

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ
МЕДИЦИНИ ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ ІМЕНІ С. З. ГЖИЦЬКОГО**

ДЕРКАЧ ІРИНА МИХАЙЛІВНА

УДК 636.09:615.3:546.72

**НАУКОВО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ФЕРУМУ(IV)**

16.00.04 – ветеринарна фармакологія та токсикологія

РЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора ветеринарних наук

Львів – 2023

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Національному університеті біоресурсів і природокористування України

Офіційні опоненти:

доктор ветеринарних наук, професор,
член-кореспондент НААН України
Гунчак Василь Михайлович,
Львівський національний університет ветеринарної
медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького,
завідувач кафедри фармакології та токсикології

доктор ветеринарних наук, професор
Музика Віктор Павлович,
Державний науково-дослідний контрольний
інститут ветеринарних препаратів та кормових
добавок, заступник директора по науковій роботі

доктор ветеринарних наук, старший дослідник
Сачук Роман Миколайович,
Рівненський державний гуманітарний університет,
професор кафедри екології, географії та туризму

Захист відбудеться «20» червня 2023 року о «10» годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.826.03 у Львівському національному університеті ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 50, конференц-зал.

З дисертацією можна ознайомитись на офіційному сайті <https://lvet.edu.ua> та у бібліотеці Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 50

Реферат розісланий «18» травня 2023 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

М. І. Леньо

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Ферум є одним з найбільш поширених металів у природі. Як хімічний елемент, він характеризується здатністю до змінної валентності. Нині, крім добре відомих сполук Феруму зі ступенем окиснення +2 і +3 (низьковалентний Ферум), у світі активно досліджуються нові сполуки, у яких він має високу валентність – IV, V та VI (Groves J. T., 2006; Hohenberger J., 2012; England J., 2014; Tang L. L., 2015; Tomyn S., 2017).

Біологічне значення Феруму визначається фізіологічною роллю ферумовмісних сполук, які забезпечують життєдіяльність організму (Blomberg M. R., 2003; Chitambar C. R., 2005; Riggs A. F., 2006; Антоняк Г. Л., 2006; Lee S. H., 2008; Hentze M. W., 2010; Dziaman T., 2011; Saito H., 2014). Закономірно, що нестача або надлишок Феруму провокують розвиток патологічних станів, а за тривалого порушення дисбалансу його вмісту виникають хвороби, що можуть мати летальні наслідки.

У ветеринарній медицині ферумодефіцит особливо часто розвивається у молодняка тварин, а у дорослих тварин є симптомом деяких хвороб. Проте лише для поросят ферумдефіцитна анемія (ФДА) є окремою хворобою, яка розвивається у них з 5–7-добового віку, а максимально проявляється через 3 тижні після народження. ФДА характеризується зменшенням кількості еритроцитів та/або зниженням умісту гемоглобіну в одиниці об'єму крові, проявляється розладами метаболізму, гіпоксією, затримкою росту, зниженням резистентності до інших хвороб і високим ступенем летальності (Карелін А. І., 1983; Карпуть І. М., 1989, 2001, 2003; Сукманський О. І., 2000; Ніколадзе М. Г., 2002; Алексєєв Н. А., 2004; Ширинова Л. Г., 2005; Левченко В. І., 2005).

Особливе значення дефіциту Феруму для поросят-сисунів пояснюється тим, що за народження вони є найбільш «незрілими» з усіх сільськогосподарських тварин. Їх інтенсивний ріст значно випереджає формування та розвиток в організмі органів еритроцитопоезу. Впродовж цього періоду не забезпечується у достатній мірі продукування еритроцитів та синтез гемоглобіну. При цьому в селезінці та печінці поросят відбувається гальмування еритроцитопоезу, а процес перебудови еритропоетичної здатності кісткового мозку, навпаки, активізується. Ці біологічні особливості поросят є суттєвим фактором, що зумовлює їх схильність до ферумдефіцитної анемії (McGowan J. P., 1924; Doyle L. P., 1931; Понд У. Дж., 1983; Vonkovsky S., 1991; Антоняк Г. Л., 2002; 2006; Антонов В., 2005).

Питання мінімізації ризику розвитку дефіциту Феруму в організмі поросят-сисунів досліджується вітчизняними та зарубіжними вченими вже давно. Однак, у загальній схемі превентивних заходів забезпечення здоров'я свиней ця проблема залишається актуальною донині.

До складу сучасних протианемічних ветеринарних препаратів входить трьохвалентний Ферум, розчинений у низькомолекулярних полімерах глюкози (декстранах). Традиційно їх вводять поросяттам внутрішньом'язово на 2–3 добу життя. Хоча в цілому сучасний фармацевтичний ринок в Україні забезпечений протианемічними препаратами, але вони в основному є закордонними та мають ряд

недоліків, як і сама схема профілактики анемії. Це зумовлює актуальність пошуку нових речовин/сполук, розробки новітніх ефективних протианемічних лікарських засобів та дослідження способів удосконалення профілактики ФДА у поросят.

Такими речовинами є недавно синтезовані клатрохелатні сполуки Феруму у валентності IV, про які вперше повідомили Tomyn et al. у 2017 році. Донині вивчалися лише їх фізико-хімічні властивості, зокрема було встановлено високу стабільність клатрохелату Феруму(IV). У цій сполуці іони металу «упаковані» в органічну матрицю, з якої *in vivo* метал звільняється поступово, в міру біодеградації речовини. У перспективі застосування препаратів на основі клатрохелату Феруму(IV) очікувалося, що це дозволить мінімізувати небажані ефекти, пов'язані з токсичністю аквайонів та аквакомплексів низьковалентного Феруму (Tomyn S., 2017).

Проведені нами дисертаційні дослідження базувалися на дослідженні фармакологічної активності клатрохелатного комплексу Феруму в валентності IV – макробіциклічного комплексу $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{L}-6\text{H})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (L – макробіциклічний гексагідрозидний ліганд) з метою його застосування для профілактики ферумдефіцитної анемії поросят.

У зв'язку з цим, згідно чинних загальноприйнятих вимог, для запровадження у практику ветеринарної медицини нових лікарських засобів на основі клатрохелату Феруму(IV), необхідним було проведення комплексу доклінічних досліджень на лабораторних тваринах, а за проведення клінічних досліджень нової сполуки на продуктивних тваринах – обґрунтування її фармакологічної ефективності за різних схем застосування.

Слід відмітити, що у літературі зустрічаються повідомлення щодо використання ферумовмісних сполук порослим свиноматкам на останніх тижнях поросності. Деякі вчені доводять, що достатній резерв Феруму в печінці та крові новонароджених поросят і в молозиві та молоці свиноматки можна досягти застосуванням ферумовмісних препаратів свиноматкам у період поросності та лактації (Агапітова Г. Н., 1972; Улизько С. І., 1989; Божик Л. Я., 2009; Bhattarai S., 2015, 2019). Проте донині це не стало основою загальноприйнятої схеми профілактики анемії поросят. Натомість, прийнято вважати, що підвищення концентрації Феруму в молозиві/молоці свиноматок не дає позитивного результату для унеможливлення розвитку ферумдефіциту в організмі поросят. Відповідно, проведення нами досліджень надходження Феруму з молозивом/молоком свиноматки в організм поросят додатково актуалізує один з напрямків представлених дисертаційних досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану наукових досліджень Національного університету біоресурсів і природокористування України у межах наукової тематики кафедри фармакології, паразитології і тропічної ветеринарії «Наукове обґрунтування та створення лікарських засобів на основі Феруму(IV) для ветеринарної медицини» (№ д/р 0119U100817, 2019–2021 рр.).

Мета і завдання дослідження. *Мета роботи* – дослідити фармако-токсикологічні властивості Феруму(IV) у клатрохелатній формі та на цій основі

обґрунтувати його фармакологічну активність для створення нових протианемічних лікарських засобів.

Відповідно до мети дисертаційної роботи були поставлені наступні *завдання*:

- проаналізувати сучасні тенденції національного фармацевтичного ринку ферумовмісних ветеринарних лікарських засобів;

- визначити параметри гострої токсичності клатрохелату Феруму(IV) для білих мишей, білих щурів та перепелів;

- дослідити хронічну токсичність клатрохелату Феруму(IV) для білих мишей, білих щурів та перепелів за клінічними ознаками, масою тіла, морфологічними і біохімічними показниками крові та сироватки крові;

- дослідити мікроскопічні зміни в організмі білих мишей та перепелів за визначення хронічної токсичності клатрохелату Феруму(IV);

- оцінити кумулятивні властивості клатрохелату Феруму(IV);

- дослідити подразнювальну дію та алергенні властивості клатрохелату Феруму(IV);

- оцінити протианемічну активність клатрохелату Феруму(IV) за його застосування поросяттам-сисунам у формі водного розчину та розчину на реополіглюкіні;

- оцінити протианемічну активність клатрохелату Феруму(IV) в організмі поросят за його застосування супоросним свиноматкам у формі розчину на реополіглюкіні;

- оцінити протианемічну активність клатрохелату Феруму(IV) в організмі поросят за сумісного застосування його розчину з розчином ціанокобаламіну супоросним свиноматкам;

- визначити вміст Феруму в сироватці крові та внутрішніх органах поросят за сумісного застосування розчину клатрохелату Феруму(IV) та розчину ціанокобаламіну супоросним свиноматкам;

- дослідити вплив клатрохелату Феруму(IV) на стан перекисного окиснення ліпідів в організмі поросят за сумісного застосування розчину клатрохелату Феруму(IV) та розчину ціанокобаламіну супоросним свиноматкам;

- визначити імунний статус організму поросят за сумісного застосування розчину клатрохелату Феруму(IV) та розчину ціанокобаламіну супоросним свиноматкам;

- визначити вміст Феруму в молозиві/молоці свиноматок, яким у період супоросності застосовували розчин клатрохелату Феруму(IV) та розчин ціанокобаламіну.

Об'єкт дослідження – фармакологічна активність клатрохелату Феруму(IV).

Предмет дослідження – фармацевтичний ринок протианемічних препаратів; параметри токсичності клатрохелату Феруму(IV); протианемічна активність клатрохелату Феруму(IV); надходження Феруму в організм поросят з молозивом/молоком свиноматки.

Методи дослідження: клінічні (показники клінічного стану, маса тіла); загальний клінічний аналіз крові (кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, індекси крові, лейкограма); біохімічні дослідження крові та сироватки крові (вміст

гемоглобіну, протеїну загального, альбумінів, глобулінів, глюкози, сечової кислоти, креатиніну, рівень Кальцію загального, Фосфору неорганічного, активність АсАТ, АлАТ, ЛФ); імунологічні (вміст імуноглобулінів у сироватці крові); токсикологічні (гостра та хронічна токсичність, коефіцієнти відносної маси внутрішніх органів, кумулятивні властивості, подразнююча та алергенна дія); гістологічні (дослідження мікроскопічної будови внутрішніх органів); атомно-абсорбційні (визначення масової частки Феруму та Купруму у крові, молоці та внутрішніх органах); статистичні (обчислення середніх величин та похибки експериментальних даних). Різницю між двома величинами вважали вірогідною за $p \leq 0,05$. Для непараметричних даних використовували критерій χ^2 та Крускала-Уолліса, Манна-Уїтні з урахуванням поправки Бонфероні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведено комплексні фармако-токсикологічні дослідження сполуки Феруму в рідкісній високій формі валентності – IV.

Дослідженнями гострої токсичності встановлено, що клатрохелат Феруму(IV) є нетоксичною сполукою для білих щурів, тоді як його середня смертельна доза (DL_{50}) для білих мишей становить $1258,3 \pm 144,87$ мг/кг маси тіла, а для перепелів – $764,3 \pm 32,71$ мг/кг маси тіла. За показником гострої токсичності, клатрохелат Феруму(IV) відповідає III класу небезпечності, згідно класифікації хімічних речовин за ступенем небезпечності (ГОСТ 12.1.007-76) та IV класу і ступеню токсичності – «малотоксичні речовини», відповідно до класифікації речовин за токсичністю.

Вперше встановлено, що коефіцієнт кумуляції клатрохелату Феруму(IV) становить 6,88 одиниць, що засвічує про його слабо виражені кумулятивні властивості.

Показано вплив розчинів клатрохелату Феруму(IV) у дозах $1/10$ та $1/5 DL_{50}$ на організм білих мишей, білих щурів та перепелів за тривалого застосування, що дало можливість виявити основні закономірності порушень обміну речовин і фізіологічних функцій в їх організмі за умов хронічного токсикозу. Отримані результати були підтверджені проведеними мікроскопічними дослідженнями внутрішніх органів лабораторних тварин (печінки, серця, нирок тощо).

Доведено, що клатрохелат Феруму(IV) у формі мазі та водного розчину не діє подразнювально на шкіру і слизові оболонки кролів та не проявляє алергенних властивостей на організм мурчаків після багаторазової аплікації.

Вперше встановлено протианемічну ефективність розчину клатрохелату Феруму(IV) у дослідях на поросятах-сисунах, яким на другу добу життя з метою профілактики ферумдефіцитної анемії внутрішньом'язово одноразово вводили розчин клатрохелату Феруму(IV) в дозі 2 мл (в 1 мл 100 мг діючої речовини). Доведено, що клатрохелат Феруму(IV), розчинений у воді для ін'єкцій та реополіглокіні, проявляє вищу протианемічну активність порівняно з контролем (ферумдекстрановий препарат юніферон), про що свідчить динаміка вірогідних змін кількості еритроцитів, вмісту гемоглобіну та величини гематокриту, вмісту Феруму в сироватці крові та його масової частки у крові, печінці та селезінці поросят.

Доведено здатність клатрохелату Феруму(IV) запобігати виникненню і розвитку анемії поросят за його двохранового застосування у формі 10 % розчину та дозі 10 мл супоросним свиноматкам за 14 та 7 діб до передбачуваного опоросу.

Вперше встановлено, що застосування супоросним свиноматкам за 14 та 7 діб до очікуваного опоросу 10 % розчину клатрохелату Феруму(IV) в дозі 10 мл та розчину ціанокобаламіну у дозі 500 мкг на одну ін'єкцію, забезпечує надходження Феруму в організм народжених від них поросят, про що засвідчує його високий уміст у печінці та селезінці впродовж 15 діб, який перевищує показники за застосування поросят традиційного ферумдекстранового препарату юніферону.

Дослідженнями підтверджено надходження в організм поросят з молозивом/молоком свиноматки Феруму, що забезпечує потребу поросят у ньому та має важливе профілактичне значення щодо унеможливлення розвитку ферумдефіцитної анемії.

Наукова новизна підтверджена технічними умовами ТУ У 21.2-00493706-001:2021 «Препарат «Клатроферан», патентом на винахід (№ 122654 від 10.12.2020 «Спосіб профілактики ферумдефіцитної анемії поросят») і патентами на корисну модель (№ 138957 від 10.12.2019 «Спосіб визначення функціонального стану печінки»; № 144021 від 25.08.2020 «Спосіб комплексного визначення подразнювальної дії лікарських засобів»; № 144022 від 25.08.2020 «Спосіб профілактики ферумдефіцитної анемії поросят»).

Практичне значення одержаних результатів. Для використання у науковій та практичній діяльності пропонуємо Науково-практичні рекомендації «Використання препаратів на основі клатрохелату Феруму(IV) у ветеринарній медицині». Отримані результати досліджень були основою для розробки Технічних умов України (ТУ У 21.2-00493706-001:2021) на ветеринарний препарат Клатроферан, який рекомендується для застосування у свиногосподарствах України для профілактики ферумдефіцитної анемії поросят.

За дослідження нових лікарських засобів рекомендуються для використання на доклінічному етапі Спосіб визначення функціонального стану печінки (Патент на корисну модель № 138957 від 05.06.2019) та Спосіб комплексного визначення подразнювальної дії лікарських засобів (Патент на корисну модель № 144021 від 26.08.2020).

Основні результати досліджень впроваджені у виробництво (ФГ «Аллазаров», Обухівський район Київської області) та наукову роботу й освітній процес ряду кафедр закладів вищої освіти України: кафедри фармакології, паразитології і тропічної ветеринарії, кафедри терапії і клінічної діагностики Національного університету біоресурсів і природокористування України, кафедри паразитології і фармакології Білоцерківського національного аграрного університету, кафедри фармакології та паразитології Державного біотехнологічного університету, кафедри нормальної і патологічної морфології, гігієни та експертизи Поліського національного університету, кафедри фізичної хімії Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Результати наукової роботи рекомендуються для використання в освітньому процесі та науково-дослідній роботі закладів вищої освіти і наукових установ ветеринарного та біологічного спрямувань.

Особистий внесок здобувача. Дисертантка самостійно виконала всі етапи роботи: здійснила літературний пошук; написала огляд літературних джерел, обґрунтувала актуальність досліджень. Провела облік, статистичний аналіз, інтерпретацію отриманих результатів та написала всі розділи наукової роботи. Експериментальні дослідження на тваринах виконала особисто або за безпосередньої участі. Планування окремих етапів наукової роботи, обговорення отриманих результатів та підготовку рукописів для публікацій у спеціальних наукових журналах здійснювала разом з доктором ветеринарних наук, професором Володимиром Богдановичем Духницьким.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, основний внесок належить здобувачці.

Апробація матеріалів дисертації. Основні матеріали дисертації доповідалися, обговорювалися й отримали схвалення на наукових форумах: Міжнародній науково-практичній конференції «Репродуктологія тварин – виклики сьогодення» (Київ, 19–20 вересня 2019 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Інновації у тваринництві – сьогодні і завтра» (Мінськ, 19–20 грудня 2019 р.); XXIII Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми інтенсивного розвитку тваринництва» (Горки, 20–22 травня 2020 р.); 9th International scientific and practical conference «Topical issues of the development of modern science» (Софія, 6–8 травня 2020 р.); XXVI Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Проблеми та перспективи розвитку сучасної науки в країнах Європи та Азії» (Київ, 30 квітня 2020 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Наукові дослідження для органічного бізнесу. Тваринництво заради ґрунту» (Київ, 4 квітня 2020 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми лікування і профілактики хвороб молодняка» (Вітебськ, 2–4 листопада 2020 р.); IV Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 11–12 листопада 2021 р.); IX Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 5 листопада 2021 р.); XXIV Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми інтенсивного розвитку тваринництва» (Горки, 19–20 травня 2021 р.); Міжнародній науковій конференції «Глобальні виклики ветеринарної медицини XXI століття» (Київ, 11 листопада 2021 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Наукові передумови оптимізації органічного бізнесу» (Київ, 17 квітня 2021 р.); XXVI Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Проблеми та перспективи розвитку сучасної науки в країнах Європи та Азії» (Київ, 31 січня 2022 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні тенденції ветеринарної освіти та науки» (Київ, 9 жовтня 2019 р.); V Республіканській науково-технічній конференції молодих учених «Нові функціональні матеріали, сучасні технології і методи досліджень» (Гомель, 9–11 листопада 2020 р.).

Публікації. За результатами дослідження опубліковано 50 наукових праць, з них: 2 монографії; 3 статті у періодичних виданнях, включених до категорії «А» Переліку наукових фахових видань України, або у закордонних виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus; 17 статей у наукових виданнях, включених до Переліку наукових фахових видань України; 1 деклараційний патент на винахід; 3 деклараційні патенти на корисну модель; 1 технічні умови; 1 науково-практичні рекомендації; 5 наукових праць, які додатково відображають наукові результати, з них 3 статті у виданнях, проіндексованих у базі даних Web of Science Core Collection; 17 матеріалів і тез доповідей на наукових форумах.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 374 сторінках комп'ютерного тексту і включає: анотацію, вступ, огляд літератури і вибір напрямів досліджень, загальну методику та основні методи досліджень, результати власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, пропозиції виробництву, список використаних джерел, додатки. Робота ілюстрована 61 таблицею, 49 рисунками та 3 додатками. Список літератури містить 645 джерел, у тому числі, 250 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Вибір напрямів досліджень, матеріали та методи виконання роботи. Дослідження за темою дисертації виконано впродовж 2017–2022 рр. у лабораторіях кафедри фармакології, паразитології і тропічної ветеринарії Національного університету біоресурсів і природокористування України.

Доклінічні дослідження на лабораторних тваринах проведено в умовах стаціонару кафедри акушерства, гінекології і біотехнології відтворення тварин факультету ветеринарної медицини, клінічні дослідження на продуктивних тваринах – у приватному свинокомплексі «Аллазаров» (Київська область).

Дослідження проведено у шість етапів (рис. 1).

На *першому етапі* досліджень вивчали тенденції розвитку фармацевтичного ринку ферумовмісних препаратів, зареєстрованих в Україні упродовж 2017–2022 рр. На наступних етапах досліджень досліджували токсикологічні та фармакологічні властивості Феруму(IV).

За доклінічного та клінічного етапів досліджень клатрохелату Феруму(IV) було проведено ряд гематологічних досліджень: морфологічні дослідження крові, біохімічні дослідження крові та сироватки крові. Кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, уміст гемоглобіну, показник гематокриту, колірний показник, лейкограму та індекси крові визначали на автоматичному гематологічному аналізаторі Mindray BC-2800 Vet (Mindray, Китай). Уміст протеїну загального, альбумінів та фракцій альбумінів, А/Г коефіцієнт, глюкози, креатиніну, сечовини, сечової кислоти, Кальцію загального, Фосфору неорганічного, активність аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), лужної фосфатази (ЛФ) визначали за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора BS-3000M (Укрвет, Україна).

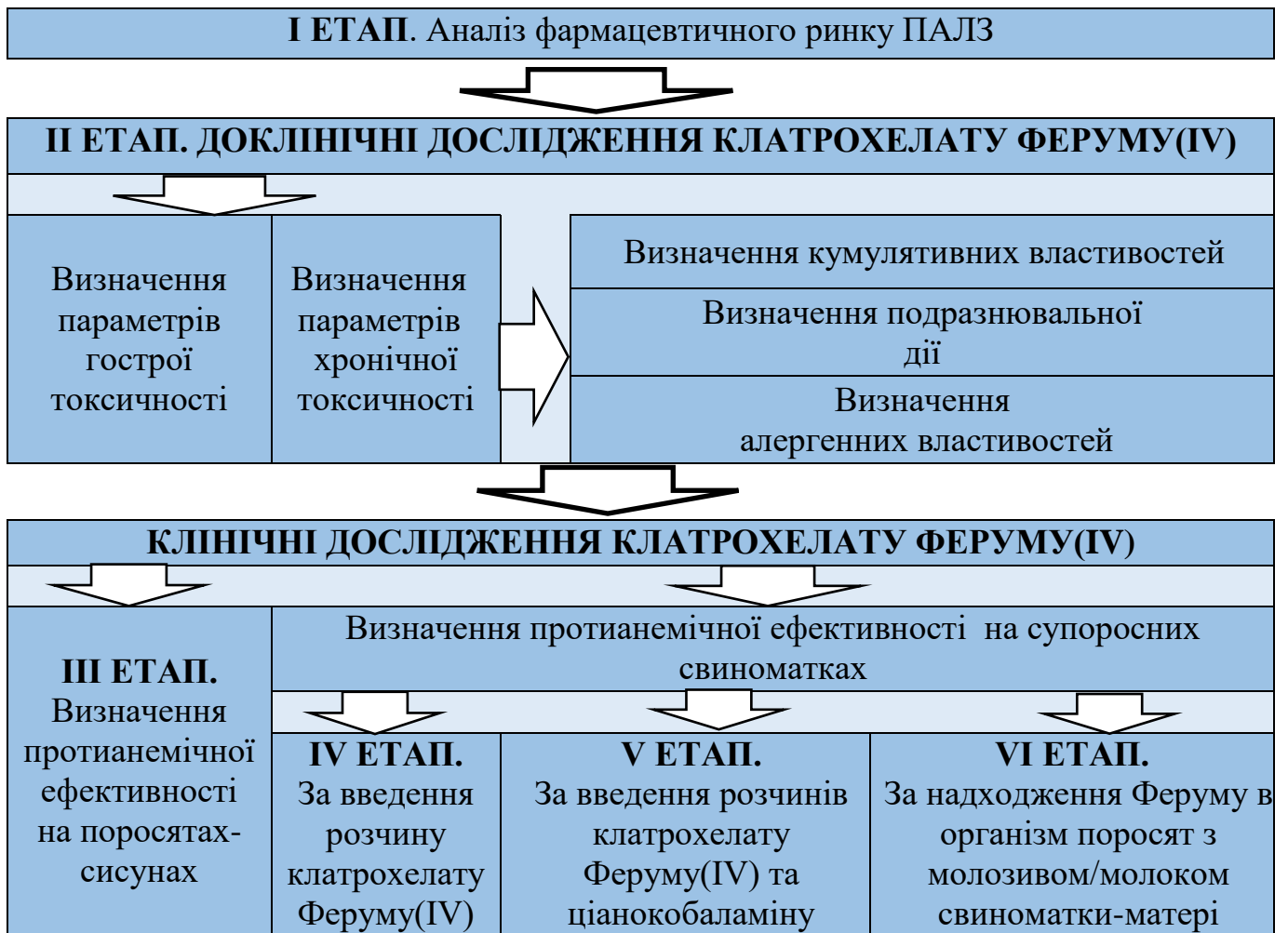


Рис. 1. Схема проведення досліджень

На *другому етапі* проводили комплексні доклінічні дослідження клатрохелату Феруму(IV), згідно з вимогами, наведеними у монографії «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів» (Коцюмбас І. Я., 2006) та за методичними вказівками.

Оскільки гостра токсичність нових речовин повинна досліджуватися на експериментальних тваринах трьох видів: гризунах двох видів та негризунах, дослідження параметрів гострої токсичності клатрохелату Феруму(IV) було проведено на білих мишах, білих щурах і перепелах. Після орієнтовного дослідження проводили розгорнутий дослід (другий етап визначення гострої токсичності), в якому розчин клатрохелату Феруму(IV) у мінімальній дозі не спричиняв загибелі тварин, а у найбільшій дозі летальність становила 100 %. Досліджуваний препарат у формі водного розчину тваринам дослідних груп та дистильовану воду тваринам контрольних груп вводили одноразово внутрішньо за допомогою зонду із розрахунку, щоб об'єм розчину не перевищував 0,5 мл для однієї білої миші, 4–5 мл для одного лабораторного щура/перепела. Дозу обчислювали в 1 мг діючої речовини на 1 кг маси тіла. Значення середньої смертельної дози розраховували з використанням методу Г. Кербера (1931) і методу Г. Першина (1939, 1950), довірчі межі знаходили за методом К. Міллера та М. Тейнтера. Згідно з отриманими

результатами, досліджувану речовину клатрохелат Феруму(IV) класифікували за ступенем небезпечності та токсичності.

Кумулятивні властивості клатрохелату Феруму(IV) досліджували на лабораторних щурах лінії Вістар масою тіла 280–300 г, віком 3,5–4 місяці. Для визначення ступеня кумуляції використовували тест-метод «субхронічної токсичності» за К. С. Лімом та ін. у модифікації К. К. Сидорова. Коефіцієнт кумуляції вираховували за формулою, запропонованою Ю. С. Каганом і В. В. Станкевичем, сумарну середню дозу для однієї дослідної тварини визначали за методом К. К. Сидорова.

Для визначення відносних коефіцієнтів маси внутрішніх органів та гематологічних показників на 24 добу експерименту, за умов легкого ефірного наркозу, проводили евтаназію дослідних тварин і відбирали проби біологічного матеріалу.

За дослідження кумулятивних властивостей клатрохелату Феруму(IV) визначали дезінтоксикаційну функцію печінки. Для цього розробили спосіб визначення дезінтоксикаційної функції печінки, у якому замість барбітуратів (гексеналу або тіопенталу), що традиційно використовуються у таких експериментах, застосовували пропофол. Визначення дезінтоксикаційної функції печінки за цим способом здійснювали за наступною схемою: білим щурам (білим мишам) внутрішньочеревно/підшкірно вводили емульсію пропофолу з розрахунку 100 мг/кг маси тіла. Відзначали початок настання сну (тварина приймає бокове положення) та його тривалість у хвилинах. Для визначення відносного коефіцієнту маси печінки вилучений орган зважували і, користуючись показником кінцевої маси тіла тварин, обчислювали величину коефіцієнта.

Хронічну токсичність клатрохелату Феруму(IV) досліджували на лабораторних тваринах трьох видів: білих мишах, лабораторних щурах і перепелах. У кожному хронічному експерименті було сформовано по три групи білих мишей, лабораторних щурів і перепелів ($n = 15$): гризуни та птиця I групи (контроль) отримували воду; гризунам і птиці II дослідної групи випоювали розчин клатрохелату Феруму(IV) із розрахунку $1/10 DL_{50}$ досліджуваної сполуки; гризунам і птиці III дослідної групи випоювали розчин клатрохелату Феруму(IV) із розрахунку $1/5 DL_{50}$ досліджуваної сполуки. У кожному випадку дослід тривав 30 діб.

Білих мишей, лабораторних щурів і перепелів зважували та відмічали зміни маси їх тіла. Для визначення відносних коефіцієнтів маси внутрішніх органів, морфологічних і біохімічних показників крові на 10, 20, і 30 доби експерименту, за умов легкого ефірного наркозу, проводили евтаназію 5 особин з кожної групи. Гематологічні показники визначали за допомогою приладів та загальноприйнятих методик як і під час дослідження кумулятивних властивостей клатрохелату Феруму(IV).

За патоморфологічних досліджень під час визначення хронічної токсичності клатрохелату Феруму(IV) проводили евтаназію білих мишей і перепелів контрольної та дослідних груп на 10, 20 та 30 доби досліду ($n = 3$). Патолого-анатомічний розтин здійснювали за методом часткової евісцерації (Зон А. Г. та ін.,

2009). Визначали макроскопічні зміни та відбирали шматочки внутрішніх органів для гістологічного дослідження. Останні проводили у лабораторії кафедри анатомії, гістології і патоморфології тварин ім. акад. В. Г. Касьяненка факультету ветеринарної медицини Національного університету біоресурсів і природокористування України. Шматочки внутрішніх органів фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в етанолах зростаючої концентрації та через хлороформ заливали в парафін. Зрізи товщиною 6 ± 2 мм одержували за допомогою санного мікротому і фарбували гематоксиліном Караці та еозином. Гідропічну дистрофію від жирової диференціювали шляхом зафарбовування заморожених гістологічних зрізів Суданом-III (Горальський Л. П. та ін., 2005). Дослідження гістопрепаратів та їх фотографування проводили за допомогою мікроскопа OLYMPUS CX41 і фотокамери OLYMPUS C-5050.

Подразнювальну дію клатрохелату Феруму(IV) досліджували на 20 лабораторних кролях масою тіла 1,8–2 кг, яких за принципом аналогів розподілили на 4 групи (контрольну та три дослідні) по 5 тварин у кожній. За добу до проведення досліду на ділянці спини лабораторних кролів здійснювали депіляцію шкіри на площі 6 см^2 і знежирювали її етиловим спиртом. На шкіру лабораторних кролів II дослідної групи наносили мазь клатрохелату Феруму(IV), виготовлену на вазеліні; на шкіру лабораторних кролів III дослідної групи за допомогою марлевого тампону наносили водний розчин досліджуваної речовини, лабораторним кролям IV дослідної групи підшкірно вводили 0,01 % водний розчин клатрохелату Феруму(IV). Досліджувані лікарські форми застосовували у дозі 1 мл/кг маси тіла (з розрахунку діючої речовини 500 мг/кг маси тіла). Тваринам I контрольної групи за допомогою марлевого тампону наносили дистильовану воду. Через 6, 24 і 48 годин після застосування лікарських форм клатрохелату Феруму(IV) визначали їх подразнювальну дію за наявністю (відсутністю) гіперемії та набряку шкіри і за товщиною складки шкіри, яку вимірювали мікрометром. Больову реакцію тварин визначали пальпацією місць аплікації/ін'єкції досліджуваної речовини. За тваринами здійснювали спостереження упродовж двох тижнів.

Подразнювальну дію клатрохелату Феруму(IV) на слизову оболонку ока досліджували на 5 лабораторних кролях середньою масою тіла 3 кг. У кон'юнктивальний мішок лівого ока тварин із піпетки закапували 0,01 % водний розчин клатрохелату Феруму(IV) (з розрахунку діючої речовини 500 мг/кг маси тіла тварини). Для контролю в праве око тваринам закапували ізотонічний розчин натрію хлориду. Подразнювальну дію клатрохелату Феруму(IV) визначали за наявністю/відсутністю гіперемії кон'юнктиви, ін'єкцією кровоносних судин, станом склери, рогівки, повік.

Досліди з встановлення алергенних властивостей клатрохелату Феруму(IV) проводили на 10 мурчаках масою тіла 500–600 г, яких, в свою чергу, було розподілено на дві групи: I контрольну та II дослідну, по 5 тварин у кожній. Мурчакам II дослідної групи ($n = 5$) двохразово з інтервалом 12 годин вводили у кон'юнктивальний мішок водний розчин клатрохелату Феруму(IV) (з розрахунку діючої речовини 500 мг/кг маси тіла тварини). За таких же умов тваринам I контрольної групи ($n = 5$) вводили стерильний ізотонічний розчин натрію хлориду.

Для одержання контактної сенсibiliзації тваринам дослідної групи на депільовану ділянку шкіри розміром 4 см² упродовж 20 дiб наносили – мазь клатрохелату Феруму(IV), тваринам контрольної групи наносили вазелiн (основа мазі). Через 20 дiб після нанесення препарату оцiнювали (у балах) стан шкіри тварин за ступенем прояву гiперемii та порiвнювали з iнтактною ділянкою шкіри. Для оцiнки прояву запальної реакцiї, до початку та на 20 добу експерименту, визначали температуру шкіри у тварин, а за допомогою штангенциркуля вимiрювали товщину складки їх шкіри.

На *третьому етапi* проводили клiнiчнi дослідження клатрохелату Феруму(IV) за умов його застосування поросятaм-сисунам. Дослідження проводили на свинокомплексi в Обухiвському районi Київської облaстi. Для цього вiдбирали 30 новонароджених поросят (гiбриди порiд ландрас та велика бiла) у перiод їх утримання пiд свиноматками.

Поросят-сисунiв розподiлили на 3 групи (по 10 тварин у кожнiй) за принципом аналогiв – вiк, маса тiла та однаковi умови утримання. На другу добу життя поросятaм I контрольної групи вводили ферумдекстрановий препарат юнiферон у дозi 1 мл (вмiст Феруму(III) в 1 мл 200 мг). В об'емi 2 мл внутрiшньом'язово вводили: поросятaм II дослідної групи – клатрохелат Феруму(IV), розчинений у реополiглюкiнi; поросятaм III дослідної групи – водний розчин клатрохелату Феруму(IV). В 1 мл мiстилося 100 мг дiючої речовини.

Упродовж 30 дiб за поросятaми-сисунами здiйснювали спостереження, зважували на 7, 14 та 30 доби пiсля народження для з'ясування динамiки змiн маси тiла контрольної та дослідної груп. Для визначення гематологiчних показникiв вiдбирали зразки кровi на 7, 14, та 30 добу життя. Для встановлення масової частки Феруму на 30 добу у дослідних поросят вiдбирали проби кровi та пiсля їх забою – шматочки печiнки i селезiнки.

На *четвертому етапi* проводили клiнiчнi дослідження клатрохелату Феруму(IV) за умов його застосування супоросним свиноматкам. Для цього сформуваи 2 групи новонароджених поросят-сисунiв (гiбриди порiд ландрас та велика бiла) за принципом аналогiв у перiод їх утримання iз свиноматками – контрольна та дослідна, по 15 тварин у кожнiй. Поросятa дослідної групи були вiдбранi вiд 5 свиноматок (по 3 вiд кожної), яким у перiод супоросностi двiчi (за 14 та 7 дiб до очiкуваного опоросу) внутрiшньом'язово вводили по 10 мл 10 % розчину клатрохелату Феруму(IV). Поросятaм контрольної групи на другу добу життя вводили ферумдекстрановий препарат юнiферон у дозi 1 мл для тварини (з умiстом Феруму(III) 200 мг/мл).

За дослідними поросятaми здiйснювали спостереження упродовж 2 мiсяцiв. Для визначення гематологiчних показникiв у поросят контрольної та дослідної груп вiдбирали зразки кровi на 1, 5, 9, 12, 30 i 60 доби їх життя.

На *п'ятому етапi* проводили клiнiчнi дослідження клатрохелату Феруму(IV) за умов його введення супоросним свиноматкам одночасно з розчином цiанокобаламiну. Для цього сформуваи 2 групи новонароджених поросят-сисунiв масою 1700–1850 г у перiод їх утримання зi свиноматками – контрольна та дослідна, по 15 тварин у кожнiй. У дослідну групу вiдбрали поросят вiд

5 свиноматок (по 3 від кожної), яким у період супоросності двічі (за 14 та 7 діб до очікуваного опоросу) внутрішньом'язово вводили по 10 мл 10 % розчину клатрохелату Феруму(IV) та по 1 мл розчину ціанокобаламіну, з розрахунку по 500 мкг діючої речовини на одне введення (згідно настанови до препарату). Поросяттам контрольної групи на другу добу життя вводили ферумдекстрановий препарат юніферон у дозі 1 мл для тварини (200 мг Феруму(III) на одне введення). За дослідними поросятами здійснювали спостереження упродовж одного місяця. Їх зважували на 1, 5, 9, 12 і 30 доби після народження та визначали динаміку змін маси тіла у контрольній і дослідній групах. Для визначення гематологічних показників у поросят відбирали зразки крові на 1, 5, 12 та 30 доби життя.

Для імунологічних досліджень використовували сироватку крові поросят, народжених від свиноматок, яким у період супоросності застосовували розчини клатрохелату Феруму(IV) і ціанокобаламіну внутрішньом'язово. Для цього відбирали зразки крові на 1, 5, 12 та 30 доби життя тварин. Визначення імуноглобулінів класів А, G, М проводили за допомогою автоматичного біохімічного та імуноферментного аналізатора ChemWell 2910 Combo (Awareness Technology INC, США).

Для встановлення масової частки Феруму в крові, селезінці та печінці проводили відбір проб крові та шматочків відповідних внутрішніх органів поросят, а для визначення масової частки Феруму в молоці відбирали проби молока у свиноматок. Рівень Феруму в зразках крові та внутрішніх органів поросят і молока свиноматок визначали згідно ДСТУ 7670-2014 «Сировина і продукти харчові. Готування проб. Мінералізація для визначення вмісту токсичних елементів» та ГОСТ 30178-96 «Сировина і продукти харчові. Атомно-абсорбційний метод визначення токсичних елементів».

На *шостому етапі* за умов, описаних як у попередньому етапі, які передбачали двохразове внутрішньом'язове введення свиноматкам дослідної групи в період супоросності (за 14 та 7 діб до очікуваного опоросу) розчинів клатрохелату Феруму(IV) та ціанокобаламіну, а свиноматкам контрольної групи – ізотонічного розчину натрію хлориду відповідно, досліджували надходження Феруму в організм поросят з молозивом/молоком свиноматки. Для цього відбирали проби молозива/молока впродовж першого тижня після народження поросят. Уміст Феруму в молозиві/молоці визначали згідно ДСТУ 7670-2014.

Експериментальні дослідження проведено згідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», схвалених на Першому національному конгресі з біоетики (Київ, 20.09.2001 р.), узгоджених із положеннями Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 18.03.1986 р.), із дотриманням вимог статті 26 Закону України № 5456-VI від 16.10.2012 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження» і Директиви ЄС 86/609/ ЄС від 24.11.1986 р.

Згідно з висновком Комісії з питань біоетики у Національному університеті біоресурсів і природокористування України від 30 червня 2021 року, проведені експериментальні дослідження не суперечать загальноприйнятим біоетичним нормам, виконані з дотриманням відповідних міжнародних положень щодо

проведення експериментальних робіт та клінічних досліджень і можуть бути використані в матеріалах дисертації.

Отриманий цифровий матеріал оброблено статистично за допомогою комп'ютерної програми з визначенням середньої арифметичної (M), статистичної помилки середньої арифметичної (m), вірогідності різниці (p) між середніми арифметичними двох варіаційних рядів за критерієм вірогідності (t) Стьюдента. Різницю між двома величинами вважали вірогідною за $p < 0,05$. Для непараметричних даних використовували критерій χ^2 та Крускала-Уолліса, Манна-Уїтні з урахуванням поправки Бонфероні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ

Аналіз фармацевтичного ринку протианемічних ветеринарних препаратів, зареєстрованих в Україні впродовж 2017–2022 рр. Вітчизняний фармацевтичний ринок ферумовмісних ветеринарних препаратів у 2017 році був представлений 13-ма лікарськими засобами з групи QV03A Протианемічні засоби. Препарати Феруму, згідно АТС-vet класифікації. Асортимент таких препаратів на 38 % забезпечувався фармацевтичним товаром українських виробників, зокрема «O.L.KAR-АгроЗооВет-Сервіс», ПП «Фарматон», НВФ «Бровафарма», ТзОВ «Дослідно-експериментальне виробництво інституту епізоотології», ПП «Біофарм», ТОВ «Ветсинтез». Імпортовану продукцію (62 %) представляли закордонні фармацевтичні компанії країн: Польщі, Франції, Королівства Данії, Естонії, Чеської Республіки та Південної Кореї.

У складі сучасних препаратів використовується декстрановий комплекс гідроксиду Феруму(III). Всього 46 % лікарських засобів містили його комбінації з іншими активно діючими речовинами, зокрема у 4 препаратах (Інтрафер-100 В₁₂, Інтрафер-200 В₁₂, Феровіта-200, Ферровет+В₁₂), окрім Феруму, був ціанокобаламін. З вищезазначених тільки Ферровет+В₁₂ є препаратом вітчизняного виробництва (ТОВ «Ветсинтез»).

У цілому сучасний фармацевтичний ринок ветеринарних препаратів України був у достатній мірі забезпечений протианемічними лікарськими засобами (ПАЛЗ) для свиней, проте здебільше імпортованими (рис. 2).

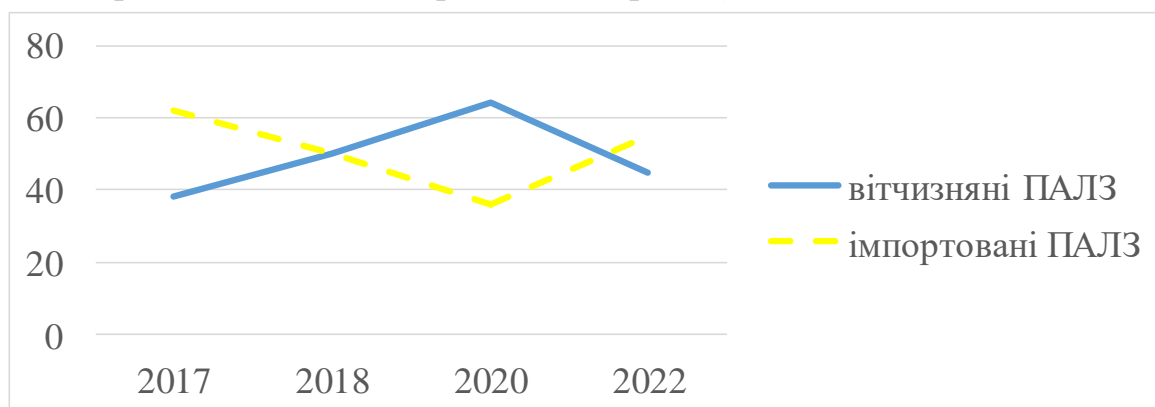


Рис. 2. Тенденції на вітчизняному фармацевтичному ринку ПАЛЗ упродовж 2017–2022 рр.

Як видно з представленої діаграми частка українських ПАЛЗ була дещо більшою у 2020 році. Проте у 2022 році вже переважала частка імпорتنих препаратів з даної фармакологічної групи.

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛАТРОХЕЛАТУ ФЕРУМУ(IV)

Гостра токсичність клатрохелату Феруму(IV). Токсичний вплив клатрохелату Феруму(IV) за внутрішнього введення білим мишам проявлявся за дози 500 і більше мг/кг маси тіла. За таких умов загибель у дослідних групах становила від 1 до 6 білих мишей (табл. 1).

Таблиця 1

Дослідження гострої токсичності клатрохелату Феруму(IV) на білих мишах

Доза, мг/кг	Загинуло/вижило	Доза, мг/кг	Загинуло/вижило
100	0/6	1500	4/2
500	1/5	2000	5/1
1000	2/4	2500	6/0

Показники DL_{50} , клатрохелату Феруму(IV) на білих мишах, визначеної різними методами, майже не відрізнялися: згідно методу Г. Кербера, $DL_{50} = 1258,33$ мг/кг, а за методом Г. Першина $DL_{50} = 1258,5$ мг/кг; $m = 144,87$.

За проведення орієнтовного дослідження на лабораторних щурах токсичний вплив клатрохелату Феруму(IV) за внутрішнього введення не проявлявся. Тому можна стверджувати, що досліджувана речовина є нетоксичною для лабораторних тварин цього виду і, відповідно, проводити основний дослід з визначення DL_{50} було недоцільно.

За дослідження гострої токсичності клатрохелату Феруму(IV) у перепелів, їх загибель спостерігали у II–VI групах упродовж 8 діб після введення препарату. З наведених у табл. 2 даних видно, що клатрохелат Феруму(IV) спричиняє токсичний вплив та загибель перепелів за внутрішнього введення у дозі 600 і більше мг/кг маси тіла.

Таблиця 2

Дослідження гострої токсичності клатрохелату Феруму (IV) на перепелах

Доза, мг/кг	Загинуло/вижило	Доза, мг/кг	Загинуло/вижило
500	0/7	800	4/3
600	1/6	900	6/1
700	2/5	1000	7/0

На підставі отриманих результатів було проведено розрахунки DL_{50} клатрохелату Феруму(IV) для перепелів: за методом Кербера $DL_{50} = 764,29$ мг/кг, за методом Г. Першина, $DL_{50} = 764,0$ мг/кг; $m = 32,71$.

Отже, згідно отриманих даних щодо параметрів гострої токсичності для білих мишей та перепелів, клатрохелат Феруму(IV) відповідає III класу небезпечності згідно класифікації хімічних речовин за ступенем небезпечності (ГОСТ 12.1.007-76),

та IV класу і ступеню токсичності – малотоксичні речовини, відповідно до класифікації речовин за токсичністю.

Кумулятивні властивості клатрохелату Феруму(IV) в організмі лабораторних щурів. За дослідження кумулятивних властивостей клатрохелату Феруму(IV) в організмі лабораторних щурів тест-методом «субхронічної токсичності» встановлено, що коефіцієнт кумуляції становить більше 6,88 одиниці. Це вказує на слабо виражені кумулятивні властивості клатрохелату Феруму(IV).

Контроль динаміки змін маси тіла тварин дослідної групи упродовж 24 діб засвідчив, що за щоденного введення клатрохелату Феруму(IV) у наростаючій дозі спочатку маса тіла збільшується, а з 12 доби поступово зменшується, порівняно з контролем. Це свідчить про пригнічення процесів синтезу в організмі дослідних тварин. Проведеним аналізом відносної маси внутрішніх органів за 24 добового введення клатрохелату Феруму(IV) у зростаючих дозах встановили зміни відносних коефіцієнтів маси печінки, нирок, серця і селезінки. Зокрема, порівняно з контролем зменшився на 22,7 % ($p \leq 0,05$) відносний коефіцієнт маси серця, тоді як збільшилися на 22 % ($p \leq 0,05$) та 24 % ($p \leq 0,05$) відносні коефіцієнти маси печінки і нирок відповідно. Зазначаємо, що відносний коефіцієнт маси селезінки лабораторних щурів дослідної групи зменшився на 41 % порівняно з контролем. Такі зміни найчастіше реєструються в організмі тварин за інтоксикації різними хімічними речовинами та пояснюються вираженими атрофічними процесами у селезінці та гемолітичними явищами.

Застосування клатрохелату Феруму(IV) стимулювало функціональний стан кісткового мозку у лабораторних щурів, що проявлялося збільшенням кількості еритроцитів на 9,6 %. Отримані результати біохімічних досліджень сироватки крові вказують на пригнічення протеїнсинтезувальної функції в організмі лабораторних щурів (табл. 3).

Таблиця 3

Біохімічні показники сироватки крові лабораторних щурів через 24 доби після введення розчину клатрохелату Феруму(IV) ($M \pm m$, $n=6$)

Показник	Група тварин	
	I (контрольна)	II (дослідна)
Протеїн загальний, г/л	70,41±1,16	55,62±0,26*
Альбуміни, %	41,67±1,54	24,08 ± 0,26
Глюкоза, ммоль/л	6,88±0,21	9,40±0,51*
АлАТ, ммоль / (год · л)	0,43±0,03	0,46±0,03
АсАТ, ммоль / (год · л)	1,0±0,06	1,07±0,05
ЛФ, ммоль / (год · л)	3,25±0,21	5,53±0,28*
Креатинін, мкмоль/л	76,52±1,09	83,10±0,97

Примітка: ступінь вірогідності – * – $p \leq 0,05$.

Вміст протеїну загального у сироватці крові лабораторних щурів дослідної групи знижувався на 21 % ($p \leq 0,05$) порівняно з контролем. Уміст альбумінів у сироватці зменшився в 1,7 рази ($p \leq 0,05$) порівняно з контролем, що свідчить про зниження адаптаційної здатності та резистентності організму дослідних тварин.

Встановлено, що активність аспартат- та аланінамінотрансферази у сироватці крові щурів дослідної групи залишалися без змін порівняно з такими у тварин контрольної групи, натомість, активність лужної фосфатази зростала в 1,7 рази ($p \leq 0,05$), що можливо є наслідком холестазу, закупорки чи ураження жовчних протоків. Пригнічення протеїнсинтезувальної функції печінки часто корелює із зменшенням у крові вмісту загального протеїну. Підтвердженням цього є отримані результати щодо активності лужної фосфатази та зміни рівня загального протеїну. Встановлено, що вміст глюкози у сироватці крові лабораторних щурів дослідної групи збільшився на 36,6 % ($p \leq 0,01$) порівняно з контролем, що є свідченням розвитку гіперглікемії. Незначне збільшення вмісту креатиніну (на 8,6 %) свідчить про порушення функції нирок, а також, про зменшення використання амінокислот для відновлення пошкоджених тканин на фоні підвищення їх використання для енергетичних потреб організму.

Хронічна токсичність клатрохелату Феруму(IV) для білих мишей. Дослідженнями встановлено, що вживання білим мишам розчину клатрохелату Феруму(IV) у дозах 125,8 мг/кг м. т. (II дослідна група) та 251,6 мг/кг м. т. (III дослідна група) не спричиняло видимих ознак інтоксикації та загибелі тварин. На 10 і 20 доби спостереження у дослідних тварин був збережений апетит. Поведінкові реакції дослідних тварин також були адекватними та відображали нормальний функціональний стан їх центральної нервової системи. На 30 добу відмічали кореляційну закономірність між застосованою дозою досліджуваної речовини та пригніченим станом білих мишей дослідних груп. Шерсть у білих мишей втрачала блиск, була скуйовдженою, фекалії м'якої консистенції, маса тіла зменшувалася порівняно з контрольною групою (рис. 3).

Маса тіла, г

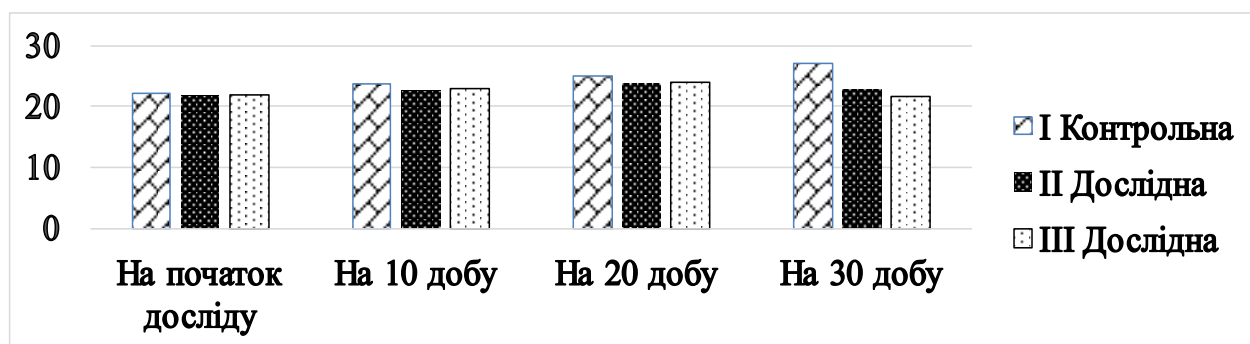


Рис. 3. Динаміка маси тіла білих мишей за тривалого застосування розчину клатрохелату Феруму(IV) (n=5)

Встановлено, що маса тіла білих мишей дослідних груп була незначно меншою на 10 добу, не відрізнялася від показника у мишей контрольної групи на 20 добу, тоді як на 30 добу вірогідно зменшувалася на 16 % у білих мишей, які отримували клатрохелат Феруму(IV) в дозі 125,8 мг/кг м. т., та на 21 % у білих мишей, які отримували клатрохелат Феруму(IV) в дозі 251,6 мг/кг м. т.

За аналізу відносних коефіцієнтів маси внутрішніх органів білих мишей відмічали тенденцію до їх збільшення на 10 добу, причому за дози 251,6 мг/кг маси

тіла (III дослідна група) ці зміни були більш вираженими, ніж за дози 125,8 мг/кг маси тіла (II дослідна група). На 30 добу досліджень відносний коефіцієнт маси печінки був меншим на 5 % у білих мишей II дослідної групи (доза 125,8 мг/кг) і на 13 % ($p \leq 0,05$) – у білих мишей III дослідної групи (доза 251,6 мг/кг). Відносний коефіцієнт маси серця був меншим на 29 % ($p \leq 0,05$) у білих мишей II дослідної групи і на 43 % ($p \leq 0,05$) – у білих мишей III дослідної групи порівняно з контрольною групою. Відносні коефіцієнти маси нирок та селезінки у білих мишей обох дослідних груп мали тенденцію до зменшення. Отже, отримані показники відносних коефіцієнтів маси внутрішніх органів білих мишей засвідчують про помірну токсичну дію клатрохелату Феруму(IV) у хронічному досліді.

Гематологічні показники білих мишей за визначення хронічної токсичності клатрохелату Феруму(IV) характеризувалися лейкоцитозом ($p \leq 0,05$), гіпопротеїнемією ($p \leq 0,05$), зниженням вмісту сечової кислоти ($p \leq 0,05$), підвищенням активності аспарагінової амінотрансферази та лужної фосфатази ($p \leq 0,05$).

За гістологічних досліджень печінки білих мишей за хронічного отруєння клатрохелатом Феруму(IV) у різних дозах реєстрували виражені мікроскопічні зміни. Проте ступінь вираженості цих змін залежав від дози досліджуваної сполуки та тривалості її надходження в організм. У печінці білих мишей, які одержували $1/5 DL_{50}$ клатрохелату Феруму(IV), на 10 добу реєструвалися зерниста дистрофія гепатоцитів, а в частині печінкових клітин – заповнені рідиною вакуолі в цитоплазмі (гідропічна дистрофія). На 20 добу відмічали прогресування гідропічної дистрофії у гепатоцитах, що призводило до повного лізису їх цитоплазми у частини печінкових клітин (рис. 4).

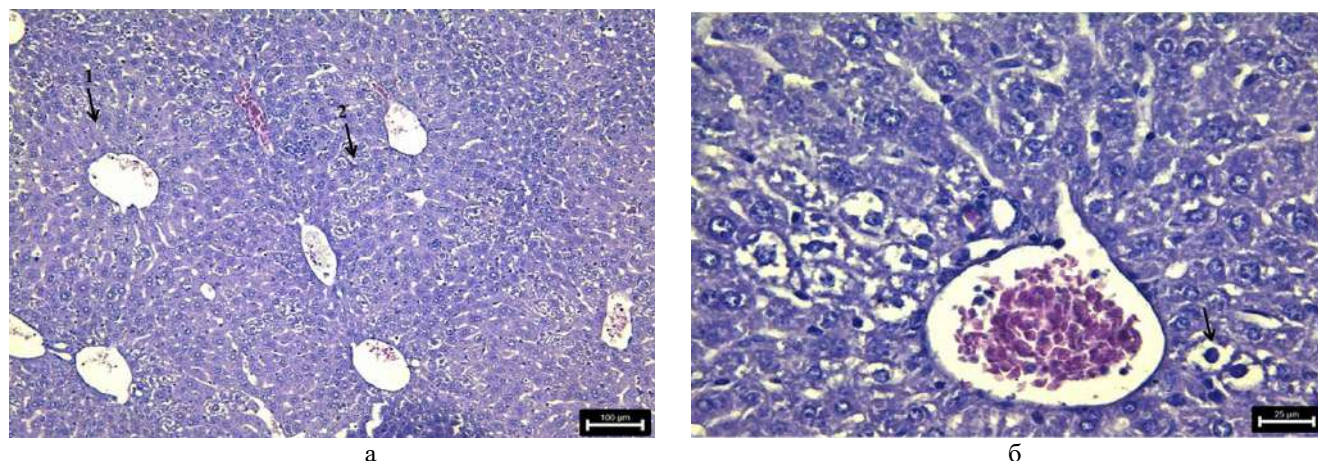


Рис. 4. Печінка білої миші за хронічного експериментального токсикозу клатрохелатом Феруму(IV) ($1/5 DL_{50}$) на 20 добу: а – 1 – зерниста дистрофія гепатоцитів; 2 – гідропічна дистрофія гепатоцитів; б – 1 – повний лізис цитоплазми (фарб. гематоксилін Караці та еозин)

На 30 добу кількість гепатоцитів у стані гідропічної дистрофії помітно збільшувалася, але фрагментація печінкових пластинок і дезорганізація структури печінкових часточок, як і на 10 добу, не виявлялися.

У печінці білих мишей, які одержували $1/10$ DL_{50} клатрохелату Феруму(IV), на 10 добу, як і за дози $1/5$ DL_{50} , реєструвалися зерниста дистрофія гепатоцитів, а в частині печінкових клітин – ознаки гідропічної дистрофії. Проте кількість печінкових клітин з ознаками гідропічної дистрофії була помітно меншою. На 20 добу кількість клітин з гідропічною дистрофією дещо збільшувалася, а на 30 добу виявлялася вже невелика кількість гепатоцитів з повним лізисом цитоплазми (рис. 5).

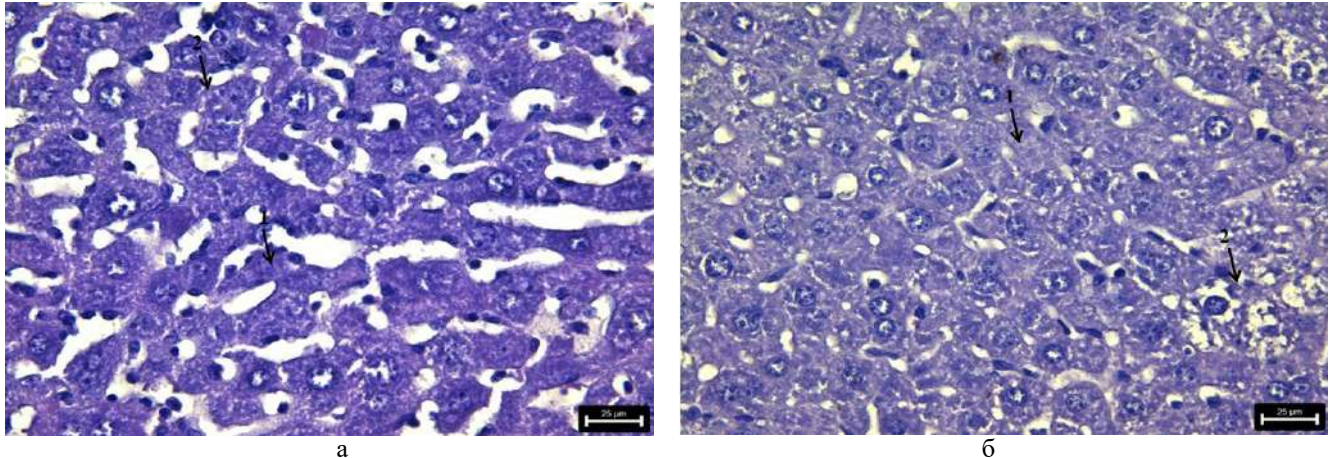


Рис. 5. Печінка білої миші за хронічного експериментального токсикозу клатрохелатом Феруму(IV) ($1/10$ DL_{50}): а – на 10 добу: 1 – зерниста дистрофія гепатоцитів; 2 – заповнені рідиною вакуолі в цитоплазмі гепатоцита; б – на 30 добу: 1 – зерниста дистрофія гепатоцитів; 2 – гідропічна дистрофія гепатоцитів (фарб. гематоксилін Караці та еозин)

Таким чином, за хронічної інтоксикації у печінці білих мишей, які отримували клатрохелат Феруму(IV) в дозі $1/10$ DL_{50} , мікроскопічні зміни були подібними до змін у печінці білих мишей, яким застосовували препарат у дозі $1/5$ DL_{50} . Проте ступінь виразності цих змін був меншим, що відображало дещо менший ступінь пошкодження органу.

Хронічна токсичність клатрохелату Феруму(IV) для лабораторних щурів та перепелів. Упродовж 30 діб за щоденного перорального введення клатрохелату Феруму(IV) білим щурам у дозах 500 та 1000 мг/кг маси тіла та перепелам у дозах $1/10$ DL_{50} (76,43 мг/кг м. т.) та $1/5$ DL_{50} (152,86 мг/кг м. т.) не відмічали клінічних ознак отруєння та загибелі, лише на 30 добу спостерігали пригнічений стан у тварин та птиці дослідних груп, який був більш виражений за більшої дози досліджуваної сполуки. Маса тіла білих щурів на 30 добу була меншою від показника контролю на 9–11 % ($p \leq 0,05$), перепелів – на 3–5 %.

За аналізу коефіцієнтів маси внутрішніх органів білих щурів на 10 добу відмічали вірогідне збільшення маси печінки і нирок, та зменшення маси серця і селезінки у тварин дослідних груп, причому за дози 1000 мг/кг м. т. (III дослідна група) ці зміни були більш вираженими, ніж за дози 500 мг/кг м. т. На 20 добу встановлено лише вірогідне зменшення відносного коефіцієнту маси серця у білих щурів обох дослідних груп та збільшення відносного коефіцієнту нирок у тварин III дослідної групи. Зміни відносних коефіцієнтів маси внутрішніх органів білих

щурів дослідних груп на 30 добу характеризувалися збільшенням маси печінки на 31 % ($p \leq 0,05$) (II дослідна група) і на 34 % ($p \leq 0,05$) (III дослідна група) та нирок на 13 % (II дослідна група) і на 25 % ($p \leq 0,05$) (III дослідна група). Відносні коефіцієнти маси серця і селезінки були меншими на 20 % у білих щурів II дослідної групи і на 40 % ($p \leq 0,05$) – у білих щурів III дослідної групи порівняно з контролем, що засвідчує про розвиток змін у будові цих органів.

Встановлено зміни відносних коефіцієнтів внутрішніх органів перепелів залежно від дози клатрохелату Феруму(IV): вірогідне зменшення на 10, 20 та 30 доби відносних коефіцієнтів маси печінки і селезінки перепелів у дослідних групах та збільшення на 30 добу відносних коефіцієнтів маси нирок птиці порівняно з контролем.

Гематологічні показники за хронічної токсичності клатрохелату Феруму(IV) у лабораторних щурів характеризувалися лейкоцитопенією ($p \leq 0,05$), гіпогемоглобінемією ($p \leq 0,05$), гіпопротеїнемією ($p \leq 0,05$), гіперглікемією ($p \leq 0,05$), гіперурикемією ($p \leq 0,05$), зниженням активності аланінамінотрансферази ($p \leq 0,05$). У перепелів реєструвалися еритроцитопенія ($p \leq 0,05$), тромбоцитопенія ($p \leq 0,05$), гіпогемоглобінемія ($p \leq 0,05$), зменшення показника гематокриту ($p \leq 0,05$), гіперурикемія ($p \leq 0,05$) та підвищення активності лужної фосфатази ($p \leq 0,05$).

Мікроскопічні зміни у печінці перепелів на 10 добу характеризувалися зернистою дистрофією гепатоцитів, а на 20 добу – гідропічною дистрофією та гіперплазією купферівських клітин. У міокарді за дії клатрохелату Феруму(IV) в дозі $1/5 DL_{50}$ на 20 добу спостерігалися набряк та зерниста дистрофія міокардіоцитів, дисконкомплексція їх пучків; на 30 добу – зернистий розпад саркоплазми, дисконкомплексція та фрагментація пучків м'язових волокон. У той же час клатрохелат Феруму(IV) в дозі $1/10 DL_{50}$ спричиняв лише застій, набряк та зернисту дистрофію міокардіоцитів.

Подразнювальна дія клатрохелату Феруму(IV). За дослідження подразнювальної дії на лабораторних кролях упродовж перших годин експерименту тварини проявляли неспокій, що свідчить про стресову відповідь їх організму на втручання. Через 24 години стан тварин нормалізувався, відновився апетит та рухова активність. Загибелі тварин не спостерігали.

Клатрохелат Феруму(IV) за аплікацій на шкіру та підшкірної ін'єкції не спричиняв місцевої подразнювальної дії у лабораторних кролів, відповідно за показниками гіперемії, набряку шкіри, товщини шкірної складки, порівняно з контролем.

Не встановлено реакції кон'юнктиви лабораторних кролів на дію розчину клатрохелату Феруму(IV) через 30 хвилин, 1, 3, 6, 12, 24 і 48 годин після його інстиляції.

Алергенні властивості клатрохелату Феруму(IV). За дослідження алергенних властивостей клатрохелату Феруму(IV) на мурчаках у тварин дослідної групи, яким упродовж 20 діб наносили на шкіру клатрохелат Феруму(IV) у формі мазі на вазеліні, не було виявлено будь-якого прояву свербіжжю, підвищення місцевої температури та набряку шкіри, що засвідчує відсутність алергічної реакції. Реакцію

також не спостерігали у мурчаків контрольної групи, яким наносили мазеву основу вазелін.

Не відмічали реакції кон'юнктиви у сенсibiliзованих та інтактних мурчаків через 1 і 12 годин після інстиляції досліджуваної сполуки.

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛАТРОХЕЛАТУ ФЕРУМУ(IV)

Серед тварин як дослідних, так і контрольних груп упродовж усіх етапів та в усіх проведених експериментах не було відмічено народження мертвих поросят та будь-яких клінічних ознак анемії (блідості слизових оболонок, скуйовдженості щетини, сухості чи морщення шкіри поросят, прискорення пульсу чи ритму дихання, відставання у рості, розладів травлення, малорухливості, що характерно за анемії). Натомість поросята активно ссали свиноматок, природно конкуруючи за соски з більшим рівнем лактації, що закономірно впливало на їх ріст та розвиток, а у подальшому – на підвищення продуктивності. Причому тварини дослідної групи були більш активними, ніж поросята контрольної групи.

Протианемічна ефективність клатрохелату Феруму(IV) за його застосування поросяттам-сисунам. Динаміка змін маси тіла поросят контрольної та дослідних груп відрізняється упродовж всього періоду дослідження. Проте на 30 добу досліджень показник маси тіла поросят I контрольної та III дослідної груп (застосовували водний розчин клатрохелату Феруму(IV) були однаковими, а показник маси тіла поросят II дослідної групи (застосовували розчин клатрохелату Феруму(IV) на реополіглюкіні) – найвищим (рис. 6).

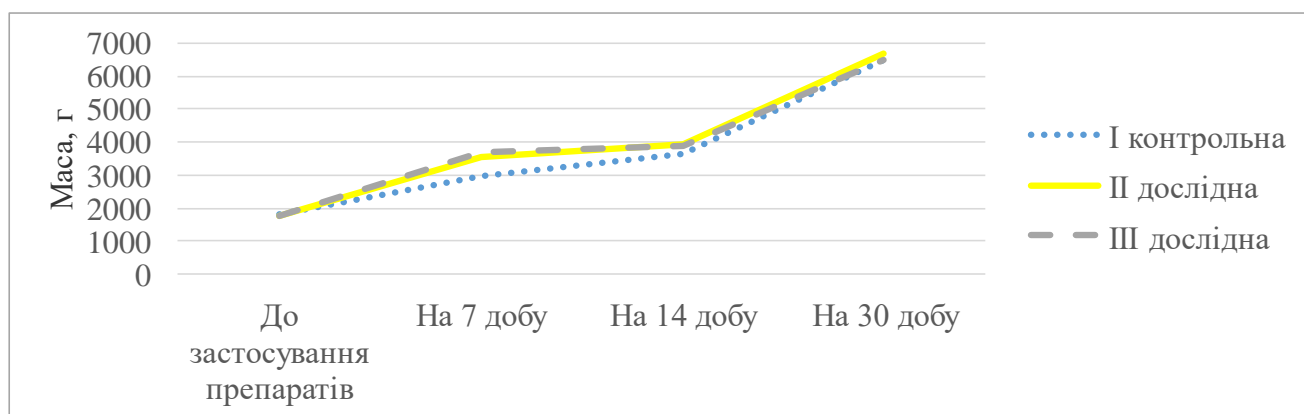


Рис. 6. Динаміка маси тіла поросят за впливу препаратів Феруму у валентностях III та IV, г ($M \pm m$, $n=10$)

Маса тіла поросят II та III дослідних груп на 7 добу після застосування препаратів була більшою від показника в контролі на 20 та 25 % відповідно; на 14 добу – на 8 та 7 % відповідно. У той же час через 30 діб маса тіла поросят III дослідної групи не відрізнялася від маси тіла поросят контрольної групи, а маса тіла поросят II дослідної групи була більшою від показника в контролі на 3 %.

Встановлено, що клатрохелат Феруму(IV), розчинений у воді для ін'єкцій та реополіглюкіні, мав вищу протианемічну активність порівняно з контролем. Про це

свідчить динаміка вірогідних змін кількості еритроцитів, вмісту гемоглобіну і величини гематокриту, вмісту Феруму в сироватці крові та його масової частки у крові, печінці та селезінці поросят.

За впливу клатрохелату Феруму(IV) стимулювався гемоцитопоез у поросят дослідних груп, на що вказують вірогідно більші показники вмісту гемоглобіну та кількості еритроцитів у їх крові, величини гематокриту порівняно з показниками поросят контрольної групи. На 14 добу після застосування препаратів Феруму(IV) кількість еритроцитів, уміст гемоглобіну та показник гематокриту підвищувалися, зокрема у крові поросят II дослідної групи в 1,7; 1,3; 1,1 рази ($p \leq 0,05$, $p \leq 0,05$), у III дослідної групи – в 1,7; 1,6; 1,1 рази ($p \leq 0,05$) відповідно, порівняно з контролем. Це можна пояснити тим, що застосування ферумовмісних препаратів на основі клатрохелату Феруму(IV) у дослідних групах поросят, попередило еритроцитопенію та гіпогемоглобінемію, які розвиваються за недостатньої гемоцитопоетичної функції їх кісткового мозку (рис. 7 а, б, в).

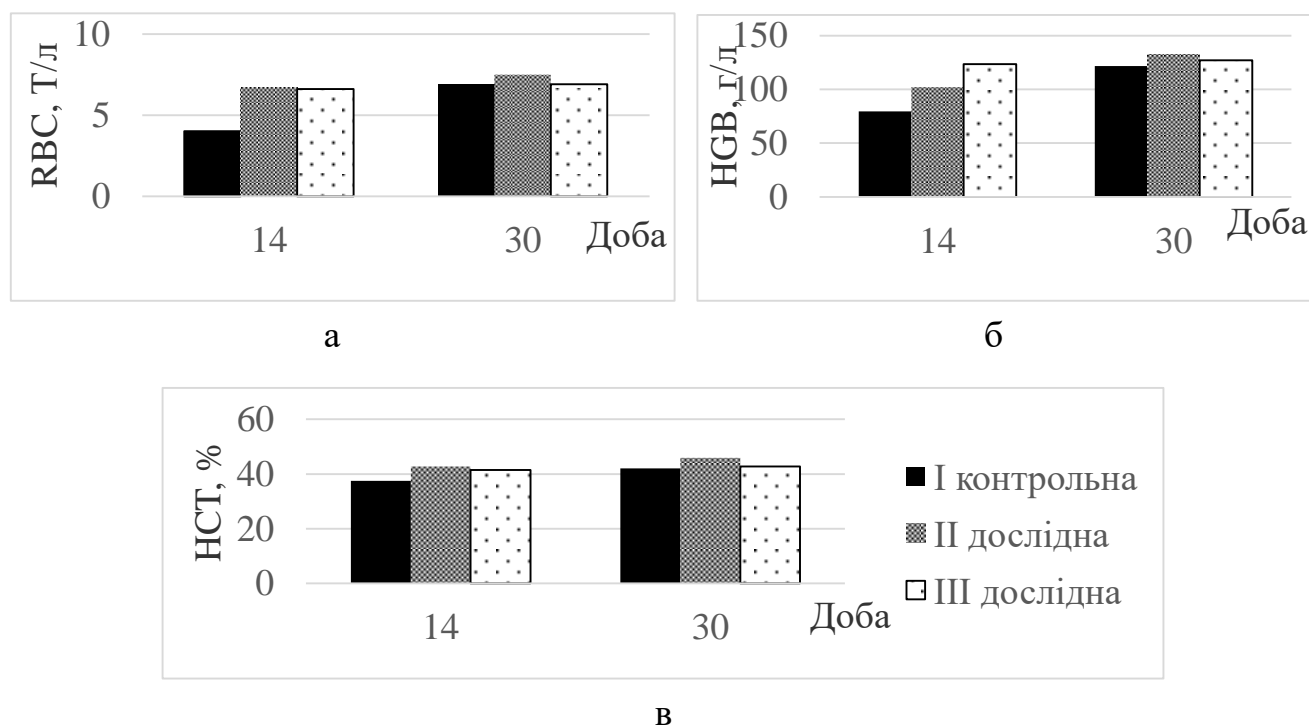


Рис. 7. Динаміка кількості еритроцитів (а), вмісту гемоглобіну (б) та гематокритної величини (в) у крові поросят за впливу препаратів Феруму у валентностях III та IV ($M \pm m$, $n=10$)

Через 30 діб після народження у крові поросят II дослідної групи від показників контролю були більшими кількість еритроцитів та показник гематокриту на 9 % ($p \leq 0,05$), уміст гемоглобіну – на 8,5 % ($p \leq 0,05$), а у крові поросят III дослідної групи зростав лише уміст гемоглобіну на 4,0 % ($p \leq 0,05$). Високий профілактичний протианемічний ефект клатрохелату Феруму(IV), розчиненого у воді для ін'єкцій та реополіглокіні, додатково засвідчувала динаміка індексів крові, зокрема MCV, MCH, MCHC та ін.

Біохімічні показники сироватки крові поросят за впливу препаратів Феруму в валентностях III та IV. Важливу інформацію про метаболізм в організмі поросят за впливу Феруму в валентностях III та IV було отримано за вивчення упродовж 30 діб динаміки змін біохімічних показників сироватки крові. Через 14 діб було встановлено вірогідне збільшення умісту протеїну загального у сироватці крові II дослідної групи на 13 %, у III дослідної групи – на 18 %; через 30 діб у сироватці крові поросят II та III дослідних груп також вірогідно вищим від контролю був уміст протеїну загального на 3 та 7 % відповідно (рис. 8).

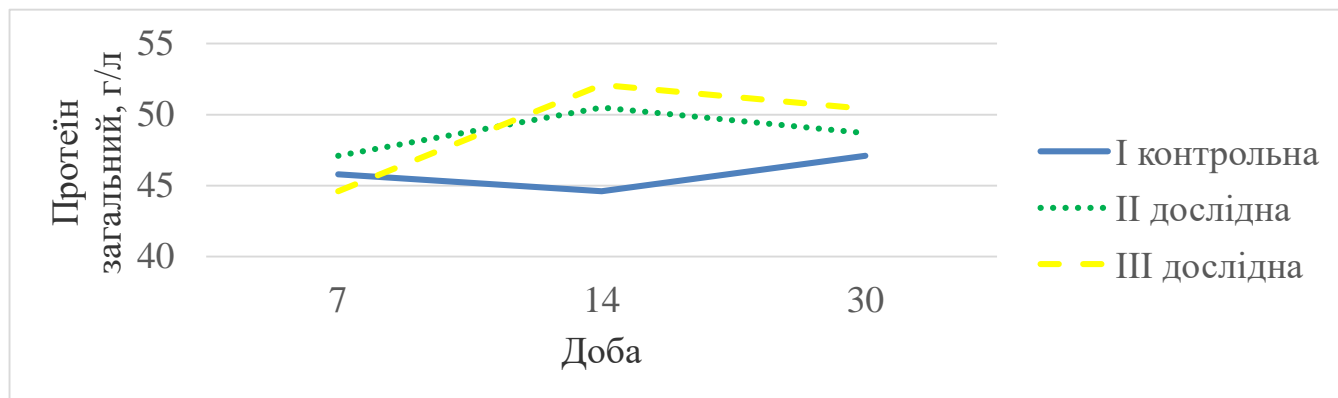


Рис. 8. Динаміка протеїну загального у сироватці крові поросят за впливу препаратів Феруму в валентностях III та IV ($M \pm m$, $n=10$)

Також через 14 діб було встановлено вірогідне збільшення, порівняно з контролем, наступних показників: α_2 -глобулінів – у сироватці крові поросят II дослідної групи на 22 %, у сироватці крові поросят III дослідної групи на 29 %; β -глобулінів – у сироватці крові II дослідної групи на 9 %, у сироватці крові III дослідної групи на 23 %. Уміст γ -глобулінів у сироватці крові II дослідної групи підвищувався на 4 %, а у сироватці крові поросят III дослідної групи – вірогідно знижувався на 6 %, порівняно з контролем. Уміст альбумінів у сироватці крові II дослідної групи вірогідно підвищувався на 14 %, а у сироватці крові поросят III дослідної групи – знижувався на 5 %, порівняно з контролем. Через 30 діб у сироватці крові поросят II та III дослідних груп вірогідно вищим від контролю був уміст α_2 -глобулінів – на 14 та 33 % відповідно; уміст β -глобулінів – на 28 та 41 % відповідно порівняно з контролем. Уміст γ -глобулінів у сироватці крові поросят II та III дослідних груп був меншим на 23 та 7 % відповідно, ніж у контролі.

Уміст Феруму в сироватці крові та його масова частка у крові, печінці та селезінці за впливу препаратів Феруму в валентностях III та IV. На 7, 14 та 30 доби уміст Феруму в сироватці крові поросят II дослідної групи був вищим у 1,7; 2,3; 1,5 ($p \leq 0,05$) рази відповідно, а у сироватці крові поросят III дослідної групи – у 1,5; 1,4; 1,2 ($p \leq 0,05$) рази відповідно, порівняно з контролем. Встановлено, що уміст Феруму в крові, печінці та селезінці дослідних поросят залежить від застосованого препарату (рис. 9).

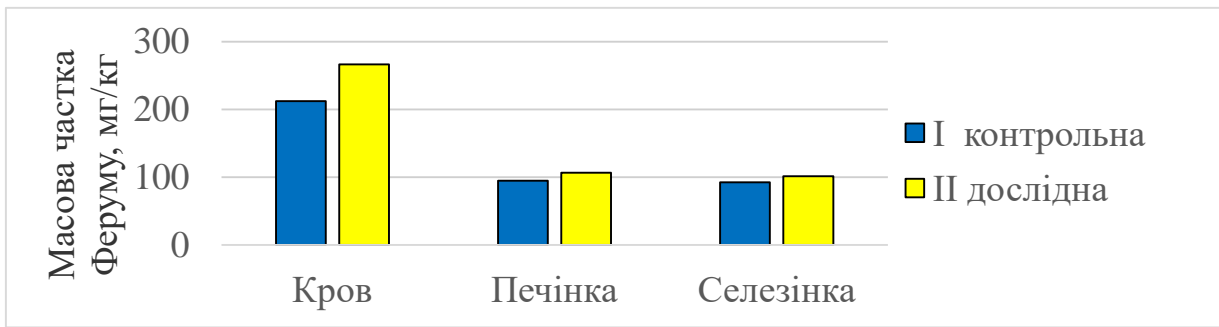


Рис. 9. Маса частка Феруму в крові, печінці та селезінці поросят віком 30 днів за впливу препаратів Феруму (III) і (IV), мг/кг ($M \pm m$, $n=5$)

На 30 добу рівень Феруму був більшим у крові, печінці та селезінці поросят II дослідної групи (застосовували розчин клатрохелату Феруму(IV) на реополіглокіні) на 25, 13 та 10 % відповідно, ніж за застосування ферумовмісного декстранового препарату (I контрольна група).

Протианемічна ефективність клатрохелату Феруму(IV) за його застосування супоросним свиноматкам. Досліджено динаміку маси тіла поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV). Встановлено, що впродовж перших 2 місяців життя маса тіла поросят дослідної групи, починаючи з 9 доби, була більшою в 1,03–1,35 рази, порівняно з контролем (рис. 10).

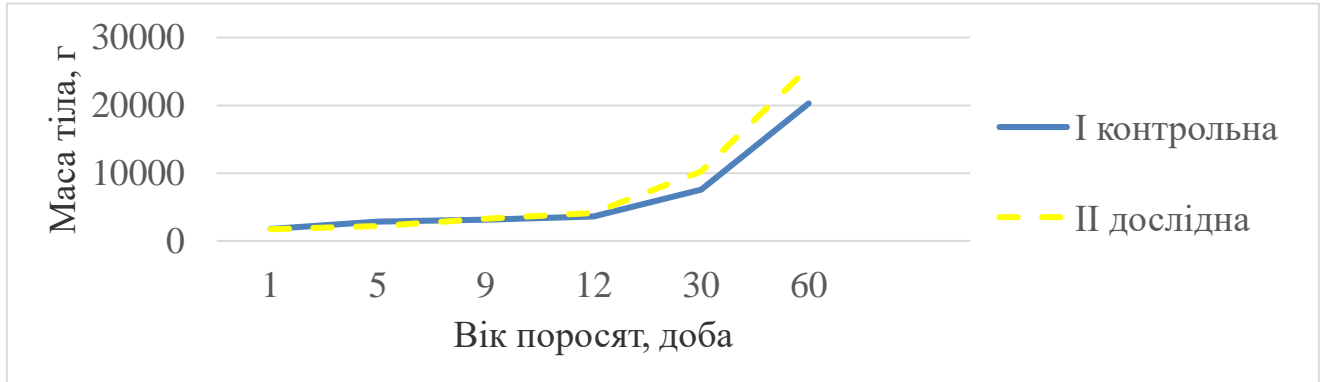


Рис. 10. Маса тіла дослідних поросят, г ($M \pm m$, $n=15$)

Встановлено, що вміст гемоглобіну в крові поросят дослідної групи у період з 5 до 30 доби був вірогідно нижчим в 1,1–1,3 рази, ніж у контролі, а на 60 добу не відрізнявся від показника контрольної групи. Кількість еритроцитів у крові поросят дослідної групи у критичний період прояву ферумодефіциту (5–9 доби) була вірогідно меншою в 1,2 рази, порівняно з контролем, проте вже на 12 добу та надалі до 2-місячного віку тварин майже не відрізнялася від контролю. Слід відмітити, що вміст гемоглобіну та морфологічні показники крові поросят за дії препаратів Феруму впродовж 2 місяців були у межах фізіологічних значень.

Динаміка вмісту протеїну загального в сироватці крові поросят свідчить про стимулювальний вплив клатрохелату Феруму(IV) на синтез протеїнів (рис. 11).

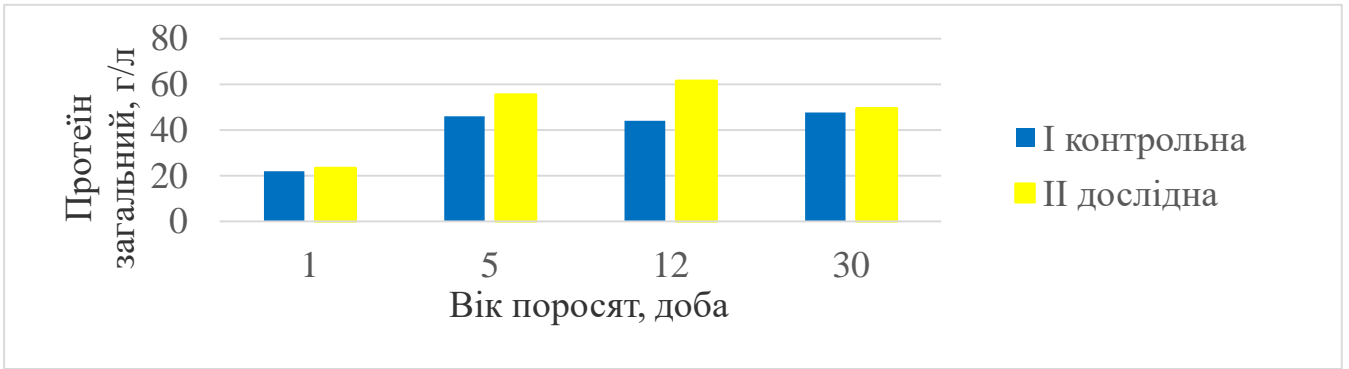


Рис. 11. Динаміка вмісту протеїну загального в сироватці крові поросят за дії ферумовмісних препаратів, г/л ($M \pm m$, $n=15$)

Так, рівень протеїну загального у сироватці крові поросят дослідної групи впродовж 30 діб після народження тварин був більшим, ніж у сироватці крові поросят контрольної групи, а на 5 та 12 доби – вірогідно вищим в 1,2 та 1,4 рази відповідно, порівняно з контролем.

У сироватці крові новонароджених (на 1 добу) поросят дослідної групи вміст Феруму був незначно вищим, оскільки всі вони були народжені від свиноматок, яким двічі вводили препарат Феруму(IV) у період супоросності (табл. 4).

Таблиця 4

Динаміка вмісту Феруму в сироватці крові поросят за впливу різних ферумовмісних препаратів, ммоль/л ($M \pm m$, $n=15$)

Вік поросят, діб	Група поросят	
	I контрольна	II дослідна
1 доба	$3,2 \pm 0,43$	$3,8 \pm 0,76$
5 доба	$8,5 \pm 0,14$	$4,2 \pm 0,46^*$
12 доба	$22,6 \pm 0,44$	$6,8 \pm 0,52^*$
30 доба	$14,7 \pm 0,29$	$14,5 \pm 1,17$

Примітка: ступінь вірогідності – * – $p \leq 0,05$, порівняно з показником у поросят контрольної групи.

На 5 та 12 доби життя цей показник був удвічі вищим у поросят контрольної групи порівняно з таким у сироватці крові поросят дослідної групи, проте на 30 добу, коли вже минув критичний період розвитку ферумдефіцитної анемії, уміст Феруму в сироватці крові поросят контрольної та дослідної груп не відрізнявся.

Протианемічна ефективність клатрохелату Феруму(IV) за його застосування разом з ціанокобаламіном супоросним свиноматкам. Маса тіла поросят, народжених від свиноматок, яким у період супоросності вводили розчин клатрохелату Феруму(IV) та розчин ціанокобаламіну, уже на першу добу життя тварин була в 1,4 рази меншою ($p \leq 0,05$), порівняно з показником контролю. На 5 добу маса тіла поросят дослідної групи була в 1,5 рази меншою ($p \leq 0,05$), ніж маса тіла поросят контрольної групи. На 9 добу життя маса тіла поросят дослідної групи була в 1,2 рази меншою ($p \leq 0,05$), порівняно з контролем, а на 12 добу майже не

відрізнялася від контролю. За період від 12 до 30 доби життя маса тіла поросят дослідної групи збільшувалася інтенсивніше, ніж маса тіла поросят контрольної групи і на 30 добу була більшою в 1,15 рази ($p \leq 0,05$), порівняно з контролем (табл. 5).

Таблиця 5

Динаміка маси тіла дослідних поросят, г ($M \pm m$, $n=15$)

Вік поросят, діб	Група поросят	
	I контрольна	II дослідна
1	1760,3±15,44	1295,3±31,39*
5	2760,7±90,58	1899,9±20,19*
9	3103,9±68,19	2560,9 ±97,19*
12	3579,4±58,73	3358,0±133,82
30	7456,7±94,32	8543,2 ±150,13*

Примітка: ступінь вірогідності – * – $p \leq 0,05$ порівняно з контролем.

Вміст гемоглобіну в крові поросят дослідної групи на 1 та 5 добу життя був вищим у 1,08 ($p \leq 0,05$) та 1,25 ($p \leq 0,05$) рази відповідно, порівняно з вмістом гемоглобіну у крові поросят контрольної групи (рис. 12).

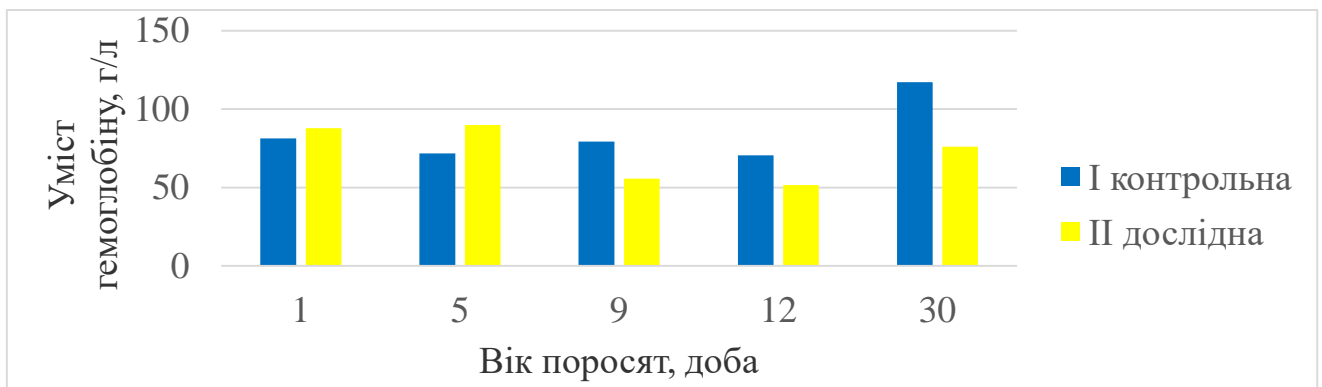


Рис. 12. Уміст гемоглобіну у крові поросят за дії препаратів Феруму ($M \pm m$, $n=15$)

У цьому разі кількість еритроцитів у крові поросят дослідної та контрольної груп на 1–5 доби життя не відрізнялася і була у межах фізіологічних коливань. Проте у критичний період прояву ферумодефіциту (9 та 12 доби життя) цей показник був вірогідно нижчим у 1,27 і 1,32 рази у крові поросят дослідної групи, порівняно з контролем. Втім, на 30 добу ця різниця зменшилася і становила – 1,26 рази. В цілому отримані значення морфологічних показників крові поросят дослідної та контрольної груп не виходили за межі фізіологічних значень.

Результати біохімічних досліджень сироватки крові підтверджують, що клатрохелат Феруму(IV) та ціанокобаламін, застосовані свиноматкам за 14 та 7 дів до передбачуваного опоросу, стимулюють синтез протеїнів в організмі поросят, народжених від них. Так вміст протеїну загального у сироватці крові поросят

дослідної групи вже від народження та упродовж 30 діб життя був вірогідно вищим, ніж у контролі. Зокрема, на першу добу життя цей показник у сироватці крові поросят дослідної групи перевищував контроль у 1,19 рази; на 5 добу майже не відрізнявся, а на 12 та 30 доби перевищував показник контролю в 1,08 рази. Слід також зауважити, що протягом усього періоду досліджень показник умісту протеїну загального в сироватці крові поросят обох груп був у межах фізіологічних коливань.

На першу добу життя у сироватці крові новонароджених поросят дослідної групи рівень Феруму був вищим у 2,29 рази ($p \leq 0,05$) порівняно з контролем. На 5 та 12 доби життя цей показник був вищим у 1,74 та 6,4 рази ($p \leq 0,05$) в сироватці поросят контрольної групи порівняно з такою дослідної групи. Проте на 30 добу рівень Феруму в сироватці крові поросят контрольної та дослідної груп не відрізнявся (табл. 6).

За результатами досліджень рівні еритропоетину, феритину, трансферину, величина насичення Ферумом трансферину, ферумзв'язувальна здатність сироватки крові поросят за період з 5 до 12 доби їх життя залишалася стабільною як у дослідної, так і контрольної груп.

Таблиця 6

**Уміст Феруму в сироватці крові поросят
за застосування різних схем профілактики анемії, мкмоль/л ($M \pm m$, $n=15$)**

Вік поросят, діб	Група поросят	
	I контрольна	II дослідна
1	3,4 ± 0,37	7,8 ± 0,24*
5	8,0 ± 0,21	4,6 ± 0,22*
12	21,9 ± 0,41	3,4 ± 0,08*
30	15,5 ± 0,36	15,4 ± 0,3

Примітка: * – $p \leq 0,05$; порівняно з показником у поросят контрольної групи.

На 9, 12 та 30 доби життя у сироватці крові поросят дослідної групи вміст церулоплазміну не відрізнявся від такого у контрольної групи. Слід зауважити, що динаміку змін вмісту церулоплазміну визначали за відсутності у поросят прояву клінічних ознак ферумдефіцитної анемії у період, який вважається критичним для розвитку цієї патології.

Упродовж дослідів показники імуноглобулінів класу G, A, M у сироватці крові поросят дослідної групи та динаміки їх змін майже не відрізнялися від контролю.

На 1, 2, 5 та 15 доби життя масова частка Феруму в селезінці новонароджених поросят дослідної групи була більшою в 1,13; 1,67; 1,02; 1,04 рази ($p \leq 0,05$) відповідно порівняно з контролем. Динаміка змін показника масової частки Феруму в печінці поросят була подібною до динаміки змін показника масової частки Феруму в селезінці, зокрема масова частка Феруму в печінці новонароджених поросят дослідної групи була вірогідно вищою відповідно на 3, 4, 2 та 3 % ($p \leq 0,05$), порівняно з контролем.

Надходження Феруму в організм поросят з молозивом/молоком свиноматки. У свиноматок дослідної групи як у період супоросності (після

введення препаратів), так і в період годування поросят, не було встановлено змін поведінки та загального стану. Вміст Феруму в молозиві/молоці свиноматок дослідної групи впродовж перших семи діб після введення був вірогідно вищим порівняно з контролем: на 1 добу в 1,5 рази, на 4 добу – в 2,1 рази та на 7 добу – в 2,8 рази (табл. 7).

Таблиця 7

**Показники рівня Феруму
в молозиві/молоці свиноматок, мг/кг ($M \pm m$, $n=5$)**

Час дослідження, доба	Група поросят	
	I контрольна	II дослідна
1	$2,3 \pm 0,19$	$3,5 \pm 0,04^*$
4	$1,7 \pm 0,16$	$3,6 \pm 0,10^*$
7	$1,2 \pm 0,07$	$3,3 \pm 0,08^*$

Примітка: ступінь вірогідності – * – $p \leq 0,05$ порівняно з показником у контрольній групі.

Високий рівень Феруму в молозиві/молоці свиноматок дослідної групи пояснюється внутрішньом'язовими введеннями в їх організм Феруму в період поросності, що в результаті сприяє повноцінному забезпеченню даним мікроелементом організму поросят та унеможливує розвиток у них ферумдефіцитної анемії. У цьому випадку поросят не потрібно робити ін'єкції розчинів ферумовмісних препаратів у перші доби життя, що є стресом для них та має негативний вплив на інтенсивність росту та розвитку, причому будь-яка ін'єкція виконується з порушенням цілості шкіри та може бути джерелом інфекції.

Отримані результати засвідчують передачу потомству з молозивом/молоком свиноматки Феруму. Це забезпечує потребу поросят у ньому за їх швидкого росту та має важливе профілактичне значення щодо виникнення ферумдефіцитної анемії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено комплексне вирішення науково-практичної проблеми, якою передбачено дослідження фармакологічної активності клатрохелату Феруму у валентності IV. Доклінічними дослідженнями встановлено, що клатрохелат Феруму(IV) відповідає III класу небезпечності згідно класифікації хімічних речовин за ступенем небезпечності (ГОСТ 12.1007-76) та IV класу токсичності – малотоксичні речовини, володіє слабо вираженими кумулятивними властивостями, відсутністю подразнювальної та алергенної дії. Клінічними дослідженнями встановлено антианемічну дію клатрохелату Феруму(IV) за його застосування новонародженим поросят, що підтверджується високим рівнем умісту гемоглобіну, показника гематокриту та кількістю еритроцитів у їх крові. Застосування розчину клатрохелату Феруму(IV) супоросним свиноматкам за 14 та 7 діб до передбачуваного опоросу, запобігає мертвонароджуваності та розвитку ферумдефіцитної анемії у критичний період вирощування поросят.

Фармакокінетичні властивості клатрохелату Феруму(IV), застосованого супоросним свиноматкам, характеризуються здатністю Феруму проникати через плаценту та виділятися з молозивом. Означене вище засвідчує про фармакологічну активність клатрохелату Феруму(IV).

1. Середня смертельна доза (DL_{50}) клатрохелату Феруму(IV) за внутрішнього введення для білих мишей становить $1258,3 \pm 144,87$ мг/кг маси тіла, для перепелів – $764,3 \pm 32,71$ мг/кг маси тіла, що відповідає III класу небезпечності, згідно класифікації хімічних речовин за ступенем небезпечності (ГОСТ 12.1.007-76), та IV класу і ступеню токсичності – малотоксичні речовини, відповідно до класифікації хімічних речовин за токсичністю.

Клатрохелат Феруму(IV) є нетоксичною речовиною для білих щурів, бо за разового внутрішнього введення у дозі 5000 мг/кг маси тіла не спричиняв гострої токсичності.

2. Клатрохелат Феруму(IV) за щоденного перорального введення упродовж 30 діб білим мишам і перепелам у дозах $1/10$ та $1/5 DL_{50}$, білим щурам у дозах 500 та 1000 мг/кг маси тіла не спричиняв клінічних ознак отруєння та загибелі, лише на 30 добу відмічався пригнічений стан у тварин та птиці дослідних груп, який був більш виражений за більшої дози досліджуваної сполуки. Маса тіла білих мишей на 30 добу була меншою від показника контролю на 16–21 % ($p \leq 0,05$), білих щурів – на 9–11 % ($p \leq 0,05$), перепелів – на 3–5 %.

3. Гематологічні показники під час визначення хронічної токсичності клатрохелату Феруму(IV) характеризувалися у білих мишей: лейкоцитозом ($p \leq 0,05$), гіпопротеїнемією ($p \leq 0,05$), зниженням вмісту сечової кислоти ($p \leq 0,05$), підвищенням активності аспарагінової амінотрансферази та лужної фосфатази ($p \leq 0,05$); у білих щурах: лейкоцитопенією ($p \leq 0,05$), гіпогемоглобінемією ($p \leq 0,05$), гіпопротеїнемією ($p \leq 0,05$), гіперглікемією ($p \leq 0,05$), гіперурикемією ($p \leq 0,05$), зниженням активності аланінамінотрансферази ($p \leq 0,05$); у перепелів: еритроцитопенією ($p \leq 0,05$), тромбоцитопенією ($p \leq 0,05$), гіпогемоглобінемією ($p \leq 0,05$), зменшенням показника гематокриту ($p \leq 0,05$), гіперурикемією ($p \leq 0,05$) та підвищенням активності лужної фосфатази ($p \leq 0,05$).

4. Мікроскопічні зміни у печінці білих мишей за визначення хронічної токсичності характеризувалися зернистою дистрофією гепатоцитів на 10 добу та їх гідропічною дистрофією і повним лізисом цитоплазми на 20 та 30 доби; у нирках – зернистою дистрофією, руйнуванням епітелію звивистих каналців та серозним екстракапілярним гломерулітом; у міокарді – зернистою дистрофією міокардіоцитів та зернистим розпадом саркоплазми м'язових волокон.

Мікроскопічні зміни у печінці перепелів на 10 добу характеризувалися зернистою дистрофією гепатоцитів, а на 20 добу – гідропічною дистрофією та гіперплазією купферівських клітин. У міокарді за дії клатрохелату Феруму(IV) в дозі $1/5 DL_{50}$ спостерігали набряк та зернисту дистрофію міокардіоцитів, дисконкомплексацію їх пучків на 20 добу; зернистий розпад саркоплазми, дисконкомплексацію та фрагментацію пучків м'язових волокон на 30 добу. Клатрохелат Феруму(IV) в дозі $1/10 DL_{50}$ спричиняв лише застій, набряк та зернисту дистрофію міокардіоцитів.

5. Клатрохелат Феруму(IV) володіє слабо вираженими кумулятивними властивостями, а коефіцієнт кумуляції становить 6,88 одиниць. Кумулятивна дія проявляється зменшенням маси тіла білих щурів, яка на 20 добу становила $284,0 \pm 0,86$ г, проти $301,3 \pm 0,61$ г ($p \leq 0,05$) у контролі, а на 24 добу – $282,8 \pm 1,78$ г, проти $304,8 \pm 1,30$ г ($p \leq 0,05$) у контролі.

Клатрохелат Феруму(IV) не проявляв подразнювальної дії на шкіру та кон'юнктиву кролів, не спричиняв алергічної реакції у сенсibilізованих мурчаків.

6. У поросят II та III дослідних груп, яким на 2 добу після народження внутрішньом'язово вводили клатрохелат Феруму(IV) у формі 10 % розчину на реополіглюкіні та у формі 10 % водного розчину відповідно, не спостерігали загибелі, а їх маса тіла, порівняно з контролем, через 7 діб була більшою на 20 та 25 % ($p \leq 0,05$) відповідно, а через 14 діб – на 8 і 7 % ($p \leq 0,05$) відповідно. Кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну та показник гематокриту через 14 діб у поросят II дослідної групи перевищували показники контролю в 1,7; 1,3 та 1,1 ($p \leq 0,05$) рази відповідно; у поросят III дослідної групи – в 1,7; 1,6 та 1,1 ($p \leq 0,05$) рази відповідно.

7. За застосування 10 % розчину клатрохелату Феруму(IV) на реополіглюкіні вміст Феруму в сироватці крові поросят II дослідної групи був більшим від показника контролю через 7, 14 та 30 діб в 1,7; 2,3 та 1,5 ($p \leq 0,05$) рази відповідно; у поросят III дослідної групи, яким застосовували 10 % водний розчин клатрохелату Феруму(IV), – в 1,5; 1,4 ($p \leq 0,05$) та 1,2 рази відповідно.

Вміст Феруму на 30 добу в крові, печінці та селезінці поросят II дослідної групи перевищував показник контролю на 25, 13 та 10 % ($p \leq 0,05$) відповідно.

8. За внутрішньом'язового введення 10 % розчину клатрохелату Феруму(IV) на реополіглюкіні супоросним свиноматкам за 14 та 7 діб від очікуваного опоросу маса тіла народжених від них поросят на 12, 30 і 60 доби була більшою, ніж маса тіла поросят контрольної групи на 14, 35 та 26 % ($p \leq 0,05$) відповідно; вміст протеїну загального та альбумінів у сироватці крові за період від 1 до 30 доби перевищував показник контролю на 6,3–39,6 % ($p \leq 0,05$) та 2,7–8,4 % ($p \leq 0,05$) відповідно; уміст Феруму в сироватці крові на 1 та 30 доби був на рівні показника контролю, тоді як кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну і показник гематокриту у поросят дослідної групи були дещо меншими, ніж у контролі, але у межах фізіологічних значень, а рівень Феруму в сироватці крові на 5 та 12 доби – меншим у 2 ($p \leq 0,05$) та 3,3 ($p \leq 0,05$) рази відповідно.

9. За внутрішньом'язового введення супоросним свиноматкам 10 % розчину клатрохелату Феруму(IV) на реополіглюкіні у дозі 10 мл та розчину ціанокобаламіну у дозі 500 мкг діючої речовини за 7 та 14 діб до передбачуваного опоросу маса тіла народжених від них поросят через 30 діб збільшувалася у 6,6 рази і становила $8543,2 \pm 150,30$ г, тоді як у контролі лише в 4,2 рази та становила $7456,7 \pm 94,32$ г, що на 15 % ($p \leq 0,05$) менше; вміст гемоглобіну на 1 та 5 доби був вірогідно більшим у 1,08 ($p \leq 0,05$) та 1,25 ($p \leq 0,05$) рази відповідно, ніж у контрольної групи; кількість еритроцитів у крові за період від 1 до 9 доби не відрізнялася від контролю, а вміст протеїну загального в сироватці крові перевищував контроль в усі періоди досліджень в 1,08–1,19 ($p \leq 0,05$) рази, тоді як уміст гемоглобіну на 9, 12 та

30 доби, кількість еритроцитів на 12 та 30 доби та показник гематокриту в усі періоди досліджень були більшими ($p \leq 0,05$) у поросят контрольної групи.

10. Рівень Феруму в сироватці крові поросят, народжених свиноматками, яким у період супоросності внутрішньом'язово вводили розчини клатрохелату Феруму(IV) та ціанокобаламіну, відразу після народження був вищим від показника поросят контрольної групи у 2,3 рази, тоді як на 5 і 12 доби меншим ($p \leq 0,05$) (результат застосування юніферону), а через 30 діб не відрізнявся від контролю. Масова частка Феруму в печінці та селезінці поросят дослідної групи впродовж 30 діб була більшою у 2–4 ($p \leq 0,05$) та 1,02–1,67 ($p \leq 0,05$) рази відповідно, ніж у контрольної групи, що засвідчує про його здатність надходити з організму свиноматки-матері через плацентарний бар'єр.

11. Уміст еритропоетину, феритину, трансферину, показники насичення трансферину Ферумом та ферумзв'язувальної здатності сироватки крові поросят, народжених свиноматками, яким у період супоросності внутрішньом'язово вводили розчини клатрохелату Феруму(IV) та ціанокобаламіну, були на рівні показників у контрольної групи, що засвідчує про відсутність розвитку ферумдефіцитного стану.

12. Уміст церулоплазміну у сироватці крові поросят, народжених свиноматками, яким у період поросності внутрішньом'язово вводили розчини клатрохелату Феруму(IV) та ціанокобаламіну, на 9, 12 та 30 доби життя був на рівні контрольної групи, що засвідчує про низьку прооксидантну активність клатрохелату Феруму(IV).

13. Двохразові ін'єкції супоросним свиноматкам 10 % розчину клатрохелату Феруму(IV) в дозі 10 мл у поєднанні з ін'єкціями ціанокобаламіну в дозі 500 мкг діючої речовини за 14 та 7 діб до передбачуваного опоросу, не впливали негативно на імунний статус організму новонароджених поросят, так як динаміка змін вмісту імуноглобулінів класів G, A, M у сироватці крові поросят дослідної групи впродовж досліджу не відрізнялася від контролю.

14. Рівень Феруму в молозиві/молоці свиноматок, яким у період супоросності застосовували розчини клатрохелату Феруму(IV) та ціанокобаламіну, був більшим від такого у контрольної групи на першу добу після опоросу на 52 % ($p \leq 0,05$), через 4 доби – на 111 % ($p \leq 0,05$), через 7 діб – на 175 %.

Через тиждень після опоросу свиноматок уміст Феруму в їх молозиві/молоці у дослідній групі зменшувався на 9 %, тоді як у молозиві/молоці свиноматок контрольної групи – на 48 %.

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Науково-практичні рекомендації: використання препаратів на основі клатрохелату Феруму(IV) у ветеринарній медицині (затверджено Вченою радою Національного університету біоресурсів і природокористування України, протокол № 4 від 24 листопада 2021 р.).

2. ТУ У 21.2-00493706-001:2021 Препарат “Клатроферан” (затверджено Державним науково-дослідним контрольним інститутом ветеринарних препаратів та кормових добавок; 16.08.21).

3. Спосіб профілактики ферумдефіцитної анемії поросят. Патент на винахід № 122654 (заявник і патентовласник Національний університет біоресурсів і природокористування України. № a202001900; заявлено 18.03.2020; опубліковано 10.12.2020; Бюл. 23).

4. Спосіб профілактики ферумдефіцитної анемії поросят. Патент на корисну модель № 144022 (заявник і патентовласник Національний університет біоресурсів і природокористування України. № u202001901; заявлено 18.03.2020; опубліковано 25.08.2020; Бюл. № 16).

5. Для профілактики ферумдефіцитної анемії поросят пропонується у виробничих умовах дотримуватись наступних рекомендацій щодо застосування клатрохелату Феруму(IV):

- внутрішньом'язове введення поросяткам на 2 добу після народження 10 % розчину клатрохелату Феруму(IV) в дозі 2 мл;

- внутрішньом'язове введення 10 % розчину клатрохелату Феруму(IV) супоросним свиноматкам у дозі 10 мл за 14 та 7 діб до очікуваного опоросу, що забезпечить трансплацентарне надходження Феруму в організм плодів;

- внутрішньом'язове введення 10 % розчину клатрохелату Феруму(IV) в дозі 10 мл та ціанокобаламіну у дозі 500 мкг у формі розчину за 14 та 7 діб до очікуваного опоросу для стимуляції еритропоетичної функції в організмі супоросних свиноматок та народжених від них поросят.

6. Спосіб комплексного визначення подразнювальної дії лікарських засобів. Патент на корисну модель № 144021 (заявник і патентовласник Національний університет біоресурсів і природокористування України. № u202001899; заявлено 18.03.2020; опубліковано 25.08.2020; Бюл. № 16).

7. Спосіб визначення функціонального стану печінки. Патент на корисну модель № 138957 (заявник і патентовласник Національний університет біоресурсів і природокористування України. № u201906253; заявлено 05.06.2019, опубліковано 10.12.2019; Бюл. № 23).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Монографії

1. Клатрохелат Феруму(IV): фізико-хімічні властивості та фармако-токсикологічна характеристика: [монографія] / В. Б. Духницький, І. О. Фрицький, **І. М. Деркач**, М. О. Плутенко, С. С. Деркач, В. М. Лозовий. К., 2020. 110 с. (Здобувачка є автором розділів 2–5).

2. Pharmacotoxicological characteristic of Iron(IV) clathrochelate complex. An analysis / **I. M. Derkach**, V. B. Dukhnitskyi, S. S. Derkach, I. O. Fritsky, M. O. Plutenko, V.M. Lozovyi. Munich, 2021. 60 p. <https://www.grin.com/document/989450> (Здобувачка є автором розділів 1–4).

**Статті у періодичних виданнях,
включених до категорії «А» Переліку наукових фахових видань України,
або у закордонних виданнях, проіндексованих у базах даних
Web of Science Core Collection та/або Scopus**

3. Dukhnitsky V. B., **Derkach I. M.**, Plutenko M. O., Fritsky I. O., Derkach S. S. Antianemic action of the iron (IV) clathrochelate complexes. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2020. № 11 (3). P. 419–424. (**Web of Science Index**). (Здобувачка здійснила аналіз літературних джерел, організувала дослідження, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).

4. Dukhnitsky V. B., **Derkach I. M.**, Plutenko M. O., Fritsky I. O., Derkach S. S. Acute toxicity of the iron clathrochelate complexes. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. № 10 (3). P. 276–279. (**Web of Science Index**). (Здобувачка провела огляд літератури, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).

5. **Derkach I. M.**, Dukhnitsky V. B., Derkach S. S., Lozoviy V. M., Kostrub V. V., Losa Y. V., Fritsky I. O., Plutenko M. O. Dynamics of morphological indicators of blood of piglets under the influence iron clathrochelate complex and cyanocobalamine. *World's veterinary journal*. 2021. Vol. 11 (4). P. 663–669. (**Scopus Index**). (Здобувачка провела огляд літератури, організувала дослідження та підготувала статтю до друку).

**Статті у наукових виданнях,
включених до Переліку наукових фахових видань України**

6. Деркач І. М. Сучасні тенденції на вітчизняному ринку ферумвмісних препаратів для тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія : Ветеринарні науки*. 2017. Т. 19, № 78. С. 23–24.

7. **Деркач І. М.**, Деркач С. С., Сотніченко І. О. Ферум у складі кормових добавок, готових кормів та преміксів на фармацевтичному ринку в Україні. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія : Ветеринарні науки*. 2018. Т. 20, № 83. С. 290–294. (Здобувачка провела аналіз літературних джерел, статистичних даних та підготувала матеріали до друку).

8. Духницький В. Б., **Деркач І. М.**, Деркач С. С., Фрицький І. О., Плутенко М. О. Хронічна токсичність клатрохелату Феруму (IV) для білих щурів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія : Ветеринарні науки*. 2019. Т. 21, № 95. С. 15–21. (Здобувачка провела аналіз літературних джерел, статистичних даних та підготувала матеріали до друку).

9. Духницький В. Б., **Деркач І. М.**, Плутенко М. О., Фрицький І. О., Деркач С. С. Кумулятивні властивості клатрохелату Феруму (IV) в організмі щурів. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. 2019. № 2. С. 238–245.

(Здобувачка організувала дослідження, провела статистичні обрахунки, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).

10. Духницький В. Б., **Деркач І. М.**, Деркач С. С., Фрицький І. О., Плутенко О. М., Лозовий В. М. Дослідження подразнювальної дії та алергенних властивостей клатрохелату Феруму(IV). *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки.* 2020. Т. 22, № 97. С. 130–135. *(Здобувачка організувала дослідження, провела статистичні обрахунки, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

11. Духницький В. Б., **Деркач І. М.**, Деркач С. С., Фрицький І. О., Плутенко М. О. Протианемічна дія препаратів Феруму в поросят. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія : Ветеринарна медицина.* 2020. № 4 (51). С. 46–51. *(Здобувачка організувала дослідження, провела статистичні обрахунки, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

12. Духницький В. Б., **Деркач І. М.**, Деркач С. С., Фрицький І. О., Плутенко М. О., Лозовий В. М., Коструб В. В., Лоза Ю. В. Дослідження протианемічної дії клатрохелату Феруму(IV) на поросятах. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки.* 2020. Т. 22, № 99. С. 107–115. *(Здобувачка організувала дослідження, провела статистичні обрахунки, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

13. Духницький В. Б., **Деркач І. М.**, Деркач С. С., Фрицький І. О., Плутенко М. О. Вплив клатрохелату Феруму(IV) на вміст церулоплазміну в сироватці крові поросят. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина.* 2021. № 2 (53). С. 26–32. *(Здобувачка організувала дослідження, провела статистичні обрахунки, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

14. Духницький В. Б., **Деркач І. М.**, Деркач С. С., Фрицький І. О., Плутенко М. О., Лозовий В. М., Коструб В. В., Лоза Ю. В. Уміст гемоглобіну, гематокритна величина та морфологічні показники крові поросят за впливу препаратів Феруму. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки.* 2021. Т. 23, № 101. С. 8–14. *(Здобувачка організувала дослідження, провела статистичні обрахунки, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

15. Деркач І. М. Порівняльна ефективність ферумовмісних лікарських засобів за профілактики ферумдефіцитної анемії поросят. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки.* 2021. Т. 23, № 102. С. 66–71.

16. Духницький В. Б., **Деркач І. М.**, Деркач С. С. Імунний статус поросят за застосування клатрохелату Феруму(IV) супоросним свиноматкам. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки.* 2021. Т. 23, № 104.

С. 35–42. (Здобувачка організувала дослідження, провела статистичні обрахунки, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).

17. **Деркач І. М.**, Деркач С. С., Духницький В. Б., Фрицький І. О., Плутенко М. О. Надходження Феруму в організм поросят з молозивом/молоком свиноматок за застосування клатрохелату Феруму(IV). *Науковий вісник ветеринарної медицини*. 2021. № 2. С. 176–182. (Здобувачка організувала дослідження, провела статистичні обрахунки, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).

18. Деркач І. М. Вплив клатрохелату Феруму(IV) на динаміку біохімічних показників сироватки крові поросят. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. 2021. № 3. С. 186–193.

19. Духницький В. Б., **Деркач І. М.**, Деркач С. С., Лозовий В. М., Коструб В. В., Лоза Ю. В., Фрицький І. О., Плутенко М. О. Білковий спектр сироватки крові поросят за впливу препаратів Феруму. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. 2021. № 1. С. 250–255. (Здобувачка провела експериментальні дослідження та опрацювала їх результати).

20. **Деркач І. М.**, Духницький В. Б., Деркач С. С., Лозовий В. М., Коструб В. В., Лоза Ю. В., Мідик С. В., Морозова В. С., Ушкалов В. О. Вплив клатрохелату Феруму(IV) на вміст Феруму в деяких внутрішніх органах поросят. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. 2021. № 4. С. 188–194. (Здобувачка організувала дослідження, провела статистичні обрахунки, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).

21. Борисевич Б. В., Лісова В. В., **Деркач І. М.**, Деркач С. С., Духницький В. Б., Тишківська А. М. Мікроскопічні зміни у печінці та серці перепелів за експериментального токсикозу клатрохелатом Феруму(IV). *Науково-технічний бюлетень ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*. 2021. Вип. 22, № 2. С. 71–87. (Здобувачка організувала дослідження, провела статистичні обрахунки, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).

22. Борисевич Б. В., Лісова В. В., **Деркач І. М.**, Деркач С. С., Духницький В. Б., Тишківська А. М. Microscopic changes in the internal organs of white mice in the experimental toxicosis of Iron(IV) clatrochelate. *Український часопис ветеринарних наук*. 2021. Т. 12, № 4. С. 36–52. (Здобувачка організувала дослідження, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).

Патенти

23. Духницький В. Б., Фрицький І. О., **Деркач І. М.**, Плутенко М. О., Деркач С. С. Спосіб профілактики ферумдефіцитної анемії поросят. Патент на винахід № 122654. Заявник і патентовласник Національний університет біоресурсів і природокористування України. № а202001900; заявлено 18.03.2020; опубліковано 10.12.2020; Бюл. 23. (Здобувачка розробила ідею винаходу, організувала проведення досліджень, підготувала статистичні дані та обґрунтувала новизну).

24. Духницький В. Б., Фрицький І. О., **Деркач І. М.**, Плутенко М. О., Деркач С. С. Спосіб визначення функціонального стану печінки. Патент на корисну модель № 138957. Заявник і патентовласник Національний університет біоресурсів і природокористування України. № u201906253; заявлено 05.06.2019, опубліковано 10.12.2019; Бюл. № 23. *(Здобувачка розробила ідею корисної моделі, організувала дослідження, розробила схему і дози для застосування препарату).*

25. Духницький В. Б., Фрицький І. О., **Деркач І. М.**, Плутенко М. О., Деркач С. С. Спосіб комплексного визначення подразнювальної дії лікарських засобів. Патент на корисну модель № 144021. Заявник і патентовласник Національний університет біоресурсів і природокористування України. № u202001899; заявлено 18.03.2020; опубліковано 25.08.2020; Бюл. № 16. *(Здобувачка розробила ідею корисної моделі, організувала дослідження, розробила схему і дози для застосування препарату).*

26. Духницький В. Б., Фрицький І. О., **Деркач І. М.**, Плутенко М. О., Деркач С. С. Спосіб профілактики ферумдефіцитної анемії поросят. Патент на корисну модель № 144022. Заявник і патентовласник Національний університет біоресурсів і природокористування України. № u202001901; заявлено 18.03.2020; опубліковано 25.08.2020; Бюл. № 16. *(Здобувачка розробила ідею корисної моделі, організувала дослідження, підготувала статистичні дані та обґрунтувала новизну).*

Технічні умови

27. **Деркач І. М.**, Деркач С. С., Духницький В. Б., Фрицький І. О., Плутенко М. О. Технічні умови ТУ У 21.2-00493706-001:2021 Препарат «Клатроферан». Львів, 2021. 28 с. *(Затверджено Державним науково-дослідним контрольним інститутом ветеринарних препаратів та кормових добавок; 16.08.21. Здобувачка провела експериментальні дослідження і опрацювала їх результати).*

Науково-практичні рекомендації

28. Використання препаратів на основі клатрохелату Феруму(IV) у ветеринарній медицині: [науково-практичні рекомендації] / В. Б. Духницький, **І. М. Деркач**, С. С. Деркач, І. О. Фрицький, М. О. Плутенко, В. М. Лозовий, В. В. Коструб. Київ : ЦП «Компринт», 2021. 36 с. *(Затверджено Вченою радою Національного університету біоресурсів і природокористування України, протокол № 4 від 24 листопада 2021 р. Здобувачка організувала дослідження, узагальнила результати та підготувала матеріали до друку).*

Статті, які додатково відображають наукові результати дисертації

29. Духницький В. Б., **Деркач І. М.**, Плутенко М. О., Фрицький І. О., Деркач С. С. Визначення параметрів гострої токсичності феруму (IV) на білих

мишах. *Ukrainian Journal of Ecology*. 2018. № 8 (2). С. 301–307. (**Web of Science Index**). (Здобувачка провела огляд літератури, організувала дослідження та підготувала статтю до друку).

30. Dukhnitsky V. B., **Derkach I. M.**, Derkach S. S., Plutenko M. O., Fritsky I. O. Influence of iron (IV) clathrochelate complex on quail blood parameters and weight characteristics. *Ukrainian Journal of Ecology*. 2019. № 9 (3). С. 126–131. (**Web of Science Index**). (Здобувачка провела огляд літератури, організувала дослідження та підготувала статтю до друку).

31. Dukhnitsky V. B., Kalachniuk L. H., **Derkach I. M.**, Derkach S. S., Plutenko M. O., Fritsky I. O. Iron(IV) hexahydrazide clathrochelate complexes: the chronic toxicity study. *Ukrainian Journal of Ecology*. 2020. № 1. С. 18–23. (**Web of Science Index**). (Здобувачка провела огляд літератури, організувала дослідження та підготувала статтю до друку).

32. **Деркач І. М.**, Деркач С. С., Сотниченко І. А. Современные тенденции на отечественном рынке феррумсодержащих ветеринарных препаратов. *Животноводство и ветеринарная медицина*. 2018. № 4 (31). С. 64–70. (Здобувачка організувала дослідження, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).

33. Деркач І. М. Влияние клатрохелата ферума (IV) на содержание гемоглобина и морфологические показатели крови лабораторных животных. *Животноводство и ветеринарная медицина*. 2020. № 2 (37). С. 53–56.

Матеріали наукових конференцій, тези

34. **Деркач І. М.**, Сотниченко І. О. Ферумдекстранові комплекси у ветеринарних препаратах. *Цілі сталого розвитку третього тисячоліття: виклики для університетів наук про життя*. Збірник матеріалів Міжнародної науково-практичної конференції, 23–25 травня 2018 р. Київ, 2018. С. 116–119.

35. Деркач І. М. Вплив клатрохелату Феруму(IV) на зміни у масі лабораторних тварин. *Сучасні тенденції ветеринарної освіти та науки*. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції, 9 жовтня 2019 р. Київ, 2019. С. 60.

36. Деркач І. М. Гостра токсичність клатрохелату Феруму(IV). *Репродуктологія тварин – виклики сьогодення*. Збірник матеріалів Міжнародної науково-практичної конференції, 19–20 вересня 2019 р. Київ, 2019. С.18.

37. Деркач І. М. Влияние клатрохелата Ферума(IV) на относительные показатели внутренних органов лабораторных животных. *Иновации в животноводстве – сегодня и завтра*. Сборник научных статей по материалам международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию РУП «Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по животноводству», 19–20 декабря 2019 г. Жодино, 2019. С. 57–60.

38. Деркач І. М. Анализ фармацевтического рынка феррумсодержащих ветеринарных препаратов в Украине. *Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства*. Сборник материалов XXIII Международной научно-практической конференции, 20–22 мая 2020 г. Горки, 2020. С. 150–154.

39. Деркач І. М. Вплив клатрохелату феруму(IV) на уміст гемоглобіну і морфологічні показники крові перепелів. *Topical issues of the development of modern science. Abstracts of the 9th International scientific and practical conference*, 6–8 травня 2020 р. Софія, 2020. С. 21–27.

40. Деркач І. М. Вплив клатрохелату Феруму(IV) на відносні коефіцієнти маси внутрішніх органів перепелів. *Проблеми та перспективи розвитку сучасної науки в країнах Європи та Азії*. Збірник матеріалів XXVI Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 30 квітня 2020 р. Переяслав, 2020. С. 64–65.

41. Деркач І. М. Вплив клатрохелату Феруму(IV) на зміни у масі перепелів. *Наукові дослідження для органічного бізнесу. Тваринництво заради ґрунту*. Збірник матеріалів Міжнародної науково-практичної конференції, 4 квітня 2020 р. Київ, 2020. С. 64–65.

42. Деркач І. М., Коструб В., Лоза Ю. Применение клатрохелата Ферума (IV) для профилактики анемии у поросят. *Актуальные проблемы лечения и профилактики болезней молодняка*. Сборник материалов Международной научно-практической конференции, 2–4 ноября 2020 г. Витебск, 2020. С. 26–28.

43. Деркач І. М., Коструб В., Лоза Ю. Доклинические исследования клатрохелата Ферума (IV). *Новые функциональные материалы, современные технологии и методы исследования*. Тезисы докладов V Республиканской научно-технической конференции молодых ученых, 9–11 ноября 2020 г. Гомель, 2020. С. 93–94.

44. Деркач І. М., Деркач С. С., Лоза Ю. В. Вміст еритропоєтину та феритину у сироватці крові поросят за впливу клатрохелату Феруму(IV). *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*. Збірник матеріалів IV Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 11–12 листопада 2021 р. Харків, 2021. С. 294–296.

45. Деркач І. М., Деркач С. С., Коструб В. В. Вміст Феруму в сироватці крові поросят за впливу клатрохелату Феруму(IV). *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*. Збірник матеріалів IX Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 5 листопада 2021 р. Харків, 2021. С. 28–29.

46. Деркач І. М., Деркач С. С., Коструб В. В. Местное действие клатрохелата Ферума(IV). *Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства*. Сборник материалов XXIV Международной научно-практической конференции, 19–20 мая 2021 г. Горки, 2021. С. 199–204.

47. Деркач І. М., Деркач С. С., Лоза Ю. В. Исследование алергенных свойств клатрохелата Ферума(IV). *Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства*. Сборник материалов XXIV Международной научно-практической конференции, 19–20 мая 2021 г. Горки, 2021. С. 204–207.

48. Духницький В. Б. Деркач І. М., Деркач С. С. Динаміка деяких маркерів дефіциту Феруму в організмі поросят за впливу клатрохелату Феруму(IV). *Глобальні виклики ветеринарної медицини XXI століття*. Збірник тез доповідей Міжнародної наукової конференції, 11 листопада 2021 р. Київ, 2021. С. 47–49.

49. Деркач І. М., Деркач С. С., Коструб В. В. Порівняльна ефективність схем профілактики ферумдефіцитної анемії. *Наукові передумови оптимізації органічного*

бізнесу. Збірник матеріалів Міжнародної науково-практичної конференції, 17 квітня 2021 р. Київ, 2021. С. 59–61.

50. Деркач І. М. Фармацевтичний ринок протианемічних препаратів. *Проблеми та перспективи розвитку сучасної науки в країнах Європи та Азії*. Збірник матеріалів XLVI Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 31 січня 2022 р. Переяслав, 2022. С. 64–65.

АНОТАЦІЯ

Деркач І. М. Науково-експериментальне обґрунтування фармакологічної активності Феруму(IV). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.04 «Ветеринарна фармакологія та токсикологія». – Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, м. Львів, 2023.

Дисертація присвячена дослідженню фармакологічної активності Феруму(IV) у клатрохелатній формі, його доклінічних та клінічних досліджень з метою створення вітчизняних протианемічних лікарських засобів.

Дослідженнями параметрів гострої токсичності встановлено, що клатрохелат Феруму(IV) відповідає III класу небезпечності, згідно класифікації хімічних речовин за ступенем небезпечності (ГОСТ 12.1.007-76) та IV класу і ступеню токсичності «малотоксичні речовини», відповідно класифікації речовин за токсичністю. Коефіцієнт кумуляції досліджуваної сполуки становить 6,88 одиниць.

Клатрохелат Феруму(IV) не проявляє подразнювальної дії на шкіру і кон'юнктиву кролів та не спричиняє алергічної реакції у сенсibilізованих мурчаків.

Результати клінічних досліджень, проведені за умов введення клатрохелату Феруму(IV) поросяткам-сисунам; за умов введення клатрохелату Феруму(IV) супоросним свиноматкам; за умов введення клатрохелату Феруму(IV) одночасно з ціанокобаламіном супоросним свиноматкам, засвідчили протианемічну активність Феруму(IV).

Отримані результати дослідження рівня Феруму в молозиві/молоці свиноматок, яким за 14 та 7 діб до опоросу внутрішньом'язово вводили розчини клатрохелату Феруму(IV) та ціанокобаламіну, вказували на передачу Феруму потомству з молозивом/молоком свиноматки.

Ключові слова: Ферум, гексагідрозидний клатрохелат, антианемічна дія, доклінічні дослідження, клінічні дослідження, фармако-токсикологічні властивості, подразнювальна дія, алергенні властивості, лабораторні тварини, поросята, свиноматки.

ANNOTATION

Derkach I. M. Scientific and experimental substantiation of the pharmacological activity of Iron(IV). – The Manuscript.

Dissertation for a Doctor's of Veterinary Sciences degree by speciality 16.00.04 «Veterinary pharmacology and toxicology». Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies of Lviv, National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Lviv, 2023.

The dissertation is devoted to the study of the pharmacological and toxicological properties of Iron(IV) clathrochelate as a unique compound containing Iron in a rare high valence form – IV. The results of determining the pharmacological activity, preclinical and clinical studies of Iron(IV) with the aim of creating national anti-anemic drugs are presented in the dissertation.

Studies of the parameters of acute toxicity of Iron(IV) clathrochelate for laboratory animals found that it is non-toxic to white rats, while for white mice, its DL_{50} is 1258.33 ± 144.87 mg/kg body weight. The average lethal dose of Iron(IV) clathrochelate for quails for internal administration is 764.29 ± 32.71 mg/kg of body weight. The obtained results confirm that the investigated compound corresponds to the III class of danger, according to the classification of chemical substances by the degree of danger (GOST 12.1.007-76), and to the IV class and the degree of toxicity "low-toxic substances", according to the classification of substances by toxicity.

It has been experimentally proven that Iron(IV) clathrochelate has weak cumulative properties, and the cumulation coefficient is 6.88 units.

Iron(IV) clathrochelate did not have an irritating effect on the skin and conjunctiva of rabbits, did not cause an allergic reaction in sensitized guinea pigs.

The high anti-anemic efficiency of Iron(IV) clathrochelate was established by its clinical studies on suckling piglets, which were injected intramuscularly on the 2nd day of life in a dose of 2 ml of a 10% solution of the investigated compound, which is confirmed by the absence of piglet death, the greater body weight of animals of II and III experimental groups (Iron(IV) clathrochelate dissolved in rheopolyglucin and dissolved in water for injection injected respectively) by 20 and 25 % ($p \leq 0.05$) respectively, compared to the control after 7 days after its use and by 8 and 7 %, ($p \leq 0.05$) respectively after 14 days. The number of erythrocytes, hemoglobin content, and hematocrit index after 14 days in piglets of the II experimental group exceeded the control index by 1.7, 1.3, and 1.1 ($p \leq 0.05$) times, respectively; in piglets of the III experimental group – by 1.7, 1.6 and 1.1 ($p \leq 0.05$) times, respectively.

After intramuscular injection of 10% solution of Iron(IV) clathrochelate on rheopolyglucin to pregnant sows in a dose of 10 ml 14 and 7 days before the expected farrowing, the body weight of piglets born from them grew more intensively. The number of erythrocytes, the hemoglobin content in the blood and the hematocrit index in piglets of the experimental group were slightly lower than the control, but within the physiological values. The content of Iron in the blood serum of piglets of the experimental group on the 1st and 30th days was at the level of the control indicator, while on the 5th and 12th days it was lower in 2 ($p \leq 0.05$) and 3.3 ($p \leq 0.05$) times respectively.

Intramuscular administration to pregnant sows of 10% Iron(IV) clathrochelate solution on rheopolyglucin in a dose of 10 ml and cyanocobalamin solution in a dose of 500 mkg 14 and 7 days before the expected farrowing stimulated the erythropoietic function of the body of pregnant sows and the piglets born from them. On the 5th and 12th

day of life of piglets, the indicators of the content of erythropoietin, ferritin, transferrin, saturation of transferrin with Iron and iron-binding capacity of blood serum of piglets born from sows, which were intramuscularly injected with Iron(IV) clathrochelate and cyanocobalamin solutions during the piglet period, were at the level indicators in piglets of the control group, which indicates the absence of the development of an iron deficiency state. This is also confirmed by the dynamics of changes in erythrocyte blood indices of piglets of the experimental and control groups during 30 days of life.

The content of Iron in the colostrum of sows that were intramuscularly injected solutions of Iron(IV) clatrochelate and cyanocobalamin on the 14th and 7th days before farrowing was probably higher than the indicators in the control in all periods of the experiment – on the 1st, 4th and 7th days after farrowing.

Key words: Iron, hexahydrazide clatrochelate, anti-anemic effect, preclinical studies, clinical studies, pharmaco-toxicological properties, irritant effect, allergenic properties, laboratory animals, piglets, sows.