Использование наночастиц металлов-микроэлементов в животноводстве: перспективы и угрозы (обзор) / Е. В. Яушева // Вестник мясного скотоводства. – 2013. – № 3 (81). – С. 7-11. – EDN RBLXAH.
123. A survey of current feeding regimens for vitamins and trace minerals in the US swine industry / J. R. Flohr, J. M. DeRouchey, J. C. Woodworth [et al.] // J. Swine Health Prod. – 2016. - № 24. pp. 290–303. DOI:10.4148/2378-5977.1127.
124. Activities of AST, ALT and GGT in clinically healthy dairy cows during lactation and in the dry period / Z. Stojević, J. Piršljin, S. Milinković-Tur [et al.] // Veterinarski Arhiv. – 2005. - № 75. – pp. 67-73.
125. Al-Ghamdi, S. M. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview / S. M. Al-Ghamdi, E.C. Cameron, R.A. Sutton // Am. J. Kidney Dis. – 1994. – № 24. - pp. 737-754. DOI: 10.1016/s0272-6386(12)80667-6.
126. Anderson, B. H. The effect of dexamethasone on some immunological parameters in cattle / B. H. Anderson, D. L. Watson, I. G. Colditz // Veterinary Research Communication. – 1999. - № 23. – pp. 399-413. DOI: 10.1023/a:1006365324335.
127. Arthington, J. D. Effect of injectable trace minerals on the humoral immune response to multivalent vaccine administration in beef calves / J. D. Arthington, L. J. Havenga, // J. Anim. Sci. – 2012. - № 90 (6): pp. 1966-1971. DOI: 10.2527 / jas.2011-4024.
128. Binkova, B. The importance of studying lipid peroxidation in testing new drugs / B. Binkova, R. J. Sram // Cesk Farm. – 1990. № 39 (9). – pp. 415-417. PMID: 2095985.

129. Blood hemoglobin, plasma iron, and tissue iron in dams in late gestation, at calving, and in veal calves at delivery and later / G. A. Miltenburg, T. Wensing, J. P. Van Vliet [et al.] // *J. Dairy Sci.* – 1991, №74, pp. 3086–3094. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(91)78494-4.
130. Broom, L. J. Recent Advances in Understanding the Influence of Zinc, Copper, and Manganese on the Gastrointestinal Environment of Pigs and Poultry / L. J. Broom, A. Monteiro, A. Piñon // *Animals.* – 2021. - № 11. - P. 1276. DOI:10.3390/ani11051276.
131. Chen, J. J. Translational control by heme-regulated eIF2alpha kinase during erythropoiesis / J. J. Chen // *Curr Opin Hematol.* – 2014. - № 21 (3). – pp. 172–178. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000030.
132. De Domenico, I. Regulation of iron acquisition and storage: Consequences for iron-linked disorders / I. De Domenico, D. McVey Ward, J. Kaplan // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2008. - № 9. - pp. 72–81. DOI: 10.1038 /nrm2295.
133. Deisseroth, A. Catalase: physical and chemical properties, mechanism of catalysis, and physiological role / A. Deisseroth, A. L. Dounce // *Physiological Reviews.* – 1970. - № 50 (3). - pp. 319–375. DOI: 10.1152/physrev.1970.50.3.319.
134. Dependence of hematological parameters in Simmental breed cattle on physiological conditions / E. Brucka-Jastrzębska, D. Kawczuga, M. Brzezińska [et al.] // *Medycyna Weterynaryjna.* – 2007. - № 63. – pp. 1583-1586.
135. Desai, S. N. Lipid Peroxidation / S. N. Desai, F. F. Farris, S. D. Ray // *Encyclopedia of Toxicology.* Academic Press. – 2014. - № 3. - pp. 89-93. DOI: 10.1016/b978-0-12-386454-3.00327-4.
136. Distribution and oxidation of malondialdehyde in mice / L. J. Marnett, J. Buck, M. A. Tuttle [et al.] // *Prostaglandins.* – 1985. - № 30 (2). - pp. 241–254. DOI: 10.1016/0090-6980(85)90188-1.
137. Duck, K. A. Iron uptake and transport across physiological barriers / K. A. Duck, J. R. Connor // *J. Biometals.* – 2016. – № 29. – pp. 573–591. DOI: 10.1007 /s10534-016-9952-2.

138. Effects of over-load iron on nutrient digestibility, haemato-biochemistry, rumen fermentation and bacterial communities in sheep. / Y. Wang, M. Jiang, Z. Zhang, H. Sun // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* – 2020. - № 104, pp. 32–43. DOI:10.1111/jpn.13225.

139. Effects of parenteral supply of iron and copper on hematology, weight gain, and health in neonatal dairy calves / M. Heidarpour Bami, M. Mohri, H. A. Seifi, A. A. Alavi Tabatabaee // *Vet. Res. Com.* – 2008. - № 32. - pp. 553–561. DOI: 10.1007/s11259-008-9058-6.

140. Eisa, A. M. A. Effect of ferrous sulphate on haematological, biochemical and immunological parameters of neonatal calves / A. M. A. Eisa, L. S. Elgebaly // *Veterinaria Italiana.* – 2010. - № 46 (3). - pp. 329-335. PMID: 20857382.

141. EPR investigation of compound I in *Proteus mirabilis* and bovine liver catalases: formation of porphyrin and tyrosyl radical intermediates / A. Ivancich, H. M. Jouve, B. Sartor, J. Gaillard // *Biochemistry.* – 1997. - № 36 (31). - pp. 9356–9364. DOI: 10.1021/bi970886s.

142. Esterbauer, H. Chemistry and Biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes / H. Esterbauer, R. J. Schaur, H. Zollner // *Free Radical Biology and Medicine.* – 1991. - № 11(1). - pp. 81–128. DOI: 10.1016/0891-5849(91)90192-6.

143. Esterbauer, H. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal / H. Esterbauer, K. Cheeseman // *Published in Methods in Enzymology.* – 1990. – Vol. 186. - pp. 407–421. DOI: 10.1016/0076-6879(90)86134-H.

144. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / M. Valko, D. Leibfritz, C. Cronin [et al.] // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* – 2007. - № 39. pp. 44-84. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.

145. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health / V. Lobo, L. Patil, A. Pathak, N. Chandra // *Review article. Pharmacognosy Review.* - 2010. - № 8 (4). – pp. 118-126. DOI: 10.4103/0973-7847.70902.

146. Goff, J. P. Invited review: Mineral absorption mechanisms, mineral interactions that affect acid-base and antioxidant status, and diet considerations to improve mineral status / J. P. Goff // *J. Dairy Sci.* – 2018. № 101. - pp. 2763–2813. DOI: 10.3168/jds.2017-13112.

147. Gozzelino, R. Iron Homeostasis in Health and Disease / R. Gozzelino, P. Arosio // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. - № 17. – P. 130. DOI: 10.3390/ijms17010130.

148. Hashmi, N. S. Interrelationship between iron deficiency and lead intoxication. Part 1 / N. S. Hashmi, D. N. Kachru, S. K. Tandon // *Biological Trace Element Research.* – 1989. – Vol. 22. – № 3. – pp. 287–297. DOI: 10.1007/BF02916617.

149. Heme-regulated eIF2alpha kinase (HRI) is required for translational regulation and survival of erythroid precursors in iron deficiency / A. P. Han, C. Yu, L. Lu [et al.] // *Embo.* – 2001. - № 20 (23). – pp. 6909–6918. DOI: 10.1093/emboj/20.23.6909.

150. Heme-regulated eIF2alpha kinase activated Atf4 signaling pathway in oxidative stress and erythropoiesis / R. N. Suragani, R. S. Zachariah, J. G. Velazquez [et al.] // *Blood.* – 2012. - № 119 (22). – pp. 5276–5284. DOI: 10.1182/blood-2011-10-388132.

151. Henry, P. R. Magnesium Bioavailability / P. R. Henry, S. A. Benz // *Bioavailability Nutrients for Animals.* – 1995. - pp. 201-228.

152. Importance of micro minerals in reproductive performance of livestock / S. Kumar, A. K. Pandey, W. Ahmed [et al.] // *Vet World.* – 2011. - № 4 (5). - pp. 230-233. DOI: 10.5455/vetworld.2011.230-233.

153. In vivo oxidative metabolism of a major peroxidation-derived DNA adduct, M1dG / M. B. Otteneder, C. G. Knutson, J. S. Daniels [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2006. - № 103 (17). - pp. 6665–6669. DOI: 10.1073/pnas.0602017103.

154. López-Alonso, M. Implications of excessive livestock mineral supplementation on environmental pollution and human health / M. López-Alonso, M.

Miranda // In Trace Elements: Environmental Sources, Geochemistry and Human Health, Nova Science: New York, NY, USA. - 2012. - pp. 40–53.

155. López-Alonso, M. Trace minerals and livestock: Not too much not too little / M. López-Alonso // Int. Sch. Res. Not. Vet. Sci. – 2012. – pp. 704-825. DOI: 10.5402/2012/704825.

156. Mackenzie, B. Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine / B. Mackenzie, M. D. Garrick // J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2005. - № 289. - pp. 981–986. DOI: 10.1152/ajpgi.00363.2005.

157. Magnesium homeostasis in cattle: absorption and excretion / H. Martens, S. Leonhard-Marek, M. Röntgen, F. Stumpff // Nutr Res Rev. – 2018. - № 31 (1). - pp. 114-130. DOI: 10.1017/S0954422417000257.

158. Matsui, T. Significance of Magnesium in Animals / T. Matsui // New Perspectives in Magnesium Research ; eds. : Y. Nishizawa, H. Morii, J. Durlach Springer. – London, 2007. - pp. 381–391.

159. Mejia Haro, I. Effects of inclusion of different levels of iron in lamb diets on apparent absorption and retention of phosphorus / Haro I. Mejia, R. D. Brink, Haro J. Mejia // J. Anim. Vet. Adv. – 2009. № 8, pp. 19–22.

160. Mohri, M. Effects of parenteral supply of iron on RBC parameters, performance, and health in neonatal dairy calves / M. Mohri, S. Poorsina, R. Sedaghat // Biol Trace Elem Res. – 2010. - № 136 (1). - pp. 33-39. DOI: 10.1007/s12011-009-8514-7.

161. Sangkhae, V. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin / V. Sangkhae, E. Nemeth // Adv. Nutr. – 2017. - № 8. - pp. 126–136. DOI: 10.3945/an.116.013961.

162. Scamell, J. M. Healthy land for healthy cattle / J. M. Scamell // Cattle Practice. – 2006. № 14. – pp. 143-152.

163. Siu, G. M. Metabolism of malonaldehyde in vivo and in vitro / G. M. Siu, H. H. Draper // Lipids. – 1982. № 17 (5). - pp. 349–355. DOI: 10.1007/BF02535193.

164. Suttle, N. F. Mineral Nutrition of Livestock / N. F. Suttle. - Egham, Surrey, UK : CABI Publishing, 2010. - 4th ed. – P. 587. ISBN: 978-1-84593-472-9.

165. Terpilowska, S. The role of selected microelements: selenium, zinc, chromium and iron in immune system / S. Terpilowska, A. K. Siwicki // *Centr. Eur. J. Immunol.* – 2011. – № 36 (4). - pp. 303-307.
166. The influence of the biogeochemical situation of terrestrial ecosystems of astrakhan region on the microelement status of acclimatized Saanen white German improved goats / P. A. Polkovnichenko, V. I. Vorobiyov, A. P. Polkovnichenko, D. V. Vorobiyov // *Vet Doc.* – 2019. – No. 6. – pp. 52–57.
167. The roles of iron in health and disease / P. T. Lieu, M. Heiskala, P. A. Peterson, Y. Yang // *Mol. Aspects Med.* - 2001. № 22. - pp. 1–87. DOI: 10.1016/s0098-2997(00)00006-6.
168. Thompson, L. J. Toxic Effects of Trace Element Excess / L. J. Thompson, J. O. Hall, G. L. Meerdink // *Vet. Clin. N. Am. Food Anim. Pract.* – 1991. - № 7. – pp. 277–306. DOI: 10.1016 /s0749-0720(15)30818-5.
169. Turgut, K. Veterinary Clinic Laboratory Diagnosis / K. Turgut // Konya : Bahcivanlar press. – 2000. - 2nd edn. - pp. 185-189.
170. Udipi, S. Iron, oxidative stress and health / S. Udipi, P. Ghugre, C. Gokhale // *Mol. Mech. Biol. Eff.* – 2012. - № 25. - pp. 73–109.
171. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles acutely promote thrombosis and cardiac oxidative stress and DNA damage in mice / A. Nemmar, S. Beegam, P. Yuvaraju [et al.] // *Part. Fibre Toxicol.* – 2016. – Apr 30, № 13 (1). – P. 22. DOI: 10.1186 /s12989-016-0132- x.
172. Von Ossowski, I. Molecular evolutionary analysis based on the amino acid sequence of catalase / I. Von Ossowski, G. Hausner, P. C. Loewen // *Journal of Molecular Evolution.* – 1993. - № 37 (1). - pp. 71–76. DOI: 10.1007/BF00170464.
173. Wessling-Resnick, M. Iron: Basic nutritional aspects. In *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals* // Academic Press: Cambridge, MA, USA. – 2017. – pp. 161–173. DOI: 10.1016 /b978-0-12-802168-2.00014-2.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО Вавиловский
университет

/  / Макаров С.А.
«31» августа 2023 г.



АКТ

**о внедрении результатов научно-исследовательской работы по теме
диссертации в учебный процесс**

Результаты научно-исследовательской работы по теме диссертации Михайловой Ирины Сергеевны выполненной на базе кафедры «Агротехнология и ветеринарная медицина» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный университет имени В. Н. Татищева» внедрены в учебный процесс и используются при чтении лекций и проведении лабораторных занятий по курсам «Патологическая физиология» и «Патологическая анатомия животных» (специальность 36.05.01 – Ветеринария) в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н. И. Вавилова». Протокол заседания кафедры «Морфология, патология животных и биология» №1 от 31.08.2023 г.

Декан ФВМПИБ

 / Моргунова Н.Л./

«31» августа 2023г.

Заведующий кафедрой

 /Пудовкин Н.А./

«31» августа 2023г.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

УТВЕРЖДАЮ

Проректор
ФГБОУ ВО «Астраханский
государственный университет им.
В.Н. Татищева»



Титов А.В.
« 4 » сентября 2023 г.

АКТ

**о внедрении результатов научно-исследовательской работы по теме
диссертации в учебный процесс**

Результаты научно-исследовательской работы по теме диссертационной работы Михайловой Ирины Сергеевны выполненной на базе кафедры «Агротехнологий и ветеринарной медицины» ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева» внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева».

Полученные результаты используются при чтении лекций и проведении лабораторных занятий по курсам «Внутренние незаразные болезни», «Ветеринарная фармакология. Токсикология», «Эндемические заболевания сельскохозяйственных животных», «Физиология и этология животных» и «Гематология домашних, продуктивных животных и птиц» (специальность 36.05.01 – Ветеринария).

Декан
Агро-биологического
факультета

 / Касимова С.К./

« 4 » сентября 2023г.

И. о заведующего кафедрой
агротехнологий и ветеринарной
медицины

 /Дубин .Р.И./

« 4 » сентября 2023г.

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

ПРИВОЛЖСКАЯ РАЙОННАЯ
ВЕТЕРИНАРНАЯ СТАНЦИЯ

416450, Астраханская область,
Приволжский район, с. Началово,
ул. Набережная, 74
тел./факс: 8 (8512) 40-67-52, тел: 40-64-42
E-mail: guao_prvs@mail.ru

Исх. № 08-01-02/4366 " 24 " 08 2023 г.
На № _____ от " _____ " _____ 20__ г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Выдан ассистенту кафедры «Агротехнологий и ветеринарной медицины» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева» Михайловой Ирине Сергеевне в том, что результаты её научных исследований по клинико-терапевтической оценке эффективности инъекционных форм нанопрепаратов железа и магния внедрены в практическую деятельность Государственного бюджетного учреждения Астраханской области «Приволжская районная ветеринарная станция», и используются при проведении лечебно-профилактических мероприятий при гипомикроэлементозах телят.

Руководитель ГБУ АО «Приволжская
районная ветеринарная станция»

Исполнитель
8 (8512) 40-67-52



И.Х. Хисметов

СЛУЖБА ВЕТЕРИНАРИИ
АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ
«ЕНОТАЕВСКАЯ РАЙОННАЯ
ВЕТЕРИНАРНАЯ СТАНЦИЯ»

Ленина ул., д. 16, Астраханская область, 416200

Тел. (885143) 92-0-72, факс: (885143) 92-9-69

E-mail: enotaewskaia@yandex.ru

От 28.08.23 № 29-01-12/233

На № _____ от _____

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Выдан ассистенту кафедры «Агротехнологий и ветеринарной медицины» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева» Михайловой Ирине Сергеевне в том, что результаты ее научных исследований по клинико-терапевтической оценке эффективности инъекционных форм наносоединений железа и магния внедрены в практическую деятельность Государственного бюджетного учреждения Астраханской области «Енотаевская районная ветеринарная станция», и используется при проведении лечебно-профилактических мероприятий при гипомикроэлементозах телят.

Начальник



С.С. Бигалиев

