

Зайцев Владимир Владимирович

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СОЕДИНЕНИЙ НА
ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ КОБАЛЬТА И МЕДИ
И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ГИПОМИКРОЭЛЕМЕНТОЗАХ**

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

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук**

Саратов 2022

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

Научный руководитель

Пудовкин Николай Александрович

доктор биологических наук, доцент

Официальные оппоненты

Киреев Иван Валентинович,

доктор биологических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», профессор кафедры «Терапия и фармакология», г. Ставрополь

Ларина Юлия Вадимовна,

доктор ветеринарных наук, доцент ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», доцент кафедры «Физиология и патологическая физиология», г. Казань

Ведущая организация

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина»

Защита диссертации состоится «__» _____ 2023 г. в __ часов на заседании диссертационного совета 35.2.035.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова» по адресу: 410005, г. Саратов, ул. Соколова, 335, УК № 3, диссертационный зал. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО Вавиловский университет и на сайте www.vavilovsar.ru

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

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

А. В. Егунова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследований. Астраханский регион, согласно исследованию многих авторов, является дефицитным по обеспеченности почв, растительности и кормовой базы жизненно важными микроэлементами (Ковальский В.В., 1974, 1981; Самохин В.Т., 1997, 2008; Ермаков В.В., 2008; Ярован Н.Я., 2008; Родионова Т.Н. и соавт., 2010; Воробьев Д.В., 2013). Вследствие этого возникает риск развития эндемических заболеваний животных, которые в свою очередь наносят огромный экономический ущерб сельскому хозяйству (Самохин В.Т., 1997, 2008; Смирнов М.М. и соавт., 1998; Родионова Т.Н., 2004, 2010; Воробьев Д.В., 2013; Сафонов В.А., 2015, 2016).

Применение наноразмерных частиц минеральных элементов является перспективной и актуальной задачей в ветеринарной медицине. Наночастицы чрезвычайно привлекательны для ветеринарной медицины, в основном из-за их высокого отношения поверхности к объему, способности взаимодействовать с молекулярными или клеточными процессами и возможности влиять на их функции. Множество физиологических процессов происходит в наномасштабах. В связи с этим еще одной важной особенностью наноструктурных материалов является их размер, сравнимый с клеточными органеллами организма (И.В. Бабушкина и др. 2010, М.В. Глухова и др. 2015, Н.Н. Глущенко и др. 2006, Б.О. Кабешев и др. 2009).

Формирование стабильных взаимодействий с лигандами, вариабельность размеров и формы, высокая переносящая способность и удобство связывания как гидрофильных, так и гидрофобных веществ делают наночастицы выгодными платформами для таргет-специфичной и контролируемой доставки микро- и макромолекул в терапии заболеваний. (И.П. Арсентьева, 2008, А.П. Герасимов и др. 2015, И.П. Кондрахин, 2003).

Актуальным является изучение влияния ультрадисперсных порошков металлов на организм сельскохозяйственных животных, обмен веществ, стимуляцию роста и разработка технологий их применения.

В ветеринарной практике используется много препаратов для восполнения дефицита различных минеральных элементов. Однако данные исследования ограничены и требуют дополнений, касающихся новых потенциальных положительных свойств наноструктур.

Степень разработанности темы. Известные российские ученые занимались изучением миграции микроэлементов в системе «почва – растение – животное» (Воробьев В.И., 2002–2020; Самохин В.Т., 1997, 2008; Кутепов А.Ю., 2003; Родионова Т.Н., 2004, Киреев И.В., 2018-2020; Ларина Ю.В., 2017-2021).

На сегодняшний день имеются единичные упоминания об использовании минеральных наноструктурных соединений в ветеринарной медицине (Е.Н. Гончар и др. 2013, М.В. Глухова и др. 2015, А. Perry et al. 2016, С.А. Боляхина и др. 2017).

Однако никогда не проводилось комплексное лечебно-профилактическое исследование влияния нанопрепаратов металлов на живые организмы, (биогеохимические условия Астраханской области), а также изучение микроэлементного статуса и метаболизма крупного рогатого скота черно-пестрой породы. Кроме того, не устанавливалась фармако-токсикологическая характеристика влияния данных соединений на гематологические показатели, уровень свободнорадикального окисления, активность антиоксидантной и ферментативной системы лабораторных животных.

Цель и задачи исследования. Цель работы – разработка минеральных соединений на основе наночастиц меди и кобальта, изучение их фармако-токсикологических свойств и их эффективность при гипомикроэлементозах крупного рогатого скота в биогеохимических условиях Астраханской области.

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

1. Изучить распределение меди и кобальта в системе «почва – растение – животное» в биогеохимических условиях Астраханской области.

2. Определить острую, хроническую токсичность инъекционных форм нанопорошков металлов на основе меди и кобальта при подкожном и внутрижелудочном введении лабораторным животным.

3. Дать фармакокинетическую характеристику инъекционных форм нанопорошков металлов на основе меди и кобальта при различных дозах и способах введения лабораторным животным и крупному рогатому скоту.

4. Дать оценку влияния инъекционных форм нанопорошков металлов на основе меди и кобальта на морфологические и биохимические показатели периферической крови животных.

5. Изучить реакцию свободнорадикальных процессов организма на введение инъекционных форм нанопорошков металлов на основе меди и кобальта.

6. Установить фармакологическое действие инъекционных форм нанопорошков металлов на основе меди и кобальта в организме крупного рогатого скота.

Научная новизна. Впервые в ветеринарной практике создано новое соединение на основе наночастиц меди и кобальта. Обоснована возможность его применения животным. Дана токсикологическая характеристика инъекционных форм нанопорошков металлов на основе меди и кобальта. Изучена фармакокинетика и фармакодинамика данных соединений в организме животных. Дополнены сведения о влиянии нанопрепаратов на окислительно-восстановительные процессы в организме животных и систему крови.

Объект исследований – компоненты экосистем Астраханской области, лабораторные животные и крупный рогатый скот.

Предмет исследования - инъекционные формы нанопорошков металлов на основе меди и кобальта.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы состоит в том, что изучены некоторые особенности действия инъекционных форм нанопорошков металлов на основе меди и кобальта на организм крупного рогатого скота черно-пестрой породы. Определено влияние данных препаратов на функциональные способности систем организма – кровеносную, нервно-трофическую, антиоксидантную.

Практическая значимость работы заключается в том, что результаты наших исследований обосновывают применение данных соединений для лечения и профилактики гипомикроэлементозов у различных видов животных.

Результаты исследований внедрены в производство крестьянско-фермерского хозяйства Ахмедовой Х.М., государственного бюджетного учреждения Астраханской области «Приволжская районная ветеринарная станция».

Полученные данные включены в учебный процесс в ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет им. 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. Экспериментальные работы проводили на беспородных белых крысах при подкожном и внутрижелудочном введении, а также на морских свинках с целью определения фармакологических и токсикологических характеристик соединений в разных дозировках. Производственный опыт проведен на крупном рогатом скоте черно-пестрой породы (внутримышечное введение) в личном подсобном хозяйстве «ТЛЕК» Приволжского района Астраханской области.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. По токсикологическим свойствам соединения на основе наночастиц меди и кобальта относится к малоопасным веществам (ГОСТ 12.1.007.76) и не вызывают раздражающего и аллергического действия.

2. Результаты фармакокинетики соединений на основе наночастиц меди и кобальта позволяют рекомендовать их для профилактики и лечения гипомикроэлементозов животных.

3. Соединения на основе наночастиц меди и кобальта оказывают положительное влияние на лечение и профилактику заболеваний, связанных с недостатком этих микроэлементов в организме животных.

Апробация результатов исследования. Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на Национальной научно-практической конференции с международным участием в рамках Международного научного форума «Каспий 2021: пути устойчивого развития» (г. Астрахань, 2021); Международной конференции «Мультикультурные ценности и проблемы развития туризма в Прикаспийских странах» (г. Баку, 2022); Международной научно-практической конференции «Современные достижения в решении актуальных проблем агропромышленного комплекса» (г. Минск, 2022); Конференции «Современные проблемы ветеринарной медицины и патологии животных» (г. Саратов, 2022).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 – в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ. Общий объем публикаций – 1,87 печ. л., из которых 0,61 печ. л. принадлежит лично соискателю.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 155 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, собственных исследований и заключения. Список литературы включает в себя 203 источника, из них 51 – иностранных. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 35 рисунками.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

Исследования по диссертации выполняли с 2020 по 2022 г. в лаборатории кафедры ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева», а также на базе 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.

Образцы экосистемы (почвы, растений, воды и кормов) были собраны на пастбищах Астраханской области. Средние пробы почвы, воды, растений, кормов и различных органов были взяты для микроэлементного анализа в соответствии с

общепринятыми методиками. Содержание микроэлементов в отобранных образцах определяли методом атомной абсорбционной спектrophотометрии на спектрофотометре СНИТАНИ 180-50 (Япония).

Объектом нашего исследования служили инъекционные формы нанопорошков меди и кобальта. Соединения на основе наночастиц меди и кобальта были разработаны на кафедре ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева».

Для приготовления инъекционной формы лекарственного соединения ультрадисперсные порошки металлов в плоскодонной колбе смешивались с органическим растворителем (пропиленгликолем) с добавлением ПАВ – Tween80, в последующем раствор доводили дистиллированной водой до метки 100 мл.

Количество микроэлементов в 1 мл раствора: кобальт – 0,5 мг, медь – 1,0 мг. Во избежание появления агломератов наночастиц, после смешивания всех компонентов инъекционной формы, колбу с раствором помещали в ультразвуковую ванну на 20–30 мин.

Экспериментальные работы проводили на беспородных белых крысах и морских свинках с целью определения фармакологических и токсикологических характеристик препаратов в разных дозировках.

Производственный опыт проведен на крупном рогатом скоте черно-пестрой породы в личном подсобном хозяйстве «ТЛЕК» Приволжского района Астраханской области.

Для проведения серии опытов были сформированы 2 группы коров черно-пестрой породы, по 10 голов в каждой. Изучаемые соединения вводили в дозах 2 и 3 мг/кг массы тела, однократно внутримышечно. Кровь брали на 5-е и 10-е сутки. Объем вводимого соединения составлял до 10 мл.

План эксперимента представлен ниже на схеме 1.

Токсикологическую характеристику инъекционных форм нанопорошков на основе меди и кобальта исследовали по показателям острой и хронической токсичности, по результатам кожно-резорбтивной пробы и аллергической реакции для лабораторных животных.

Острую токсичность определяли по методу Кербера. Клинический статус лабораторных животных при острой токсичности при подкожном и внутрижелудочном введениях данных препаратов оценивали путем визуального контроля клинических проявлений интоксикации.

При изучении хронической токсичности изучаемое соединение лабораторным животным вводили ежедневно, 1 раз в день в течение 14 суток в дозе 3 мг/кг подкожно и внутрижелудочно. Хроническую токсичность нанопрепаратов меди и кобальта исследовали путем регистрации отклонений в поведении белых крыс от нормы, а также по средствам кожно-резорбтивной пробы на введения минерального комплекса препаратов и оценки показателей аппликационных кожных тестов по Паттерсону. Поведение белых крыс после введения им изучаемых препаратов мы исследовали по средствам проведения теста «Открытое поле» и «Возвышенный крестообразный лабиринт».

Диеновые конъюгаты исследовали с помощью спектрофотометра при уровне поглощения ультрафиолета в диапазоне длины волны 232–234 нм (Л.А. Романова, Д.В. Стальная, 1977). Содержание МДА определяли тиобарбитуровым методом в сыворотке крови и гомогенате тканей внутренних органов (А.И. Коробейникова, 1989). Активность

каталазы исследовали с помощью спектрофотометрического способа при нагревании в водяной бане (М.А. Королюк, 1988).

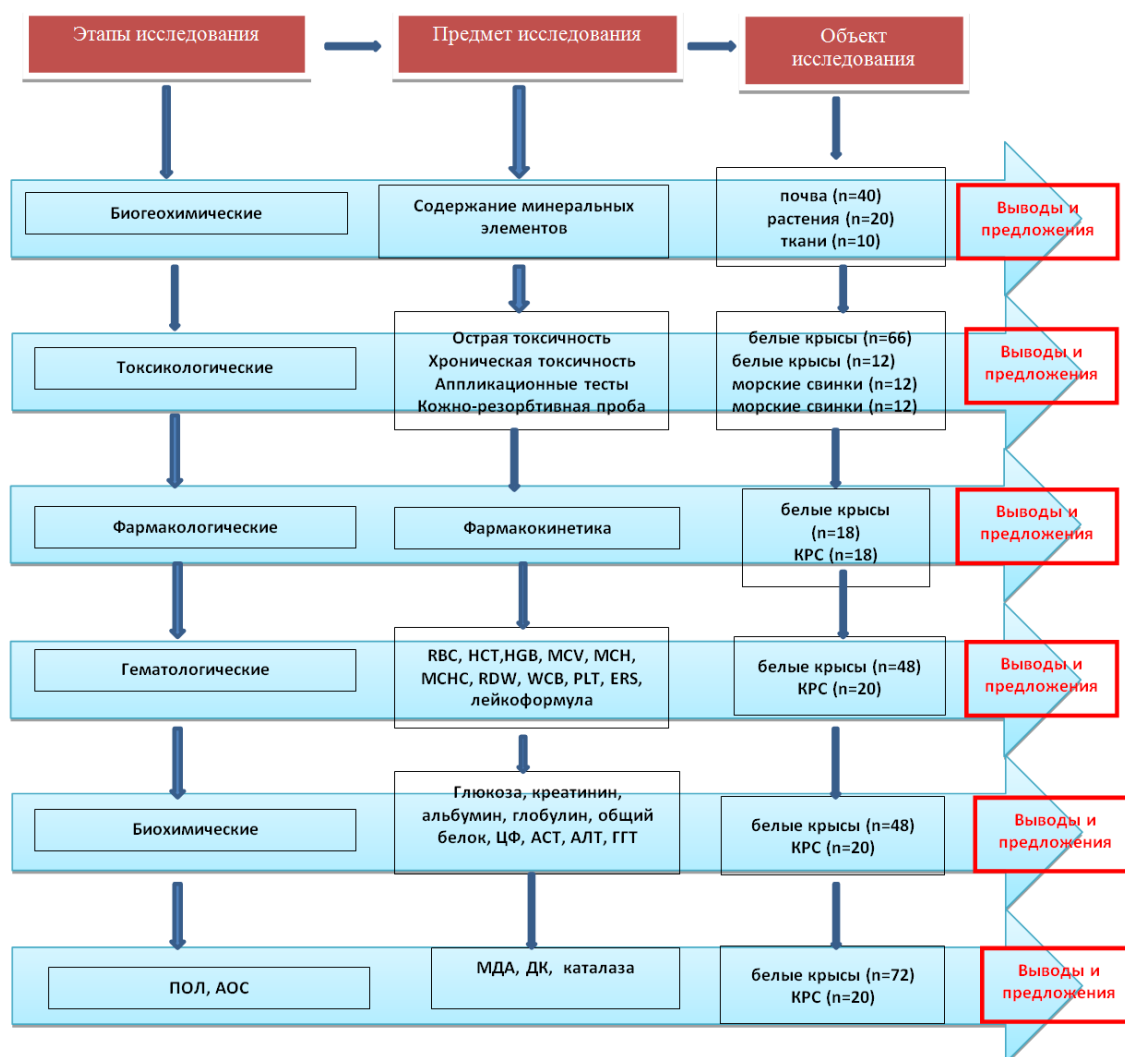


Рисунок 1 – Схема опыта

Определение гематологических показателей проводили на Mindray BC-2800 Vet (Китай), биохимических – на MNCHIP Pointcare V3 (Китай).

Цифровой материал подвергали статистической обработке с вычислением критерия Стьюдента на персональном компьютере с использованием стандартной программы вариационной статистики Microsoft Excel. Для оценки значимости различий использовали коэффициент Стьюдента, при критическом уровне значимости 0,05.

Экономическую эффективность применения инъекционных форм наносоединений меди и кобальта в экспериментах определяли по И.Н. Никитину с соавторами (с учетом действующих цен).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Биогенная миграция микроэлементов в условиях Астраханской области

Установлено, что содержание минеральных элементов в объектах окружающей среды колеблется. Среднее содержание кобальта в почве и растениях составило $7,78 \pm 0,12$ и $3,13 \pm 0,65$ мг/кг соответственно. Распространение кобальта в природе незначительно, однако роль его велика

Содержание меди в почвах и растениях Астраханской области варьируется в диапазоне дефицитных значений. Среднее количество данного микроэлемента в отобранных пробах почвы и растений составило $13,8 \pm 0,28$ и $5,72 \pm 0,68$ мг/кг, что является ниже физиологической нормы.

По содержанию кобальта, все изучаемые ткани можно расположить в следующей последовательности (по возрастанию): мышцы > легкие > стенка тонкого кишечника > кровь > почки > стенка сычуга > селезенка > печень. Концентрация меди в органах и тканях крупного рогатого скота черно-пестрой породы, содержащегося в биогеохимических условиях Астраханского региона, также понижена.

Таким образом, результаты исследования указывают на низкий уровень некоторых микроэлементов в экосистеме Астраханской области.

Токсикологическая характеристика нанопорошков металлов

Токсикологические исследования проводили на беспородных белых крысах массой 180–200 г.

Исследуемое соединение меди вводили в дозах 5 мг/кг (2-я группа животных), 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). Введение более высоких доз не представлялось возможным из-за достижения максимально вводимого объема соединения.

Исследуемое соединение кобальта вводили в дозах 5 мг/кг (2-я группа животных), 10 мг/кг (3-я группа), 25 мг/кг (4-я группа), 45 мг/кг (5-я группа) и 50 мг/кг (6-я группа). Введение более высоких доз не представлялось возможным из-за достижения максимально вводимого объема соединения.

Животным контрольной группы (1-я группа) вводили соответствующее количество растворителя (пропиленгликоль). Объем вводимого соединения не превышал 5 мл.

Нами было установлено, что введение минерального комплекса меди в инъекционной форме в дозе от 5 до 50 мг/кг не вызывало гибели животных. В интервале вводимых доз 20–40 мг/кг наблюдались клинические признаки интоксикации, которые проходили самостоятельно в течение 2–3 ч.

После введения изучаемого соединения в дозах 5 и 10 мг/кг у белых крыс клинические проявления интоксикации отсутствовали. При увеличении доз до 20–50 мг/кг массы тела наблюдались беспокойство, затрудненное дыхание, тремор. Однако, по итогам проведенного эксперимента, нами не была установлена летальная доза соединения. Введение раствора в максимально допустимом объеме не приводило к гибели животных.

Анализируя результаты исследований, полученные после введения минерального комплекса кобальта в инъекционной форме, было установлено, что при введении изучаемого соединения в дозе 5 мг/кг ответные реакции организма отсутствуют. При увеличении дозировки от 25 до 50 мг/кг массы тела наблюдались беспокойство, возбуждение, снижение реакции на внешние раздражители.

Поведенческие реакции белых крыс мы изучали методом «Открытое поле». Нами было отмечено, что латентный период первого перемещения испытуемых крыс был недолгим – в среднем $5,0 \pm 0,33$ секунд. После воздействия инъекционных форм наносоединений на основе хелатных соединений меди и кобальта в дозах 50 мг/кг изучаемый показатель повысился на 69,2 и 80% соответственно относительно контроля. Увеличение периода первого перемещения животных говорит о торможении ответных реакций белых крыс после воздействия изучаемых соединений.

Установлено снижение числа пересеченных периферических и центральных квадратов после введения инъекционных форм наносоединений на основе меди и кобальта примерно в 2 раза. После введения инъекционных форм наносоединений меди и кобальта искомые показатели понизились на 86% и 31% (число периферических стоек) и в 1,4 раза и 42,6 % (число центральных стоек). Также возросло количество груминга животных в 2–2,5 раза относительно контроля.

При изучении хронической токсичности соединений в течение 14 суток не наблюдались негативные изменения в поведении животных. В ходе серии наших исследований отмечались согласованные, скоординированные движения, отсутствие параличей. Слизистые оболочки были розового цвета без патологических изменений. На протяжении всего периода исследований животные реагировали на внешние (звуковые) раздражители. Снижение или отсутствие аппетита наблюдалось спустя час после введения соединения и продолжалось в течение 6 суток, затем вернулось в норму.

Кожно-резорбтивное действие минеральных соединений на основе меди и кобальта оценивали по реакции кожи морских свинок при накожном применении по Шкале оценки аппликационных кожных тестов по Паттерсону. Установлено, что после нанесения на кожу животных изучаемых соединений в дозах 5 и 50 мг негативных изменений не выявлено на протяжении 14 суток.

При постановке конъюнктивной пробы у морских свинок наблюдалось слезотечение и гиперемия слизистых оболочек века, которое проходило в течение суток.

Результаты исследований и наблюдений за подопытными животными в течение 14 дней позволяют нам отнести разработанную инъекционную форму минерального соединения на основе нанопорошка меди и форму минерального соединения на основе нанопорошка кобальта к IV классу опасности и к группе малотоксичных веществ в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76.

Фармакокинетическая характеристика нанопорошков меди и кобальта для животных

Изучаемое соединение вводили подкожно белым крысам в дозах 2 и 3 мг/кг массы тела. В группы животных подбирали по принципу аналогов, по 9 голов на одну дозу.

Также было проведено изучение фармакокинетических характеристик инъекционных форм нанопорошков меди и кобальта для крупного рогатого скота. Изучаемое соединение вводили внутримышечно в дозах 2 и 3 мг/кг массы тела, однократно. Объем вводимого соединения составлял до 10 мл.

Установлено, что концентрация меди в организме белых крыс после введения соединения на основе меди повышается с 1-го часа. Максимальная концентрация меди при введении в дозах 2 и 3 мг/кг массы тела установлена на 3–5-е сутки, от $15,0 \pm 0,31^*$ мкг/г до $16,7 \pm 0,51^*$ мкг/г и от $17,9 \pm 0,21^*$ до $16,9 \pm 0,61^*$ мкг/г (при $p \leq 0,05$) соответственно, относительно первоначального уровня $10,3 \pm 0,42$ мкг/г. Далее происходило снижение до $15,4 \pm 0,58$ мкг/г (доза 2 мг/кг) и $16,0 \pm 0,20$ мкг/г (доза 3 мг/кг).

Исходная концентрация меди в организме крупного рогатого скота колебалась в интервале от $23,8 \pm 0,33$ до $25,7 \pm 0,16$ мкг/г. После внутримышечного введения минерального комплекса на основе меди максимальная концентрация меди в сыворотке крови установлена на 2–3-е сутки. Так, при введении изучаемого соединения в дозе 2 мг/кг массы тела концентрация меди в сыворотке крови была выше на 43,3 и 44,8 % соответственно относительно контроля и составила $23,8 \pm 0,71^*$ и $23,9 \pm 0,51^*$ мкг/г соответственно ($p \leq 0,05$).

При введении изучаемого соединения в дозе 3 мг/кг максимальный уровень меди в сыворотке крови установлен в 1-е сутки – $25,9 \pm 0,96^*$ мкг/г (+55,1 % относительно контроля). На 2-е сутки этот показатель составил $25,7 \pm 0,60^*$ мкг/г (+53,9 % относительно контроля), $p \leq 0,05$.

Таблица 1 – Фармакокинетические (ФК) показатели в сыворотке крови белых крыс при подкожном введении минерального комплекса на основе меди

№ п/п	Название	2 мг/кг	3 мг/кг
		Величина ФК показателей	
1	Полная площадь под кривой «концентрация – время», (мкг·ч)/мл	$35,69 \pm 0,65$	$52,15 \pm 1,16$
2	Среднее время удержания, ч	$150,0 \pm 7,91$	$290,1 \pm 10,03$
3.	Клиренс, л/ч	0,006	0,006
4.	Период полуэлиминации, ч	$215,78 \pm 8,51$	$296,15 \pm 9,02$
5.	Время максимальной концентрации, ч	$36,6 \pm 0,51$	$36,9 \pm 0,39$
6.	Периферический объем распределения, л	$104,68 \pm 7,81$	$147,49 \pm 9,41$
7.	Период полурезорбции, ч	$71,73 \pm 2,01$	$98,7 \pm 5,33$

Установлено, что полная площадь под кривой «концентрация – время», составила $35,69 \pm 0,65$ (мкг·ч)/мл (доза 2 мг/кг) и $52,15 \pm 1,16$ (3 мг/кг). Период полувыведения препарата – это время, за которое из организма выводится 50 % препарата. В этом случае этот показатель составил $215,78 \pm 8,51$ ч (2 мг/кг) и $296,15 \pm 9,02$ ч (3 мг/кг). Среднее время удержания минерального соединения составило $150,0 \pm 7,91$ ч (доза 2 мг/кг) и $290,1 \pm 10,03$ ч (3 мг/кг) (таблица 1).

Клиренс соединения меди составил 0,006 л/ч независимо от введенной дозы. Максимальная концентрация меди в сыворотке крови установлена через 36,6–36,9 ч после введения изучаемого соединения. После введения соединения меди в дозах 2 и 3 мг/кг периферический объем распределения составил $104,68 \pm 7,81$ л и $147,49 \pm 9,41$ л соответственно. Период полурезорбции составил $71,73 \pm 2,01$ ч (2 мг/кг) и $98,7 \pm 5,33$ ч (3 мг/кг) (таблица 1).

Таблица 2 – Фармакокинетические (ФК) показатели в сыворотке крови крупного рогатого скота при внутримышечном введении минерального комплекса на основе меди

№ п/п	Название	2 мг/кг	3 мг/кг
		Величина ФК показателей	
1	Полная площадь под кривой «концентрация – время», (мкг·ч)/мл	$82,65 \pm 2,33$	$20,25 \pm 1,24$
2	Среднее время удержания, ч	$254,7 \pm 13,81$	$385,4 \pm 10,31$
3.	Клиренс, л/ч	$0,799 \pm 0,41$	$0,489 \pm 0,03$
4.	Период полуэлиминации, ч	$312,2 \pm 8,92$	$721,9 \pm 6,21$
5.	Время максимальной концентрации, ч	$36,6 \pm 1,04$	$36,6 \pm 1,13$
6.	Периферический объем распределения, л	$21,59 \pm 0,72$	$30,55 \pm 2,15$
7.	Период полурезорбции, ч	$105,0 \pm 11,93$	$240,7 \pm 18,82$

У крупного рогатого скота полная площадь под кривой «концентрация – время» составила $82,65 \pm 2,33$ и $20,25 \pm 1,24$ (мкг·ч)/мл соответственно, при введении соединения меди в дозах 2 и 3 мг/кг массы тела. Среднее время удержания молекул изучаемого соединения в сыворотке крови крупного рогатого скота составило $254,7 \pm 13,81$ ч (2

мг/кг) и $385,4 \pm 10,31$ (3 мг/кг), что является достаточно большим временным периодом. Клиренс соединения меди составил $0,799 \pm 0,41$ л/ч (2 мг/кг) и $0,489 \pm 0,03$ (3 мг/кг). После введения соединения меди в дозах 2 мг/кг и 3 мг/кг время максимальной концентрации составило 36,6 ч. Периферический объем распределения составил 21,59 и 30,55 ч после введения соединения на основе наномеди в дозах 2 и 3 мг/кг массы тела соответственно. После введения изучаемого соединения в дозах 2 и 3 мг/кг массы тела период полурезорбции для крупного рогатого скота составил $105,0 \pm 11,93$ и $240,7 \pm 18,82$ ч соответственно (таблица 2). Полученные результаты фармакокинетических исследований доказывают, что наиболее эффективной для животных является доза 3 мг/кг массы тела.

При изучении фармакокинетических характеристик соединений на основе кобальта было установлено, что концентрация кобальта в организме белых крыс после подкожного введения наносоединения на основе кобальта начинает повышаться через 2 ч после введения. Наивысшая концентрация кобальта при введении в дозах 0,2 и 0,3 мг/кг массы тела испытуемых животных установлена на 2-е–3-и сутки, от $2,0 \pm 0,14^*$ до $2,2 \pm 0,23^*$ мкг/г и от $1,85 \pm 0,18^*$ до $2,0 \pm 0,34^*$ мкг/г ($p \leq 0,05$) соответственно относительно контрольного значения первоначального уровня $1,02 \pm 0,28$ мкг/г. Далее происходит постепенное снижение кривой концентрации до $2,0 \pm 0,14^*$ и $1,7 \pm 0,19^*$ мг/кг при введении соединения кобальта в дозах 0,2 и 0,3 мг/кг ($p \leq 0,05$) соответственно.

Исходное значение концентрации кобальта в организме крупного рогатого скота было равно $0,09 \pm 0,34$ мг/кг. При внутримышечном введении исследуемого соединения в дозах 0,2 и 0,3 мг/кг достоверное повышение уровня содержания кобальта в сыворотке крови отмечалось с 2 часов до 3 суток. При этом наивысшая концентрация при введении соединения в дозе 0,2 мг/кг была зафиксирована на 1-е–3-и сутки, что достоверно выше исходного значения в 3,3 раза ($3,01 \pm 0,21^*$ мг/кг), $p \leq 0,05$). Нами также определено, что при введении минерального комплекса на основе кобальта в дозе 0,3 мг/кг концентрация его в сыворотке крови крупного рогатого скота также увеличивалась на 1-е–3-и сутки после введения. В 1-е сутки содержание уровня кобальта составило $0,27 \pm 0,19^*$ мг/кг, что в 3 раза больше исходного значения, а на 3-и сутки концентрация элемента в сыворотке крови была уже в 3,4 раза больше первоначального показателя – $0,31 \pm 0,28^*$ мг/кг ($p \leq 0,05$).

Таблица 3 – Фармакокинетические (ФК) показатели в сыворотке крови белых крыс при введении минерального комплекса на основе кобальта

№ п/п	Название	2 мг/кг	3 мг/кг
		Величина ФК показателей	
1	Полная площадь под кривой «концентрация – время», (мкг·ч)/мл	$126,39 \pm 1,94$	$123,29 \pm 8,33$
2	Среднее время удержания, ч	$311,12 \pm 3,61$	$310,83 \pm 1,73$
3.	Клиренс, л/ч	$0,010 \pm 0,01$	$0,024 \pm 0,02$
4.	Период полуэлиминации, ч	$525,0 \pm 8,02$	$336,33 \pm 7,83$
5.	Время максимальной концентрации, ч	$1390,9 \pm 21,72$	$2789,2 \pm 5,71$
6.	Периферический объем распределения, л	$71,9 \pm 0,12$	$70,80 \pm 0,41$
7.	Период полурезорбции, ч	$172,38 \pm 1,33$	$113,23 \pm 4,91$

Согласно данным нашего исследования, установлено, что полная площадь под кривой «концентрация – время» при введении исследуемого соединения в дозах 2 и 3 мг/кг составила $126,39 \pm 1,94$ и $123,29 \pm 8,33$ (мкг·ч)/мл соответственно. После введения

минерального комплекса на основе кобальта в дозах 2 и 3 мг/кг массы тела среднее время удержания препарата был равен $311,12 \pm 3,61$ ч и $310,83 \pm 1,73$ ч соответственно. Клиренс данного соединения составил при дозах 2 и 3 мг/кг $0,010 \pm 0,01$ и $0,024 \pm 0,02$ л/ч соответственно (таблица 3).

Период полувыведения данного соединения составил при дозе 2 мг/кг $525,0 \pm 8,02$ ч, а при дозе 3 мг/кг – 336,

Время максимальной концентрации изучаемого соединения в сыворотке крови при введении в дозах 2 и 3 мг/кг составило $1390,9 \pm 21,72$ ч и $2789,2 \pm 5,71$ ч соответственно, а период полурезорбции – $172,38 \pm 1,33$ и $113,23 \pm 4,91$ ч. При изучении фармакокинетических параметров инъекционного минерального соединения на основе кобальта установлено, что периферический объем распределения данного соединения в дозах 2 и 3 мг/кг составляет $9,61 \pm 0,33$ и $30,55 \pm 2,15$ л. Полная площадь под кривой зависимости «концентрация – время» в тех же дозах введения соединения была равна $120,21 \pm 1,73$ и $20,25 \pm 1,24$ (мкг·ч)/мл соответственно, а показатели среднего времени удержания молекул лекарственного вещества в организме составили $405,2 \pm 3,33$ и $385,4 \pm 10,31$ ч.

Таблица 4 – Фармакокинетические (ФК) показатели в сыворотке крови крупного рогатого скота при внутримышечном введении минерального комплекса на основе кобальта

№ п/п	Название	2 мг/кг	3 мг/кг
		Величина ФК показателей	
1	Полная площадь под кривой «концентрация – время», (мкг·ч)/мл	$120,21 \pm 1,73$	$20,25 \pm 1,24$
2	Среднее время удержания, ч	$405,2 \pm 3,33$	$385,4 \pm 10,31$
3.	Клиренс, л/ч	$0,017 \pm 0,02$	$0,489 \pm 0,03$
4.	Период полуэлиминации, ч	$666,9 \pm 12,83$	$721,9 \pm 6,21$
5.	Время максимальной концентрации, ч	$53,51 \pm 1,22$	$36,6 \pm 1,13$
6.	Периферический объем распределения, л	$9,61 \pm 0,33$	$30,55 \pm 2,15$
7.	Период полурезорбции, ч	$222,30 \pm 5,47$	$240,7 \pm 18,82$

При изучении фармакокинетических параметров инъекционного минерального соединения на основе кобальта установлено, что периферический объем распределения данного соединения в дозах 2 и 3 мг/кг составляет $9,61 \pm 0,33$ и $30,55 \pm 2,15$ л (таблица 4).

Полная площадь под кривой зависимости «концентрация – время» в тех же дозах введения соединения была равна $120,21 \pm 1,73$ и $20,25 \pm 1,24$ (мкг·ч)/мл соответственно, а показатели среднего времени удержания молекул лекарственного вещества в организме составили $405,2 \pm 3,33$ и $385,4 \pm 10,31$ ч.

Период полувыведения и полурезорбции исследуемого нами соединения в дозах 2 и 3 мг/кг – $666,9 \pm 12,83$ ч, $721,9 \pm 6,21$ ч и $222,30 \pm 5,47$ ч, $240,7 \pm 18,82$ ч соответственно (таблица 4).

Таким образом, после введения соединений минерального комплекса на основе кобальта и меди отчетливо просматриваются три периода накопления действующего вещества в сыворотке крови: всасывания, максимальной концентрации и элиминации. Все это согласуется с теорией классической фармакокинетики

Фармакологическое действие инъекционных форм нанопорошков меди и кобальта на морфологические показатели крови белых крыс

После введения изучаемого соединения в дозах 10, 20, 30 и 40 мг/кг количество эритроцитов повысилось на 10,7; 12,3; 7,6 и 16,9% соответственно относительно контроля. Максимальное их увеличение было зафиксировано при введении исследуемых наносоединений в дозе 50 мг/кг, оно составило $7,9 \pm 0,3 \times 10^{12}/л$, что на 21,5 % больше контрольного значения.

С увеличением дозы от 10 до 50 мг/кг было отмечено наличие лейкоцитоза. После введения изучаемого соединения в дозах 10, 20, 30 и 40 мг/кг количество лейкоцитов повысилось на 8,2; 24,6; 34,2 и 45,2 % соответственно относительно контроля. При дозе 50 мг/кг отмечали максимальное увеличение содержание лейкоцитов в крови белых крыс под влиянием минеральных соединений наноконплексов меди и кобальта – $12,8 \pm 0,5 \times 10^9/л$, что на 75,3% выше контрольного значения данного параметра.

При введении изучаемого соединения в дозе 50 мг/кг общее содержание гемоглобина в крови белых крыс было достоверно выше контрольного значения, оно составило $140,6 \pm 0,7$ г/л, что на 29,4 % больше первоначальных замеров.

При введении соединения в дозе 0,2 мг/кг увеличивалось содержание количества эритроцитов ($7,57 \pm 0,16 \times 10^{12}/л$), что на 19,21 % больше контрольных замеров ($6,35 \pm 0,24 \times 10^{12}/л$). При введении соединения в дозе 0,3 мг/кг также происходило усиление продуцирования эритроцитов ($7,33 \pm 0,18 \times 10^{12}/л$), что больше значения у контрольных особей на 15,4 %.

Показатели гемоглобина у белых крыс при введении им соединений в дозах 0,2 и 0,3 мг/кг оставались в пределах физиологической нормы.

При подкожной инъекции наноконплекса в дозе 0,2 мг/кг содержание гемоглобина увеличилось на 11,5 % ($119,5 \pm 6,16$ г/л) по сравнению с контрольным значением ($107,2 \pm 6,94$ г/л). Соединение в дозе 0,3 мг/кг также повышало количественное значение гемоглобина в крови на 8 % ($115,7 \pm 4,93$ г/л) относительно контрольного замера. Данные результаты указывают на стимулирование пролиферации эритроидных клеток, повышенное их созревание, что, в свою очередь, влияет на скорость синтеза гемоглобина.

Фармакологическое влияние инъекционных форм нанопорошков меди и кобальта на биохимические показатели крови белых крыс

Для установления изменений в биохимических анализах крови крысам вводили соединения в дозах 0,2 и 0,3 мг/кг массы тела. При данном диапазоне прослеживаются наиболее четкое изменение обменных процессов и терапевтический эффект, а также дозировкой в пределах от 10 до 50 мг/кг.

Нами было отмечено достоверное увеличение активности печеночного фермента АСТ после введения изучаемого соединения в дозах 30, 40 и 50 мг/кг на 16,2; 26,4 и 35,1% соответственно относительно контроля. Это говорит об активации процессов углеводного обмена. В остальных случаях достоверных различий не установлено.

Активность ключевого фермента углеводного обмена ЛГД находилась в пределах физиологической нормы, однако при введении изучаемого соединения в дозах 10 и 20 мг/кг снижалась на 19,7 и 7,9 % соответственно относительно контроля. При увеличении доз до 30, 40 и 50 мг/кг происходило увеличение активности на 6,5; 12,4 и 30,2 % относительно контроля. При введении изучаемого соединения в интервале доз от 20 до 50 мг/кг активность щелочной фосфатазы повысилась на 6,1–44,2 % относительно контрольных данных. При введении инъекционной формы нанометаллов в дозе 10 мкг/кг

достоверных различий в активности щелочной фосфатазы не установлено. После введения нанопорошков меди и кобальта в дозах от 10 до 30 мг/кг массы тела активность АЛТ снижалась от 12,3 до 7,5 % относительно контроля. При увеличении дозы до 50 мг/кг активность АЛТ повышалась на 16,5 % относительно контроля.

Сравнение полученных результатов опытных групп с контрольными значениями показало максимальное повышение концентрации общего белка в крови крыс на 14,8% относительно контроля, при введении изучаемого соединения в дозе 50 мг/кг массы тела. В остальных случаях достоверных различий не установлено.

Уровень содержания мочевины у контрольных животных составил $6,9 \pm 2,3$ ммоль/л. После введения инъекционной формы минерального комплекса в дозах 30, 40 и 50 мг/кг массы тела отмечали повышение концентрации мочевины на 12,3; 17,8 и 21% относительно контроля. При введении в дозах 10 и 20 мг/кг достоверных различий не установлено. При применении нанопорошков меди и кобальта в дозах 10, 20, 30, 40 и 50 мг/кг повышалось содержание глюкозы в сыворотке крови на 16,2; 23,0; 28,3; 32,4 и 36,5 % соответственно относительно контроля.

Исходное содержание холестерина составило $3,2 \pm 0,2$ ммоль/л. После введения изучаемого соединения отмечали снижение этого показателя в сыворотке крови белых крыс на 10,6 % (10 мг/кг), 18,5 % (20 мг/кг), 10,3 % (30 мг/кг), 39,1 % (40 мг/кг) и 52,3 % (50 мг/кг) относительно контроля.

Особенности свободнорадикальных процессов у белых крыс под воздействием инъекционных форм нанопорошка меди и кобальта

Для установления изменений в состоянии процессов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы крови крыс мы вводили соединения в дозах 0,2 и 0,3 мг/кг массы тела. Группы животных формировали по принципу аналогов (по 6 животных на одну дозу). Кровь у животных для анализа брали на 5-е и 10-е сутки после введения исследуемых соединений.

Концентрация начальных продуктов перекисного окисления липидов после введения наносоединения меди (ДК) снижается относительно контроля на 5-е сутки на 4,03% ($9,04 \pm 0,33$ мкмоль/мл), а на 10-е сутки – на 7,96 % ($8,67 \pm 0,28$ мкмоль/мл).

Содержание малонового диальдегида после введения наносоединения меди в среднем снижалось на 4,8–30,27 % относительно контрольных значений. Наименьшее повышение активности каталазы произошло в скелетных мышцах, а наибольшее в сыворотке крови и тканях сердца.

При анализе результатов исследования, что концентрация диеновых конъюгатов в сыворотке крови крыс на 5-е сутки после введения им инъекционной формы нанопорошка кобальта увеличивалась относительно контрольного значения на 32,59 % ($12,49 \pm 0,69$ мкмоль/мл). На 10-е сутки наблюдали частичное возвращение изучаемого показателя к контрольным значениям ($10,18 \pm 0,42$ мкмоль/мл), что говорит о завершении индукции окислительного стресса в организме белых крыс.

Наибольшее снижение концентрации МДА после введения минерального комплекса кобальта, по сравнению с контрольным значением, произошло в тканях сердца и почек на 5,57 % ($8,13 \pm 0,91$) и 5,35 % ($15,72 \pm 0,21$) соответственно. Наибольшее увеличение концентрации МДА произошло в толстом отделе кишечника – на 12,84 % ($10,58 \pm 0,29$ ммоль/г), в тканях легких – на 10,7% ($16,07 \pm 0,88$ ммоль/г), в тканях печени – на 4,35 % ($16,54 \pm 0,87$ ммоль/г).

Установлено, что после совместного введения изучаемых форм минеральных соединений концентрация диеновых конъюгатов на 5-е и 10-е сутки понизилась на 4,4 и

26,1% относительно контроля ($9,04 \pm 0,21$ мкмоль/мл). Установлено, что концентрация МДА в сыворотке крови снизилась на 25,7 %, в печени – на 25,3%, в почках – на 12,8 %, в скелетных мышцах – на 37,2 %, в легких – на 14,0%, в головном мозге – на 13,0 %, в желудке – на 27,5 %, в тонком отделе кишечника – на 51,3 %, в толстом отделе кишечника – на 26,2 % и в сердце – на 10,8 % относительно контроля.

Ферментативная реакция каталазы в сыворотке крови снижалась после введения наносоединения меди на 11,75 %. В тканях кишечника, желудка, скелетных мышц статически достоверные изменения были незначительными. Наибольшие изменения активности каталазы наблюдались в тканях легких и сердца. Там концентрации данного фермента увеличивались на 9,9 и 22,2% соответственно.

Наибольшее снижение каталазы под действием нанопорошка кобальта произошло в тканях головного мозга и толстого отдела кишечника – 26,26% ($6,71 \pm 0,82$) и 21,18% ($12,24 \pm 0,25$) соответственно. В сыворотки крови исследуемых животных активность фермента каталазы понизилась на 7,8% ($16,65 \pm 0,75$). В тканях легких – на 16,29% ($25,53 \pm 0,51$), в тканях сердца – на 19,59% ($17,85 \pm 0,91$).

Установлено, что активность каталазы после совместного введения наносоединений меди и кобальта в печени повысилась – на 8,2%, почках – на 11,9%, скелетных мышцах – на 8,2%, тонком отделе кишечника – на 13,8% и сердце – на 10,5%, относительно контроля.

Таким образом, обобщая результаты исследований можно констатировать следующее: подкожное введение инъекционных форм нанопорошков металлов на основе меди и кобальта вызывает снижение количество диеновых конъюгатов, что указывает на прекращение в клетках и органах патологических процессов на ранних этапах их развития.

Фармакологическое действие инъекционных форм нанопорошков меди и кобальта на организм крупного рогатого скота

Для исследования сформировали 2 группы коров черно-пестрой породы, по 10 гол. в каждой. Изучаемые соединения вводили в дозах 2 и 3 мг/кг массы тела, однократно внутримышечно. Кровь брали на 5-е и 10-е сутки. Объем вводимого соединения составлял до 10 мл.

Таблица 5 – Изменения кинетики гематологических показателей коров после внутримышечного введения минерального комплекса меди и кобальта

Показатель	Контроль	5-е сутки	10-е сутки
Гемоглобин, г/л	$66,21 \pm 2,33$	$72,83 \pm 3,51^*$	$71,03 \pm 2,94$
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,92 \pm 0,21$	$4,21 \pm 0,17^*$	$4,16 \pm 0,31$
Лейкоциты, $10^9/л$	$5,44 \pm 0,16$	$5,82 \pm 0,29$	$5,72 \pm 0,32$
СОЭ, мм/ч	$1,24 \pm 0,10$	$1,27 \pm 0,07$	$1,25 \pm 0,05$

Установлено, что после введения изучаемого соединения уровень гемоглобина повысился на 10 % (5-е сутки) и 7,2 % (10-е сутки) относительно контроля. Исходное количество эритроцитов составило $3,92 \pm 0,21 \times 10^{12}/л$, их уровень после введения соединения нанометаллов на 5-е и 10-е сутки повысился на 7,4 и 6,1 % соответственно относительно контрольного значения. Количество лейкоцитов повысилось на 7,0 и 5,1 % соответственно на 5-е и 10-е сутки относительно контроля. Скорость оседания эритроцитов достоверно не изменилась (таблица 5).

Установлено, что достоверные изменения в показателях лейкоцитарной формулы произошли в эозинофилах (+11,8 %) и палочкоядерных нейтрофилах (+10,3 %) на 5-е сутки относительно контроля. В остальных изучаемых показателях достоверных различий не установлено (таблица 6).

Таблица 6 – Изменения лейкоцитарных показателей коров после внутримышечного введения минерального комплекса меди и кобальта

Показатель, %	Контроль	5-е сутки	10-е сутки
Эозинофилы	1,7±0,06	1,9±0,07*	1,8±0,08
Базофилы	0,3±0,001	0,3±0,001	0,3±0,003
Нейтрофилы:			
палочкоядерные	2,9±0,03	3,2±0,03*	3,0±0,06
сегментоядерные	31,8±0,02	32,3±0,69	31,9±1,04
Лимфоциты	61,1±0,64	60,2±1,13	60,0±1,19
Моноциты	2,2±0,03	2,1±0,08	2,0±0,06

Таблица 7 – Динамика показателей активности ферментов сыворотки крови коров после внутримышечного введения наносоединения на основе меди и кобальта

Показатель, ед. изм.	Контроль	5-е сутки	10-е сутки
АСТ, Ед/л	89,12±3,73	86,93±2,73	85,72±3,83
АЛТ, Ед/л	33,03±2,17	31,06±0,73	30,66±2,81
ЛДГ, Ед/л	963,52±23,04	1196,62±29,96*	1203,03±31,83*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	39,13±3,85	44,84±4,05*	45,93±2,98*
Холестерин, Ммг/г	5,03±0,94	4,85±0,38	4,88±0,21
Мочевина, ммоль/л	4,66±0,51	5,03±0,42	5,16±0,73*
Альбумин, г/л	25,73±1,83	26,71±0,41	27,00±1,12
Общий белок, г/л	78,14±4,74	83,73±2,73	86,92±2,63*
Глюкоза, ммоль/л	2,53±0,04	2,84±0,41*	2,94±0,31*

Согласно результатам активности ферментов сыворотки крови, на 5-е и 10-е сутки после внутримышечного введения наносоединения на основе меди и кобальта установлено, что после внутримышечного введения наносоединения на основе меди и кобальта произошло достоверное повышение ЛДГ на 24,2 % (5-е сутки) и 24,9 % (10-е сутки) относительно контроля. Исходный уровень мочевины составил 4,66±0,51 ммоль/л, после внутримышечного введения наносоединения на основе меди и кобальта концентрация ее повысилась на 7,9 и 10,7 % на 5-е и 10-е сутки относительно контроля.

Достоверное повышение уровня общего белка произошло на 10-е сутки (+11,3 %) относительно контроля. На 5-е сутки достоверных различий в концентрации общего белка в сыворотке крови не установлено. На 5-е и 10-е сутки концентрация глюкозы в сыворотке крови коров после внутримышечного введения наносоединений на основе меди и кобальта повысилась на 12,3 и 16,2 % соответственно относительно контроля. При изучении остальных биохимических показателей крови коров достоверных различий не установлено.

Установлено, что концентрация диеновых конъюгатов после внутримышечного введения наносоединений на основе меди и кобальта в сыворотке крови коров на 5-е и 10-е сутки понизилась на 10,4 и 11,9 % соответственно относительно контроля (9,53±0,31 мкмоль/мл) (рисунок 2).

Исходная концентрация малонового диальдегида в сыворотке крови коров составила $12,04 \pm 0,41$ ммоль/г. После введения искомый показатель понизился на 9,35 % ($11,01 \pm 0,31$ ммоль/г) на 5-е сутки и 15,2 % ($10,45 \pm 0,71$ ммоль/г) на 10-е сутки относительно контрольного значения (рисунок 3).

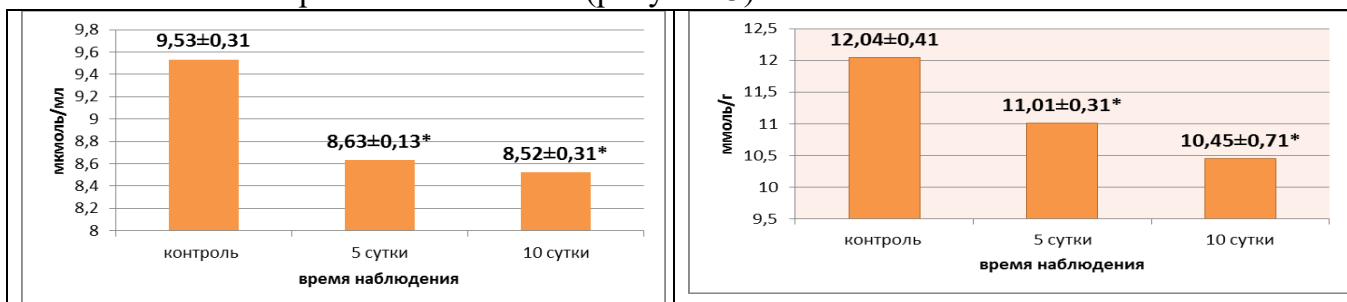


Рисунок 2 – Концентрация диеновых конъюгатов, мкмоль/мл, после внутримышечного введения наносоединений на основе меди и кобальта

Рисунок 3 – Концентрация малонового диальдегида, ммоль/г, после внутримышечного введения наносоединений на основе меди и кобальта

Активность каталазы на 5-е и 10-е сутки повысилась на 4,9 % ($19,87 \pm 1,04$ ммоль/л) и 15,3% ($21,83 \pm 1,83$ ммоль/л) относительно контроля (рисунок 4).

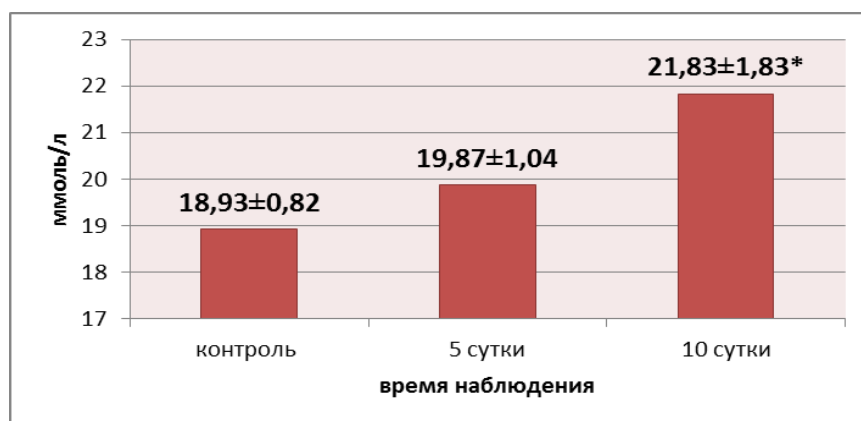


Рисунок 4– Активность каталазы, ммоль/л, после внутримышечного введения наносоединений на основе меди и кобальта

Таким образом, анализируя полученные результаты, можно констатировать, что изучаемое соединение вызывает ингибирование процессов перекисного окисления липидов, которое выражается в снижении уровня диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в сыворотке крови коров. Также установлена активизация фермента каталазы в сыворотке крови коров. Наибольший эффект после внутримышечного введения наносоединений на основе меди и кобальта достигается на 10-е сутки.

Экономическая эффективность применения минеральных наносоединений на основе меди и кобальта

При расчетах экономической эффективности использовали «Методику определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий», утвержденную Департаментом ветеринарии (Никитин И.Н., 1997).

При анализе экономической эффективности было доказано, что применение минеральных комплексов наносоединений на основе меди и кобальта благотворно влияет на состояние организма крупного рогатого скота, тонизируя физиологические

процессы, ускоряя метаболизм, тем самым повышая продуктивность животных (мясо, молоко).

В ходе анализа экономических параметров действия инъекционных форм наноструктур хелатных соединений меди и кобальта было установлено, что экономический ущерб, предотвращенный в результате ликвидации болезни, составил

$$П_y = 10 (4,5-4,1) 190 * 60 = 45 600 \text{ руб.}$$

Экономический эффект, полученный в результате проведения профилактических мероприятий:

$$Э_n = 45 600 - 12 930 = 32 670 \text{ руб.}$$

Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат

$$Э_m = 32 670 : 12 930 = 2,52 \text{ руб.}$$

Формулы расчета экономической эффективности по Никитину И.Н.:

$П_y = M (B_3 - B_6) \times T_{ц} \times \text{продолжительность заболевания (дни)}$;

$Э_n = П_y - З_v$;

$Э_m = Э_n : З_v$,

M – количество больных животных (изучаемых животных);

B_3 – средняя продуктивность здоровых животных;

B_6 – средняя продуктивность больных животных;

$T_{ц}$ – цена продукции за 1 кг;

$П_y$ – предотвращенный ущерб;

$Э_n$ – экономический эффект, руб.;

$З_v$ – затраты на ветеринарные мероприятия, руб.;

$Э_m$ – экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат.

Таблица 8 – Анализ экономической эффективности применения комплексных минеральных соединений меди и кобальта

Индикаторы экономической эффективности, руб.	Показатели (денежные эквиваленты) в расчете на 10 голов крупного рогатого скота
Затраты на ветеринарные препараты	3 150
Затраты на оплату труда ветеринарных специалистов	9 780
Совокупность ветеринарных затрат, связанных с проведением ветеринарных мероприятий	12 930
Экономический ущерб, предотвращенный в результате ликвидации болезни	45 600
Экономический эффект, полученный в результате проведения профилактических мероприятий	32 670
Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на 1 руб. затрат	2,52

Анализ данных таблицы 10 показал, что применение инфекционных форм нанопорошков меди и кобальта при расчете на 10 голов крупного рогатого скота чернопестрой породы позволяет предотвратить экономический ущерб от снижения продуктивности животных (мясо, молоко) на сумму 32 670 руб.

ВЫВОДЫ

1. Полученные результаты позволяют отнести Астраханскую область к неблагополучной биогеохимической провинции по содержанию меди и кобальта. Среднее содержание кобальта в почве и растениях составило $7,78 \pm 0,12$ и $3,13 \pm 0,65$ мг/кг, меди – $13,8 \pm 0,28$ и $5,72 \pm 0,68$ мг/кг. Среднее содержание кобальта в тканях крупного рогатого скота составило 1,76 мг/кг, меди – 15,3 мг/кг.

2. При подкожном и внутривенном введении лабораторным животным соединения на основе наночастиц меди и кобальта не обладает токсическим эффектом и кожно-резорбтивным действием, но оказывает раздражающее действие.

3. Результаты фармакокинетических исследований показали, что наиболее эффективной для животных является доза 3 мг/кг массы тела. После введения изучаемых доз выделено три периода накопления действующего вещества в сыворотке крови: всасывания, максимальной концентрации и элиминации.

4. Экспериментально установлено, что соединения нанопорошков на основе меди и кобальта оказывают выраженное стимулирующее действие на процессы кроветворения, повышая уровень основных гематологических показателей в организме крупного рогатого скота: гемоглобина – на 10 и 7,2 %, эритроцитов – на 7,4 и 6,1 %, лейкоцитов – на 7,0 и 5,1 % соответственно на 5-е и 10-е сутки относительно контроля. Установлено повышение количества эозинофилов на 11,8 %, палочкоядерных нейтрофилов – на 10,3 % (5-е сутки), ЛДГ – на 24,2 % (5-е сутки) и 24,9 % (10-е сутки), мочевины – на 7,9 и 10,7 % (5-е и 10-е сутки) и общего белка – на 11,3 % (10-е сутки) относительно контроля.

5. Подкожное введение инъекционных форм нанопорошков металлов на основе меди и кобальта белым крысам и крупному рогатому скоту вызывает снижение количества диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, а также повышает ферментативную активность каталазы, что свидетельствует об усилении обменных процессов и подавлении экссудативного стресса в клетках организма.

6. Установлено, что концентрация диеновых конъюгатов после внутримышечного введения наносоединений на основе меди и кобальта в сыворотке крови коров на 5-е и 10-е сутки понизилась на 10,4 и 11,9 %, концентрация малонового диальдегида – на 9,35 и 15,2 % относительно контрольных значений. Активность каталазы на 5-е и 10-е сутки повысилась на 4,9 и 15,3 % относительно контроля.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. В ветеринарную практику предложено внедрить новые инъекционные формы минеральных наносоединений на основе меди и кобальта для проведения лечебно-профилактических мероприятий при гипомикроэлементозах крупного рогатого скота.

2. Для повышения уровня концентрации меди и кобальта в организме больных животных, а также для ингибирования процессов перекисного окисления рекомендуется вводить инъекционную форму минерального соединения в дозе 3 мг на 1 кг массы тела животного внутримышечно.

3. Результаты исследований внедрены в учебный процесс в ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова» и в ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева».

4. Результаты исследований внедрены в производство крестьянско-фермерского хозяйства Ахмедовой Х.М. и государственного бюджетного учреждения Астраханской области «Приволжская районная ветеринарная станция».

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенные исследования позволили более глубоко изучить механизм развития патологических процессов при дефиците минеральных элементов в окружающей среде, а также оценить терапевтическую эффективность инъекционных форм минеральных соединений на основе меди и кобальта для осуществления лечебно-профилактических мероприятий при гипомикроэлементозах животных.

Внедрение данных инновационных лекарственных соединений позволит более широко использовать их при лечении эндемических заболеваний и болезней нарушения обмена веществ, как у продуктивных, так и непродуктивных животных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В журналах, входящих в Перечень ВАК РФ

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

2. Зайцев В.В., Клинико-гематологические показатели телят в биогеохимических условиях Астраханской области / В.В. Зайцев, И.С. Михайлова, Н.А. Пудовкин, Е.Н. Щербакова, Н.И. Захаркина // Международный вестник ветеринарии. – 2021. – № 4. – С. 135– 141.

3. Зайцев В.В., Токсикологическая характеристика инъекционной формы нанопорошка меди / В.В. Зайцев, Н.А. Пудовкин, Н.И. Захаркина, С.Д. Клюкин // Аграрный научный журнал. – 2022. – № 11. – С.71-73

В сборниках, входящих в РИНЦ

4. Зайцев В.В., Зависимость про - и антиоксидантной системы крупного рогатого скота в условиях селенодефицита в Астраханской области / В.В. Зайцев, И.С. Михайлова, Н.А. Пудовкин, Д.В. Воробьев // Материалы Национальной научно-практической конференции с международным участием в рамках Международного научного форума «Каспий 2021: пути устойчивого развития». Астрахань. – 2021. – С. 265 – 268.

5. Зайцев В.В., Анализ динамики белково-азотистого обмена у белых крыс под действием инъекционной формы нанопорошка меди / В.В. Зайцев // Современные проблемы ветеринарной медицины и патологии животных: Материалы Международной научно-практической конференции / под редакцией В.В. Строгова. – Саратов: Саратовский ГАУ - 2022. – С. 8–11

6. Зайцев В.В., Особенности свободнорадикальных процессов у белых крыс под воздействием инъекционной формы нанопорошка меди / В.В. Зайцев, Н.А., Пудовкин, Н.И. Захаркина, М.П. Колесников // Материалы междунар. науч.- практ. конф., посвящ. 100-летию Института экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышелесского. – 2022.– С. 192– 196.