

Міністерство освіти і науки України  
Національний університет біоресурсів і природокористування України  
Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій  
імені С.З. Гжицького

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ДЕРКАЧ ІРИНА МИХАЙЛІВНА**

УДК 636.09:615.3:546.72

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

16.00.04 – ветеринарна фармакологія та токсикологія  
(ветеринарні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ І.М. Деркач

Львів – 2023

## 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 фармакологічних і токсикологічних властивостей клатрохелату Феруму(IV) як унікальної сполуки, яка містить Ферум у рідкісній високій формі валентності – IV.

У дисертаційній роботі наведено результати визначення фармакологічної активності, доклінічних та клінічних досліджень Феруму(IV) з метою створення вітчизняних протианемічних лікарських засобів.

Проведений аналіз фармацевтичного ринку ветеринарних препаратів, зареєстрованих в Україні впродовж 2017–2022 рр., засвідчує, що він достатньою мірою забезпечений протианемічними лікарськими засобами для свиней, але здебільшого імпортованими препаратами. Так, у 2017 році 62 % вітчизняного ринку ветеринарних ферумовмісних препаратів для свиней забезпечували іноземні фармацевтичні компанії. І хоча у 2020 році, частка українських протианемічних лікарських засобів була незначно більшою, проте у 2022 році знову переважали імпортовані лікарські засоби цієї групи.

Розробка нового препарату передбачає проведення його доклінічних та клінічних досліджень. За доклінічних досліджень клатрохелату Феруму(IV) визначення параметрів його гострої та хронічної токсичності було проведено на гризунах двох видів (білих мишах, білих щурах) та негризунах одного виду (перепелах).

Дослідженнями параметрів гострої токсичності клатрохелату Феруму(IV) на лабораторних тваринах встановлено, що він є нетоксичним для білих щурів, тоді як для білих мишей його  $DL_{50}$  становить  $1258,33 \pm 144,87$  мг/кг маси тіла. Середня смертельна доза клатрохелату Феруму(IV) для перепелів становить  $764,29 \pm 32,71$  мг/кг маси тіла. Отримані результати засвідчують, що досліджувана сполука 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.

Експериментально доведено, що клатрохелат Феруму(IV) володіє слабо вираженими кумулятивними властивостями, а коефіцієнт кумуляції становить 6,88 одиниць.

Відповідно до поставленої мети, за хронічного токсикозу уперше виконано комплексні дослідження впливу розчину клатрохелату Феруму(IV) у відповідних дозах за тривалого застосування на організм білих мишей, білих щурів та перепелів, які дали можливість виявити основні закономірності порушень обміну речовин і фізіологічних функцій.

Клатрохелат Феруму(IV) за застосування у формі розчину білим мишам у дозах  $1/10$  і  $1/5 DL_{50}$  ( $125,8$  і  $251,6$  мг/кг м. т. відповідно) та білим щурам у дозах  $500$  і  $1000$  мг/кг м. т. протягом  $30$  діб не спричиняв видимих ознак інтоксикації та загибелі тварин.

Гістологічними дослідженнями печінки, нирок і серця мишей та перепелів за визначення хронічної токсичності встановлено мікроскопічні зміни, ступінь виразності яких залежав від дози клатрохелату Феруму(IV) та періоду досліджень.

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

Отримані нами результати доклінічних досліджень клатрохелату Феруму(IV) стали передумовою проведення клінічних досліджень на свинях з

метою встановлення його протианемічної ефективності. Клінічні дослідження проводили у кілька етапів: 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.

Клінічними дослідженнями клатрохелату Феруму(IV) на поросятках-сисунах, яким внутрішньом'язово на 2 добу життя вводили у дозі 2 мл 10 % розчин досліджуваної сполуки, було встановлено його високу протианемічну ефективність, що підтверджується відсутністю загибелі поросят, більшою масою тіла тварин II та III дослідних груп (вводили клатрохелат Феруму(IV), розчинений у реополіглюкіні, та клатрохелат Феруму(IV), розчинений у воді для ін'єкцій, відповідно) на 7 добу після народження на 20 та 25 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно відносно контролю та на 8 і 7 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно через 14 діб. Кількість еритроцитів, уміст гемоглобіну та показник гематокриту через 14 діб у поросят II дослідної групи перевищували показник контролю у 1,7, 1,3 та 1,1 ( $p \leq 0,05$ ) рази відповідно; III дослідної групи – у 1,7, 1,6 та 1,1 ( $p \leq 0,05$ ) рази відповідно. Через 30 діб кількість еритроцитів, уміст гемоглобіну в крові та показник гематокриту були вірогідно більшими лише у поросят II дослідної групи, тоді як у тварин III дослідної спостерігали тенденцію до їх збільшення.

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 рази відповідно ( $p \leq 0,05$ ); у сироватці крові поросят III дослідної групи – в 1,5, 1,4 ( $p \leq 0,05$ ) та 1,2 рази відповідно. Також на 30 добу вміст Феруму в крові, печінці та селезінці поросят II дослідної групи (застосовували розчин клатрохелату Феруму(IV) на реополіглюкіні) перевищував показник контролю на 25, 13 та 10 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно.

За внутрішньом'язового введення 10 % розчину клатрохелату Феруму(IV) на реополіглюкіні супоросним свиноматкам у дозі 10 мл за 14 та 7 діб до очікуваного опоросу маса тіла народжених від них поросят зростала інтенсивніше та на 9, 12, 30 і 60 доби була більшою, ніж маса тіла поросят

контрольної групи на 3,7, 14, 35 та 26 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно. Кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну в крові та показник гематокриту у поросят дослідної групи були дещо меншими від контролю, але у межах фізіологічних значень. Вміст протеїну загального у сироватці крові поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV), за період від 1 до 30 доби перевищував показник контролю на 6,3–39,6 % ( $p \leq 0,05$ ); вміст альбумінів – на 2,7–8,4 % ( $p \leq 0,05$ ). Уміст Феруму в сироватці крові поросят дослідної групи на 1 та 30 доби був на рівні показника контролю, тоді як на 5 та 12 доби – меншим у 2 ( $p \leq 0,05$ ) та 3,3 ( $p \leq 0,05$ ) рази відповідно; вміст Купруму – не відрізнявся від показника контролю.

Внутрішньом'язове введення супоросним свиноматкам 10 % розчину клатрохелату Феруму(IV) на реополіглюкіні у дозі 10 мл та розчину ціанокобаламіну у дозі 500 мкг за 14 та 7 діб до очікуваного опоросу стимулювало еритропоетичну функцію організму супоросних свиноматок та народжених від них поросят. Уміст гемоглобіну у крові поросят II дослідної групи на 1 та 5 доби був вірогідно більшим, ніж в контролі, а на 9, 12 та 30 доби – меншим ( $p \leq 0,05$ ). Кількість еритроцитів у крові поросят II дослідної групи в період з 1 до 9 доби вирощування не відрізнялась від контролю, а на 12 та 30 доби була вірогідно меншою; показник гематокриту у поросят II дослідної групи, був меншим, ніж у контролі в усі періоди досліджень. Мертвонароджених, загибелі та ознак анемії серед поросят обох груп не спостерігали.

На 5 та 12 доби життя поросят показники умісту еритропоетину, феритину, трансферину, насичення трансферину Ферумом та ферумзв'язувальної здатності сироватки крові поросят, народжених свиноматками, яким у період поросності внутрішньом'язово вводили розчини клатрохелату Феруму(IV) та ціанокобаламіну, були на рівні показників у поросят контрольної групи, що засвідчує про відсутність розвитку ферумдефіцитного стану. Це також підтверджує динаміка змін еритроцитарних індексів крові поросят дослідної та контрольної груп упродовж 30 діб життя.

Вміст церулоплазміну в сироватці крові поросят II дослідної групи, який досліджували з метою з'ясувати вплив клатрохелату Феруму(IV) на перекисне окиснення ліпідів в організмі поросят, був на рівні показника контролю в усі періоди досліджень.

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

Уміст Феруму в молозиві свиноматок, яким за 14 та 7 днів до опоросу внутрішньом'язово вводили розчин клатрохелату Феруму(IV) та ціанокобаламіну, був вірогідно більшим від показника у контролі в усі періоди досліджень – на 1, 4 та 7 доби після опоросу.

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»).

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 з метою профілактики ферумдефіцитної анемії поросят.

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

- внутрішньом'язове введення поросят на 2 добу після народження 10 % розчину клатрохелату Феруму(IV) у 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) у 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.

За дослідження нових лікарських засобів рекомендуються для використання на доклінічному етапі розроблені 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.

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

**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.

The results of the analysis of the pharmaceutical market of veterinary drugs registered in Ukraine during 2017–2022 showed that it is sufficiently supplied with anti-anemic drugs for pigs, but mostly with imported drugs. Thus, in 2017, 62% of the national market of veterinary iron-containing drugs for pigs was provided by foreign pharmaceutical companies. And although in 2020, the share of Ukrainian anti-anemic drugs was somewhat larger, in 2022 the share of imported drugs from this pharmacological group prevailed again.

The creation of a new drug involves its preclinical and clinical studies. During preclinical studies of Iron(IV) clathrochelate, we determined the parameters of its acute and chronic toxicity on rodents of two species (white mice, white rats) and non-rodents of one species (quail).

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  $1258.33 \pm 144.87$  mg/kg body weight. The average lethal dose of Iron(IV) clathrochelate for quails for internal administration is  $764.29 \pm 32.71$  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.

In accordance with the goal, complex studies of the effect of Iron(IV) clathrochelate solution in appropriate doses for long-term use on the body of white mice, white rats, and quails were performed for the first time in chronic toxicosis, which made it possible to identify the main patterns of metabolic and physiological function disorders.

When determining the chronic toxicity of Iron(IV) clathrochelate by histological studies of the liver, kidneys and heart of mice and quails, microscopic changes were found, the degree of their manifestation depended on the dose of Iron(IV) clathrochelate and the period of research.

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 results obtained by us from preclinical studies of Iron(IV) clathrochelate became a prerequisite for conducting clinical studies on pigs in order to establish its anti-anemic effectiveness. Clinical studies were conducted in several stages: under the conditions of administration of Iron(IV) clathrochelate to suckling piglets; under conditions of administration of Iron(IV) clathrochelate to pregnant sows; under conditions of administration of Iron(IV) clathrochelate simultaneously with cyanocobalamin to pregnant sows.

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 30 days, the number of erythrocytes, the hemoglobin content in the blood, and the hematocrit index were significantly higher only in the piglets of the II experimental group, while a tendency to their increase was observed in the animals of the III experimental group.

The content of Iron in the blood serum of piglets of the II experimental group was higher than the control indicator after 7, 14, and 30 days by 1.7, 2.3, and 1.5 times, respectively ( $p \leq 0.05$ ); in the blood serum of piglets of the III experimental group – 1.5, 1.4 ( $p \leq 0.05$ ) and 1.2 times, respectively. Also, the content of Iron on the 30th in the blood, liver, and spleen of piglets of the II experimental group (a solution of Iron(IV) clathrochelate on rheopolyglucin was used) exceeded the control indicator by 25, 13, and 10 % ( $p \leq 0.05$ ), 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 and on 9, 12, 30 and 60 days was greater than the body weight of piglets of the control group by 3.7, 14, 35 and 26 % ( $p \leq 0.05$ ), respectively. 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. During the period from 1 to 30 days, the content of total protein in the blood serum of piglets born from sows injected with Iron(IV) clathrochelate exceeded the control indicator by 6.3–39.6 % ( $p \leq 0.05$ ); albumin content – by 2.7–8.4 % ( $p \leq 0.05$ ). 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; Copper content did not differ from the control indicator.

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 µg 4 and 7 days before the expected farrowing stimulated the erythropoietic function of the body of pregnant sows and the piglets born from them. Hemoglobin content in the blood of piglets of the experimental group on the 1st and 5th days was probably higher than in the control, and on the 9th, 12th and 30th days it was lower ( $p \leq 0.05$ ). The number of erythrocytes in the blood of piglets of the II experimental group in the period from 1 to 9 days of rearing did not differ from the control, and on the 12th and 30th days it was probably less; the hematocrit index in piglets of the II research group was lower than in the control in all periods of the experiment. Stillbirths, deaths and signs of anemia among piglets of both groups were not observed.

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 ceruloplasmin in the blood serum of piglets of the II experimental group which was investigated in order to find out the effect of Iron(IV) clathrochelate on lipid peroxidation in the body of piglets was at the level of the control index in all periods of the study.

It was established that two injections of a 10% Iron(IV) clathrochelate solution in a dose of 10 ml to farrowing sows in combination with injections of cyanocobalamin in a dose of 500 mkg of the active substance 14 and 7 days before the expected farrowing did not negatively affect the immune status of newborn piglets, as the dynamics of changes in the content of immunoglobulins of classes G, A, M in the blood serum of piglets of the experimental group during the experiment almost did not differ from the control.

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.

The scientific novelty is confirmed by the Technical Conditions of Ukraine 21.2-00493706-001:2021 “The preparation “Clatropheran”, the patent for the invention (No. 122654 dated 10/12/2020 “The method for the prevention of iron deficiency anemia in piglets”) and patents for the utility model (No. 13857 dated 05/06/2019 “The method determination of the functional state of the liver”; No. 144021 dated 08/25/2020 “The method of comprehensive determination of the irritating effect of medicinal products”; No. 144022 dated 08/25/2020 “The method of prevention of iron deficiency anemia in piglets”).

For use in scientific and practical activities, Scientific and practical recommendations “Using preparations based on Iron(IV) clatrochelate in veterinary medicine” are offered. The obtained research results were the basis for the development of the Technical Conditions of Ukraine 21.2-00493706-001:2021 for the veterinary drug “Clatropheran”, which is recommended for use in pig farms of Ukraine for the prevention of iron deficiency anemia in piglets.

For the prevention of iron-deficiency anemia in piglets, it is suggested to follow the following recommendations for the use of Iron(IV) clathrochelate in production conditions:

- intramuscular administration to piglets on the 2nd day after birth 10% Iron(IV) clathrochelate solution in a dose of 2 ml;
- intramuscular administration of a 10% Iron(IV) clathrochelate solution to pregnant sows in a dose of 10 ml 14 and 7 days before the expected farrowing, which will ensure the transplacental entry of Iron into the fetal body;
- intramuscular injection of a 10% Iron(IV) clathrochelate solution in a dose of 10 ml and cyanocobalamin in a dose of 500 µg in the form of a solution 14 and 7 days before the expected farrowing to stimulate the erythropoietic function in the body of pregnant sows and piglets born from them.

For the research of new medicinal products, the developed the Method for determining the functional state of the liver (Patent No. 138957 dated 06/05/2019) and the Method for comprehensive determination of the irritant effect of medicinal products (Patent No. 144021 dated 08/26/2020) are recommended for use at the preclinical stage.

The main research results are implemented in production (farm "Allazarov", Obukhiv district, Kyiv region) and scientific work and educational process of a number of departments of higher education institutions of Ukraine.

The results of scientific work are recommended for use in the educational process and research work of institutions of higher education and scientific institutions of veterinary and biological fields.

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

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

### 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. Pharmaco-toxicological 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. Lozoviy. 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. *(Здобувачка здійснила аналіз літературних джерел, організувала проведення досліджень, 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). С. 276–279. *(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, Issue 4. P. 663–669.

*(Здобувачка провела огляд літератури, організувала дослідження та підготувала статтю до друку).*

6. 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. *(Здобувачка провела огляд літератури, організувала проведення досліджень та підготувала статтю до друку).*

7. 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. *(Здобувачка провела огляд літератури, узагальнила результати досліджень та підготувала статтю до друку).*

8. 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. *(Здобувачка провела огляд літератури, узагальнила результати досліджень та підготувала статтю до друку).*

### Список у наукових фахових виданнях

9. **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. № 19 (78). С. 23–24.

10. **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).*

11. 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 організувала проведення досліджень, провела статистичні обрахунки, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

12. 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 проведення досліджень, провела статистичні обрахунки, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

13. 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 проведення досліджень, 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. Протианемічна дія препаратів феруму у поросят. Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія : Ветеринарна медицина. 2020. № 4 (51). С. 46–51. *(Здобувачка здійснила аналіз літературних джерел, організувала проведення досліджень, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

15. 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. № 22(99).



С. 107–115. *(Здобувачка провела статистичні обрахунки, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

16. 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 проведення досліджень, провела статистичні обрахунки, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

17. 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. № 23(101). С. 8–14. *(Здобувачка організувала проведення досліджень, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

18. **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. № 23(102). С. 66–71.

19. Духницький В. Б., **Деркач І. М.**, Деркач С. С. (2021). 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. № 23(104). С. 35–42. *(Здобувачка організувала проведення досліджень, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

20. **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 проведення досліджень, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

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

22. 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).*

23. **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 у деяких внутрішніх органах поросят. Вісник Полтавської державної аграрної академії. 2021. № 4. С. 188–194. *(Здобувачка провела огляд літератури, організувала проведення досліджень та підготувала статтю до друку).*

24. 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. Випуск 22, № 2. С. 71–87. *(Здобувачка провела огляд літератури, організувала проведення досліджень та підготувала статтю до друку).*

25. 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 провела огляд літератури, організувала проведення досліджень та підготувала статтю до друку).*

## Патенти

26. 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).*

27. 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 проведення досліджень, розробила схему застосування препарату).*

28. 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 та схему експерименту, організувала проведення досліджень).*

29. 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 проведення досліджень, підготувала статистичні дані та обґрунтувала новизну).*

### Технічні умови

30. ТУ У 21.2-00493706-001:2021 Препарат “Клатроферан”. Розробники: **Деркач І. М.**, Деркач С. С., Духницький В. Б., Фрицький І. О., Плутенко М. О. *(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

31. 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 провела експериментальні дослідження, зробила статистичні підрахунки, підготувала рекомендації до друку).*

### Статті, які додатково відображають наукові результати дисертації

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 провела огляд літератури, узагальнила результати досліджень 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. *(Здобувачка підготувала статистичні дані, провела огляд літератури, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

### Тези наукових доповідей

34. **Деркач І. М.** Ферумдекстранові комплекси у ветеринарних препаратах / І.М. Деркач, І.О. Сотніченко // Цілі сталого розвитку третього тисячоліття: виклики для університетів наук про життя: матеріали Міжнародної науково–практичної конференції, 23–25 травня 2018 року, Київ: НУБіП України, 2018. – С. 116–119.

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

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

37. **Деркач И. М.** Влияние клатрохелата Ферума(IV) на относительные показатели внутренних органов лабораторных животных. Инновации 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", г. Жодино, 19–20 декабря 2019 г. Минск: Беларуская наука, 2019. С. 57–60.

38. **Деркач И. М.** Анализ фармацевтического рынка ферумсодержащих ветеринарных препаратов в Украине. Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства: материалы XXIII Международной научно-практической конференции, г. Горки, 20–22 мая 2020 г. Горки: БГСХА, 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, г. Софія, 6–8 травня 2020 р. Софія: ACCENT, 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 : матеріали XXVI Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, м. Переяслав-Хмельницький, 30 квітня 2020 р. Переяслав : Університет Григорія Сковороди в Переяславі, 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, м. Київ, 4 квітня 2020 р. Київ : Органічна Україна, 2020. С. 64–65.

42. **Деркач И.,** Коструб В., Лоза Ю. Применение клатрохелата Ферума (IV) для профилактики анемии у поросят. Актуальные проблемы лечения и профилактики болезней молодняка: материалы Международной научно-практической конференции, г. Витебск, 2–4 ноября 2020 г. Витебск: УО «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины, 2020. С. 26–28.

43. **Деркач И.,** 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, г. Гомель, 9–11 ноября 2020 г. Гомель: ИММС НАН, 2020. С. 93–94.

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

45. **Деркач І. М.,** Деркач С. С., Коструб В. В. Вміст Феруму у сироватці крові поросят за впливу клатрохелату Феруму(IV). Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали IX Міжнародної науково-практичної

інтернет-конференції, м. Харків, 5 листопада 2021 р. Харків : Національний фармацевтичний університет, 2021. С. 28–29.

46. **Деркач І. М.,** Деркач С. С., Коструб В. В. Местное действие клатрохелата Ферума(IV). Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства: материалы XXIV Международной научно-практической конференции, г. Горки, 19–20 мая 2021 г. Горки: БГСХА, 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: материалы XXIV Международной научно-практической конференции, г. Горки, 19–20 мая 2021 г. Горки : БГСХА, 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: тези доповідей Міжнародної наукової конференції, м. Київ, 11 листопада 2021 р. Київ : Національний університет біоресурсів і природокористування України, 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, м. Київ, 17 квітня 2021 р. Київ : Національний університет біоресурсів і природокористування України, 2021. С. 59–61.

50. **Деркач І. М.** Фармацевтичний ринок протианемічних препаратів. Проблеми та перспективи розвитку сучасної науки в країнах Європи та Азії : матеріали XLVI Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, м. Переяслав-Хмельницький, 31 січня 2022 р. Переяслав : Університет Григорія Сковороди в Переяславі, 2022. С. 64–65.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	28
ВСТУП	30
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	40
1.1 Метаболізм Феруму та його біологічне значення для організму тварин і людини	40
1.2 Надлишок Феруму в раціоні тварин і людини та його значення для розвитку патології	51
1.3 Дефіцит Феруму в організмі тварин і людини та його значення у розвитку патології	57
1.4 Ферумовмісні препарати: характеристика та значення для ветеринарної медицини	70
Висновки до розділу	84
РОЗДІЛ 2. ВИБІР НАПРЯМІВ ДОСЛІДЖЕНЬ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ	87
РОЗДІЛ 3 СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ПРОТИАНЕМІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ СВИНЕЙ	106
РОЗДІЛ 4 ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛАТРОХЕЛАТУ ФЕРУМУ(IV)	112
4.1 Гостра токсичність клатрохелату Феруму(IV) для білих мишей	112
4.2 Гостра токсичність клатрохелату Феруму(IV) для білих щурів	116
4.3 Гостра токсичність клатрохелату Феруму(IV) для перепелів	117
4.4 Кумулятивні властивості клатрохелату Феруму(IV) в організмі білих щурів	121
4.5 Функціональний стан печінки щурів за впливу клатрохелату Феруму(IV)	130
4.6 Хронічна токсичність клатрохелату Феруму(IV) для білих мишей	133
4.7 Хронічна токсичність клатрохелату Феруму(IV) для білих щурів	152



4.8	Хронічна токсичність клатрохелату Феруму(IV) для перепелів	160
4.9	Подразнювальна дія клатрохелату Феруму(IV)	177
4.10	Алергенні властивості клатрохелату Феруму(IV)	179
РОЗДІЛ 5 ПРОТИАНЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ КЛАТРОХЕЛАТУ ФЕРУМУ(IV) ЗА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПОРОСЯТАМ-СИСУНАМ		181
5.1	Маса тіла поросят за впливу препаратів Феруму у валентностях III та IV	182
5.2	Уміст гемоглобіну та морфологічні показники крові поросят за впливу препаратів Феруму у валентностях III та IV	183
5.3	Лейкограма крові поросят за впливу препаратів Феруму у валентностях III та IV	186
5.4	Біохімічні показники сироватки крові поросят за впливу препаратів Феруму у валентностях III та IV	189
5.5	Уміст Феруму у сироватці крові та його масова частка у крові, печінці і селезінці за впливу препаратів Феруму у валентностях III та IV	193
РОЗДІЛ 6 ПРОТИАНЕМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КЛАТРОХЕЛАТУ ФЕРУМУ(IV) ЗА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ СУПОРОСНИМ СВИНОМАТКАМ		196
6.1	Динаміка маси тіла поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV)	196
6.2	Уміст гемоглобіну та морфологічні показники крові поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV)	197
6.3	Уміст протеїну загального та білкових фракцій у сироватці крові поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV)	203
6.4	Уміст Феруму і Купруму у сироватці крові поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV)	207

6.5	Динаміка маси тіла поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV) та ціанокобаламін	209
6.6	Уміст гемоглобіну та морфологічні показники крові поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV) та ціанокобаламін	211
6.7	Уміст протеїну загального в сироватці крові поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV) та ціанокобаламін	216
6.8	Уміст Феруму, еритропоетину та феритину у сироватці крові поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV) та ціанокобаламін	217
6.9	Уміст трансферину, насичення трансферину Ферумом та ферумзв'язувальна здатність сироватки крові поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV) та ціанокобаламін	220
6.10	Уміст церулоплазміну у сироватці крові поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV) та ціанокобаламін	222
6.11	Уміст імуноглобулінів у сироватці крові поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV) та ціанокобаламін	223
6.12	Масова частка Феруму у печінці і селезінці поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV) та ціанокобаламін	225
6.13	Надходження Феруму в організм поросяти з молозивом/молоком свиноматки	227
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ		230
ВИСНОВКИ		279
ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ		284
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		286

ДОДАТКИ	356
ДОДАТОК 1 (СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ)	356
ДОДАТОК 2 (АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ)	366
ДОДАТОК 3 (ВИСНОВОК КОМІСІЇ ЕТИКИ)	373

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

АТС-vet класифікація – анатомо-терапевтична класифікація

г/л – грам на літр

Г/л – гіга/л,  $10^9$ /л

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ДР – діюча речовина

мг/кг м. т. – міліграм на кілограм маси тіла

мкмоль/л – мікромоль на літр

млмоль/л – мілімоль на літр

ммоль / (год · л) – мілімоль на літр за годину; одиниця активності ензимів

ЛФ – лужна фосфатаза

ОД – одиниці дії

ПАЛЗ – протианемічні лікарські засоби

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

пг – пікограм

Т/л – тера на літр,  $10^{12}$ /л

ФГ – фермерське господарство

ФДА – ферумдефіцитна анемія

Ферум(IV) – ферум у четвертій валентності

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

DL<sub>84</sub> – летальна доза, яка спричиняє загибель 84 % дослідних тварин

DL<sub>50</sub> – середня летальна доза

DL<sub>100</sub> – доза речовини, яка спричиняє загибель усіх тварин

DL<sub>16</sub> – летальна доза, яка спричиняє загибель 16 % дослідних тварин

HCT – гематокрит

HGB – гемоглобін

MCH – середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті

MCHC – концентрація гемоглобіну в еритроцитах

MCVC – середній об'єм еритроцитів

MPV – середній об'єм тромбоцитів

pH – водневий показник; величина, яка показує міру активності іонів водню у розчині

PLT – кількість тромбоцитів

RBC – кількість еритроцитів

WBC – кількість лейкоцитів

## ВСТУП

**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 чи +3 (низьковалентний Ферум), у світі активно досліджуються нові сполуки, у яких він має високу валентність – IV, V та VI [403, 407, 500, 515, 525].

Біологічне значення Феруму визначається фізіологічною роллю ферумовмісних сполук, які забезпечують життєдіяльність організму [162, 426, 435, 462, 467, 596, 600, 629]. Закономірно, що нестача або надлишок Феруму провокують розвиток патологічних станів, а за тривалого порушення дисбалансу його вмісту виникають хвороби, які 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 у них розвивається з 5–7-добового віку і максимально проявляється через 3 тижні після народження. ФДА характеризується зменшенням кількості еритроцитів та/або вмісту гемоглобіну в одиниці об'єму крові, проявляється розладами метаболізму, гіпоксією, затримкою росту, зниженням резистентності до інших хвороб і високим ступенем летальності [2, 187, 190–192, 278, 279, 350, 387, 393].

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 в достатній мірі продукування еритроцитів та синтез гемоглобіну, при цьому в селезінці та печінці поросят відбувається гальмування еритроцитопоезу та активація процесу перебудови еритропоетичної здатності кісткового мозку. Ці біологічні особливості поросят є суттєвим фактором, що зумовлює їх схильність до ферумдефіцитної анемії [17, 18, 162, 297, 346, 429, 460, 563].

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, проте 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 і дослідження способів удосконалення профілактики ФДА у поросят.

Такими речовинами є недавно синтезовані клатрохелатні сполуки Феруму у валентності IV, про яких вперше повідомили Tomun 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 метал *in vivo* 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 [525].

Проведені дисертаційні дослідження базувалися на дослідженні фармакологічної активності клатрохелатного комплексу Феруму у валентності IV – макробіциклічного комплексу  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{L}-6\text{H})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (L – макробіциклічний гексагідразидний ліганд) з метою його застосовування 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 супоросним свиноматкам на останніх тижнях поросності з метою профілактики анемії поросят. Деякі вчені доводять, що достатній резерв Феруму в печінці та крові новонароджених тварин і в молозиві та молоці матері можна досягти застосуванням ферумовмісних препаратів свиноматкам у період супоросності та лактації [1, 28, 376, 423–425]. 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 ферумодефіциту в організмі поросят. Відповідно, проведення нами досліджень надходження Феруму з молозивом/молоком свиноматки в організм поросяти 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 крові); біохімічні дослідження крові та сироватки крові (гемоглобін, протеїн загальний, альбуміни, глобуліни, глюкоза, сечова кислота, креатинін, Кальцій загальний, Фосфор неорганічний, активність АсАТ, АлАТ, ЛФ); імунологічні (уміст 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  $\chi^2$  та Крускала-Уолліса, Манна-Уїтні з урахуванням поправки Бонфероні.

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

Дослідженнями гострої токсичності встановлено, що клатрохелат Феруму(IV) є нетоксичною сполукою для щурів, тоді як його середня смертельна доза ( $DL_{50}$ ) для 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<sub>50</sub> 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 Феруму(IV). Отримані результати хронічного експерименту 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 один раз внутрішньом'язово у дозі 2 мл вводили розчин клатрохелату Феруму(IV) (в 1 мл 100 мг діючої речовини).

Доведено, що клатрохелат Феруму(IV), розчинений у воді для ін'єкцій та реополіглюкіні, 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 і селезінці поросят.

Доведено здатність клатрохелату Феруму(IV) запобігати виникненню і розвитку анемії поросят за його двохразового 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) у 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 поросяткам 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 розроблені 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: 23 статті у фахових виданнях, затверджених МОН України та міжнародних періодичних виданнях, з яких 1 стаття у виданні, включеного до міжнародної наукометричної бази Scopus, 5 – Web of Science; 2 статті, які додатково відображають результати наукових досліджень; 2 монографії;

1 деклараційний патент на винахід та 3 – на корисну модель; 1 технічні умови; 1 науково-практичні рекомендації; 17 матеріалів і тез доповідей на наукових форумах.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 374 сторінках (основна частина на 285 сторінках) комп'ютерного тексту і включає: анотацію, вступ, огляд літератури і вибір напрямів досліджень, загальну методикау 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.

**Висновок біоетичної експертизи.** Згідно висновку Комісії з питань біоетики у Національному університеті біоресурсів і природокористування України від 30 червня 2021 року, експериментальні дослідження вважати такими, що 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.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1 Метаболізм Феруму та його біологічне значення для організму тварин і людини

Ферум є одним з найбільш розповсюджених металів у природі та має надзвичайно важливе біологічне значення для організму тварин і людини. У першу чергу, це пояснюється тим, що Ферум як мікроелемент є необхідною складовою гемоглобіну, ферумовмісних та ферумзалежних ензимів, які забезпечують функціонування клітин, оптимальний рівень перекисів ліпідів, антиоксидантний захист та й уцілому фізіологічний статус організму [283, 332, 462, 467].

Встановлено, що в одному літрі крові ссавців міститься у середньому 0,5 г Феруму, а середній уміст Феруму в організмі тварин становить 45–50 мг на 1 кг маси тіла [349, 375]. Також загальновідомо, що в організмі людини міститься 3–5 г Феруму.

Біологічне значення Феруму для живого організму визначається фізіологічною роллю ферумовмісних сполук, які забезпечують життєдіяльність організму тварин та людини. Майже весь Ферум в організмі знаходиться у формі органічних сполук двох груп: гемопротеїнів – сполук, які містять Ферум у складі гему та негемінових сполук (трансферин, феритин, гемосидерин). До гемопротеїнів відносяться гемоглобін, міоглобін, цитохроми, цитохромоксидаза, каталаза, пероксидаза [162, 234, 435, 475, 596, 624, 629]. Вони виконують низку важливих біологічних функцій, а саме зв'язування, транспортування і депонування Оксигену (гемоглобін, міоглобін), його метаболізм (оксидази, пероксидаза, каталаза), транспорт електронів (цитохроми) [426, 488, 597, 600,

За іншою класифікацією, у живому організмі розрізняють клітинний і позаклітинний Ферум. У свою чергу, сполуки клітинного Феруму за будовою,



функціональною активністю та біологічним значенням поділяють на чотири групи:

1. гемопротеїни;
2. ферумовмісні ензими негемінової групи (сукцинатдегідрогеназа, ацетил-коензим А - дегідрогеназа, НАДН-цитохром 3-редуктаза та ін.);
3. феритин і гемосидерин внутрішніх органів;
4. сполуки Феруму з білками та іншими органічними речовинами.

До групи позаклітинного Феруму належать ферумозв'язувальні білки, які містяться у позаклітинних рідинах (трансферин, лактоферин). Слід відмітити, що його концентрація у плазмі крові тварин широко варіює та у нормі знаходиться у межах 10,8–28,8 мкмоль/л, причому з досить великими коливаннями впродовж доби (до 7,2 мкмоль/л). Це пов'язують з тим, що рівень мікроелементу в плазмі крові залежить від взаємовідношення процесів руйнування і синтезу еритроцитів та кількістю «запасного» Феруму в організмі [373].

Згідно аналізу літературних джерел, дослідники акцентують увагу на важливій біологічній ролі гемоглобіну. Вцілому в організмі тварин та людей у цьому білку міститься більша частина Феруму – до 70–80 %. Відомо, що до складу гемоглобіну входить небілкова (простетична) група – гем, який, в свою чергу, містить близько 4 % гемоглобіну. Гем є біонеорганічним хелатним комплексом Феруму(II) з порфірином (тетраденатний ліганд). У просторовій структурі гему Ферум п'ятою орбіталлю зв'язується з білковою частиною (глобіном), а шоста орбіталь залишається вільною та може містити різні низькомолекулярні ліганди.

Існує близько 50 видів ферумовмісних ензимів – цитохромів, які за рахунок змін ступенів окиснення Феруму, каталізують процеси переносу електронів у дихальному ланцюзі. Ензими каталаза та пероксидаза містять Ферум у ступені окислення +3. Каталаза ефективно використовує розклад гідрогену пероксиду, який утворюється за кисневого дихання, і виявляє негативну дію на компоненти клітин [201].

Феритин є основним білком, який концентрує і нагромаджує у своєму

складі Ферум, причому у його водорозчинному, нетоксичному та доступному стані. Встановлено, що одна молекула феритину може зв'язувати біля 4500 атомів Феруму. Феритин прийнято вважати індикатором запасу Феруму в організмі. Діапазон його референтних значень є досить широким та коливається залежно від статі, віку тощо. Для людини показники норми даного показника вираховуються з врахуванням її ваги, тобто кількість феритину повинна бути не нижче 1 мкг/л на 1 кг ваги. Норма феритину для тварин враховує їх вид. Слід відмітити, що, порівняно з тваринами інших видів, концентрація феритину в сироватці крові новонароджених поросят є фізіологічно низькою – лише 0,57 мг/л [17, 18].

Зі збільшенням вмісту Феруму у клітинах значна частина феритину відкладається у складі гемосидерину, найбільша кількість якого виявляється у клітинах ретикулоендотеліальної системи [618].

Транспортний білок плазми крові трансферин, що є глікопротеїном з молекулярною масою приблизно 80 кДа, бере участь у перенесенні абсорбованого Феруму до клітин організму, зокрема до кісткового мозку, печінки й селезінки. Включення мікроелементу до складу трансферину відбувається за допомогою процесу окиснення. Слід відзначити, що спорідненість трансферину до тривалентного Феруму є значно вищою, ніж до двохвалентного. Більша кількість Феруму надходить до кісткового мозку, де синтезується гемоглобін і продукуються нові еритроцити. Співвідношення показника кількості Феруму у сироватці крові до її загальної ферумозв'язувальної здатності характеризує насичення трансферину Ферумом, що в нормі становить 16–50 %. За ферумдефіцитної анемії цей показник зменшується. Крім зв'язування та транспортування Феруму, біологічна функція трансферину полягає також у підвищенні накопичення мікроелементу за умов його надлишку [60, 208, 373].

У складі розчинного білка феритину (за взаємодії з білком апоферином) або нерозчинного гемосидерину відбувається відкладання Феруму у внутрішніх органах. Феритин частково перетворюється на гемосидерин з більш високою концентрацією Феруму, що відкладається у макрофагоцитах кісткового мозку,

селезінки і куперівських клітинах печінки [43, 62, 196, 387]. Вважають, що феритин сироватки крові здійснює транспортування Феруму від макрофагальних до паренхіматозних клітин печінки, але в цілому його роль у загальному обміні Феруму в організмі ссавців не є визначальною [333–335, 373, 377, 394].

В останні десятиріччя велика увага дослідників прикута до вивчення процесу всмоктування Феруму. За даними одних науковців, він всмоктується у шлунку та тонкому кишечнику тварин [387, 542], а інші доводять, що всмоктування Феруму з корму відбувається, в основному, в дванадцятипалій кишці і початкових відділах тонкого кишечника. У цьому разі шлунок відіграє лише незначну роль у засвоєнні мікроелементу, оскільки у ньому абсорбується не більше 1–2 % від його загальної кількості. Відомо, що механізм всмоктування гемованого Феруму не залежить від рівня рН у кишечнику та відбувається більш інтенсивно, ніж всмоктування Феруму неорганічної природи [373, 527].

Результати аналізу літературних джерел засвідчують, що на ступінь засвоєння Феруму впливають різні чинники, зокрема співвідношення кількості цього мікроелементу у кормах тваринного і рослинного походження, деякі сполуки, які можуть сприяти чи гальмувати абсорбцію, функціональний і морфологічний стан епітелію шлунково-кишкового каналу. Всмоктування Феруму в організмі тварин підвищують хлоридна кислота шлункового соку (за зниженого показника рН), аскорбінова, лимонна, бурштинова, піровиноградна кислоти, фруктоза, сорбіт та деякі амінокислоти (метіонін, цистеїн), а гальмують – фітати (злакових культур), таніни, оксалати, крохмаль, фосфати, сік підшлункової залози, який містить інгібітори всмоктування Феруму. Також всмоктування Феруму блокує Плюмбум, який, крім того, порушує біосинтез гему. Під час всмоктування Феруму його конкурентами можуть бути Кобальт, Стронцій, Марганець і Цинк тощо [373, 422, 605, 615, 621].

В організмі людини процес всмоктування Феруму сповільнюється за патологій: гастриту із зниженою кислотністю, дисбактеріозу кишечника (знижується абсорбція мікроелементу в шлунку), гормональних порушень, патології обміну вітаміну С, пухлинних захворювань. Відомо, що на рівень

Феруму в крові впливає надлишок вітаміну Е, Кальцію, Цинку та Фосфору в організмі. Негативний вплив на цей показник також мають суворі дієти, відмова людини від м'ясної їжі, інтенсивні фізичні навантаження та спортивні тренування, різкий дефіцит Феруму, зумовлений крововтратами чи хірургічними втручаннями. Під час вагітності, грудного годування рівень мікроелементу в сироватці крові знижується [164, 336, 516–517, 574].

Загалом у процесі всмоктування Феруму виділяють кілька послідовних етапів:

- початковий – захоплення Феруму клітинами слизової оболонки кишечника;
- внутрішньоклітинний транспорт лабільних запасів Феруму в клітині;
- перехід Феруму з слизової оболонки кишечника в кров.

Було встановлено, що клітини епітелію слизової оболонки кишечника надзвичайно швидко абсорбують даний мікроелемент, причому на ранніх етапах транспорту Феруму беруть активну участь мітохондрії. Тому закономірно, що значна його частина (80 %) знаходиться у мітохондріях клітин, а інша частина – у щітковій облямівці (протягом 5–20 хвилин після введення у шлунково-кишковий канал) [373].

Результати досліджень, проведені за допомогою ультраструктурної авторадіографії, показали, що перший етап забезпечує достатню концентрацію Феруму на поверхні слизової оболонки клітин для подальшої його абсорбції. У такому випадку Ферум концентрувався на щітковій облямівці, а його окиснення відбувалося на мембрані мікроворсинок. На другому етапі спостерігалось надходження Феруму в цитоплазму і в латеральний міжклітинний простір, а на третьому етапі – перенесення Феруму в кровоносні судини власної оболонки, де він захоплюється трансферином. Припускають, що транспортування Феруму з цитоплазми епітеліальних клітин у кров може здійснюватися також феритином. Кістковий мозок, печінка і тонкий кишечник є основними органами обміну Феруму, кожен з яких має систему тканинних рецепторів, специфічних для трансферину. Ретикулоцити кісткового мозку, так само як і клітини

епітелію слизової оболонки кишечника, мають підвищену здатність захоплювати Ферум з насичених форм трансферину. Ненасиченому трансферину характерно міцно зв'язувати Ферум, а насиченому – віддавати [373].

У кров Ферум надходить з системи мононуклеарних фагоцитів внутрішніх органів (печінки, селезінки, кісткового мозку), де відбувається руйнування гемоглобіну еритроцитів. Деяка кількість Феруму потрапляє у плазму із так званого «запасного фонду» та в результаті його абсорбції у травному каналі з корму. В проміжному обміні Феруму провідну роль відіграють процеси утворення та руйнування гемоглобіну еритроцитів [373].

Науковці активно працюють над вдосконаленням методик вивчення абсорбції Феруму. У цьому контексті одним з найбільш ефективних методів для оцінки засвоєння мікроелементу з кормів нині вважають метод зовнішнього радіоактивного помічення Ферумом. Так, за його допомогою було встановлено, що навіть за високого вмісту Феруму в кормах його абсорбція може бути незначною і не задовольняти потребу організму. Також з метою вивчення еритроцитопоезу, обміну та всмоктування Феруму застосовують радіоізотопну діагностику з використанням радіоактивного Феруму. У цьому випадку останній вводять внутрішньовенно, а через 15–20 діб з інтервалом 2–3 доби беруть проби крові, у якій вимірюють ферум-активність еритроцитів та визначають ступінь поглинання мікроелементу еритроцитами [349, 373].

Чимало вчених значну роль відводять білкам, які беруть участь у транспортуванні та депонуванні (накопиченні) Феруму. Вони мають регулююче значення як у забезпеченні здоров'я, так і за розвитку захворювань. Значення Феруму як необхідного елемента для забезпечення життєдіяльності всіх живих організмів підтверджується і тим, що він входить до складу функціональних груп білків, що транспортують Оксиген, ензимів, що каталізують реакції утворення енергії та контролюють перебіг метаболічних процесів [52, 53].

У літературі є дані щодо участі ряду білків у процесі регуляції гомеостазу Феруму, контролі його всмоктування у тонкому кишечнику та рециркуляції з

макрофагів. Так, всмоктування Феруму відбувається у клітинах епітеліального шару дванадцятипалої кишки людини – ентероцитах [57]. Білки, що відповідають за метаболізм Феруму, експресуються відповідно до потреби у ньому організму. За зменшення кількості Феруму у тканинах нижче критичного рівня, ентероцит збільшує його абсорбцію за допомогою системи регуляторів процесів насичення, після чого відбувається відновлення внутрішнього епітелію, і абсорбція Феруму знижується [598, 636].

Відомо, що основна кількість Феруму, необхідного організму для процесів синтезу, надходить з макрофагів за його рециркуляції із старіючих еритроцитів. Згідно даних С. N. Roy та С. A. Enns (2000), цей процес здійснюється феропортином, гемовою оксидазою, дуоденальним транспортером двовалентних металів (DMT11), а регулюється декількома протеїнами, до яких належать білок спадкового гемохроматозу (HFE), ферумозв'язувальні елементи (IRE) та ферумозв'язувальний протеїн (IRP). Взаємодія DMT11, IRE і IRP впливає на експресію рецептору трансферину в дуоденальних криптах і, відповідно, на всмоктування Феруму. У свою чергу, транспортування Феруму в тканини здійснюють HFE і феропортин. У цьому разі HFE регулює процеси трансферу, зв'язуючи ТфР з високим ступенем афінності, а за допомогою феропортину відбувається безпосередній транспорт Феруму через мембрану в плазму [420, 473, 598].

Крім того, у метаболізмі Феруму бере участь лактоферин (ЛФ) – ферумозв'язувальний білок нейтрофільних гранулоцитів та епітеліальних секретів. Потреба організму у Ферумі для гемоцитопоезу, харчовий фактор і показник насичення Ферумом тканин – основні регулятори виходу Феруму з макрофагів та посилення чи пригнічення його абсорбції у кишечнику [473, 598].

Абсорбція Феруму, його рециркуляція, збереження та утилізація є взаємопов'язаними, хоча і дистанційно віддаленими процесами. Тривалий час велися пошуки гуморального регулятора, що відповідає за ці механізми в організмі тварин і людини. Встановлено еволюційний розвиток складних механізмів регулювання гомеостазу Феруму в клітинах і тканинах [52–57, 451].

В останні десятиріччя результати багатьох дослідників засвідчують, що роль такого універсального гуморального регулятора метаболізму Феруму виконує гепсидин. Це 25-амінокислотний пептид, багатий на цистеїн, з дисульфідними містками, який синтезується у печінці [251, 401, 408–409, 415, 441, 520, 564, 598, 630, 638].

Уперше гепсидин був виділений із сечі та описаний у 2001 р. С. Н. Park з співавторами [508]. У подальшому пептид гепсидину виділили також із плазми крові.

Доведено, що у людини він утворюється з С-термінальної частини 84-амінокислотного попередника. Пропептид гепсидину кодується мРНК, що генерується з 3-го екзону USF 2 гену, який розташований на хромосомі 19. Н. Н. Hunter та співавтори (2002) встановили структуру молекули гепсидину [518]. Цей пептид за формою нагадує «шпильку», у якої два кінцеві фрагменти зв'язані дисульфідними містками у конфігурації, подібній до драбини. Молекула гепсидину характеризується наявністю дисульфідних зв'язків між двома сусідніми цистеїнами неподалік від повороту «шпильки», що є характерною хімічною ознакою стресової ситуації і може мати високу реактивність [52].

Встановлено, що гепсидин має виражені протимікробні властивості. Подібно до інших антибактеріальних пептидів, він здатний руйнувати бактеріальну мембрану. Це пояснюється його структурою, зокрема просторовим розділенням бокових гідрофільних (позитивно заряджених) та гідрофобних (заряджених негативно) ланцюгів. Натомість, відмінністю гепсидину від інших антибактеріальних білків є те, що у ссавців різних видів гепсидини мають подібні за ідентичністю амінокислотні послідовності. Також доведено, що рівень гепсидину в сечі за системної інфекції підвищується у 100 і більше разів. Тому вчені дійшли висновку, що гепсидин є медіатором уродженого імунітету [52, 57].

Вперше зв'язок між гепсидином і метаболізмом Феруму довели С. Pigeon та співавт. (2001). Згідно результатів їх досліджень, надлишок Феруму індукує синтез гепсидину гепатоцитами. мРНК протопептиду гепсидину експресується не тільки за дієти, багаті на Ферум, а й за впливу ліпополісахаридів [396].

За допомогою технологій генної інженерії з використанням трансгенних ліній мишей встановлено, що гепсидин є негативним регулятором захоплення Феруму у тонкому кишечнику і його виходу з макрофагів. У ліній мишей з відсутнім геном USF2 (дефіцит гепсидину) спостерігали стан, характерний для гемохроматозу [52, 57] – це патологія, що супроводжується підвищеним відкладанням ферумовмісного пігменту у тканинах деяких органів з наступним розвитком фіброзу та функціональних розладів.

Як було зазначено вище, абсорбція Феруму як з тонкого кишечника, так і з макрофагів є складним багатоетапним процесом з участю білків. На експериментальній моделі ферумдефіцитного стану та за запалення, спричиненого уведенням ад'юванту Фрейнда, досліджувались показники різних етапів абсорбції та рівень гепсидину [510].

Отже, результати досліджень вчених у галузі біологічних і медичних наук дають змогу стверджувати, що гепсидин є основним регуляторним пептидом, що забезпечує гомеостаз Феруму в організмі. Закономірно, що ці знання будуть поглиблюватись і стануть основою нових даних про метаболізм Феруму в організмі тварин і людини.

Дослідженнями процесів метаболізму Феруму на молекулярному рівні встановлено роль у ньому таких молекул:

- двовалентний транспортер Феруму – 1 (DMT–1), який експресується у ворсинках ентероцитів, відповідає за транспортування Феруму із ентероцитів до кровоносного русла та від ендосом макрофагів до цитоплазми. Ізоформа DMT–1 залежить від вмісту Феруму. За його дефіциту в раціоні спостерігається зростання Феруму і, навпаки, за його надлишку – відмічається зниження Феруму;
- фериредуктаза дуоденального цитохрому b – DMT–1, яка транспортує двовалентний Ферум до ентероциту із просвіту дванадцятипалої кишки. У просвіт кишечника надходить з кормом тривалентний Ферум, валентність якого знижується;
- гефестин – купрумзалежна трансмембранна фероксидаза, що є білком з молекулярною масою 150–160 кДа, майже на 50 % подібним до



церулоплазміну. Його експресія виражена у тонкому кишечнику, переважно на базолатеральній мембрані ентероциту і відповідає за окиснення двовалентного Феруму у тривалентний для виведення його з ентероцита у плазму крові;

- феропортин експресується на базолатеральній мембрані дуоденальних ентероцитів, плацентарних трофобластів і тканинних макрофагів. У клітинах ссавців він є єдиним експортером Феруму у кровообіг з ентероцитів і макрофагів. Рівень його експресії регулюється зв'язуванням гепсидину та інтерналізацією білка, а також вмістом Феруму [77, 230].

Аналіз літератури також засвідчує, що одним з актуальних питань у гуманній медицині є вивчення ролі Феруму для організму дитини. Так, науковці досліджують транспортування гемоглобіном Оксигену до тканин та органів; участь Феруму у процесах росту, фізичному та інтелектуальному розвитку дітей, становленні і функціонуванні імунної системи, резистентності організму до несприятливого впливу зовнішніх факторів, накопиченні токсикантів (Плюмбуму) тощо [180, 214, 216, 284, 288, 337, 340, 450, 456, 543, 559].

Для підтримки необхідного рівня Феруму в організмі велике значення має його надходження як екзогенного ресурсу. Слід відзначити, що у медицині добову потребу Феруму для людини визначають залежно від віку, ваги та фізіологічного стану: дітям до одного року потрібно близько 11 мг на добу; старшим дітям – 7–10 мг; підліткам і дорослим – 14–18 мг; людям у віці за 50 років – 8 мг; у період вагітності – 27 мг на добу. У грудному молоці кількість Феруму є недостатньою для дітей, старших за 4–6 місяців [164, 211, 228].

Натомість, у ветеринарній медицині за нормування Феруму в організмі тварини враховуються не тільки вік, вага та фізіологічний стан організму, але й вид тварини. Так, середні референтні значення вмісту Феруму у сироватці крові наступні, мкмоль/л:

- собаки – 15–42;
- коти – 12–42;
- коні – 13–37;
- велика рогата худоба – 10–29;

- дрібна рогата худоба – 29–40.

Велике значення має відповідне нормування мікроелементу в комбікормах для тварин з урахуванням віку, маси та фізіологічного стану. Наприклад, загальноприйнятими за годівлі свиней є наступні норми комбікорму, мг на 1 кг:

- поросята-сисуни – 150–200;
- відлучені поросята – 150–200;
- поросята на дорощуванні – 140–180;
- свині на відгодівлі до 65 кг – 80–150;
- свині на відгодівлі понад 65 кг – 80–140;
- ремонтний молодняк до 60 кг – 80–160;
- ремонтний молодняк – 90–160;
- холості та супоросні свиноматки – 100–150;
- лактуючі свиноматки – 140–200;
- кнурі-плідники – 125–200.

Отже, вцілому метаболізм Феруму у живому організмі можна розглядати як його біологічну роль, оскільки на тих чи інших етапах він є життєво важливим для організму і тварин, і людини.

Потреба у даному мікроелементі залежить від віку, маси, фізіологічного стану, а у ветеринарній медицині обов'язково враховується і вид тварини. Проте, можна констатувати, що безпечний діапазон умісту Феруму в організмі є достатньо вузьким, що зумовлює необхідність суворого контролю (як з боку природніх механізмів самого організму, так і за свідомого відношення до цього людини або власника тварини) задля уникнення дефіциту чи надлишку Феруму з їх негативними наслідками.

## **1.2 Надлишок Феруму в організмі тварин і людини та його значення для розвитку патології**

Згідно однієї з класифікацій хімічних елементів, яка ґрунтується на їх біологічній ролі та широко використовується у фізіології, біохімії та нутриціології, мінеральні елементи поділяються на такі групи:

- життєво необхідні (біогенні, есенціальні елементи);
- вірогідно (умовно) необхідні (умовно есенціальні елементи);
- елементи з маловивченою або невідомою роллю.

Наведену класифікацію вважають умовною, оскільки кожний елемент може мати токсичну дію, яка залежить від його надходження у тканини організму і концентрації у них [169, 382].

Мікроелемент Ферум належить есенціальних елементів. За його надмірного накопичення у тканинах та органах він проявляє токсичний вплив на організм [57, 445]. Прийнято вважати, що середній уміст Феруму (як і мікроелементів Цинку, Фтору, Молібдену та Купруму) в організмі повинен дорівнювати концентрації 0,001–0,009 % від маси тіла [269]. Для людини токсична доза Феруму становить більше 200 мг/добу. За надлишку Феруму пригнічується антиоксидантна система організму, розвиваються серцеві патології, діабет, атеросклероз, артрит, з'являються злоякісні пухлини, ускладнення хвороб Паркінсона й Альцгеймера, спостерігається підвищена пігментація шкіри тощо. Згідно результатів досліджень англійських вчених, високий рівень Феруму в організмі сприяє розвитку інфекцій шкіри [169, 567, 571, 572].

Надлишок вільного Феруму спричиняє локальне пошкодження тканин за рахунок посилення активності утворення вільних радикалів та активації життєдіяльності бактерій, що використовують даний мікроелемент для посилення процесів їх розмноження [57].

Аналіз літературних джерел засвідчують, що питання надлишку Феруму в організмі тварин є мало описаним. У ветеринарній медицині такий стан

найчастіше пов'язують з мікроелементозами – це патологічні процеси, спричинені дефіцитом, надлишком або дисбалансом макро- та мікроелементів.

Загалом їх дослідженнями займаються вчені різних галузей. Першим експериментальним методом вивчення мікроелементозів були високоочищені дієти для лабораторних тварин. Нині з цією метою використовують атомно-абсорбційну та атомно-емісійну види спектрометрії з індуктивно-зв'язаною плазмою та фотометричні методи в інфрачервоному/ультрафіолетовому спектрі. У світі вже давно започатковуються медичні журнали, присвячені дослідженню впливу обміну мікроелементів на стан здоров'я людини, наприклад: з 1984 р. – журнал «Trace elements in medicine», з 1987 р. – журнал «Journal trace elements and electrolytes in health and disease», з 1988 р. – журнал «Journal of trace elements in experimental medicine» тощо [169, 640].

Спроби класифікувати анемії робилися досить давно [175, 176]. Авцином А. П. із співавт. (1991) було запропоновано наступну класифікацію мікроелементозів:

#### I. Природні.

##### 1. Природні ендогенні (зумовлені порушенням обміну речовин):

а) вроджені (основна причина – мікроелементози у матері, рідше – генна патологія);

б) спадкові.

##### 2. Природні екзогенні – поширені у певній геохімічній зоні і спричинені:

а) дефіцитом мікроелементу;

б) надлишком мікроелементу;

в) дисбалансом мікроелементу.

II. Техногенні – пов'язані з виробничою діяльністю (людини), спричинені надлишком мікроелементів та їх сполук:

1. Промислові та професійні (безпосередньо в зоні виробництва).

2. «Сусідні» (біля виробництва).

3. Трансгресивні (значно віддалені від виробництва, зумовлені повітряним або водним перенесенням мікроелементів).

### III. Ятрогенні:

1. Спричинені дефіцитом мікроелементу.
2. Спричинені надлишком мікроелементу.
3. Спричинені дисбалансом мікроелементу [169].

У медицині як один з промислових та професійних мікроелементозів досліджують хворобу сидероз. Це різновид пневмоконіозів – патологій легень, спричинених тривалим вдиханням виробничого пилу. Сидероз зустрічається, зазвичай, у робітників доменних печей і збагачувальних фабрик, шахтарів, що добувають гематит, полірувальників металевих виробів, гравірувальників і електрозварювальників. Розрізняють червоний і чорний сидероз. Червоний сидероз виникає від пилу, що містить оксиди Феруму, у цьому випадку легені мають буро-червоний колір. Чорний сидероз пов'язаний із вдиханням закису Феруму або інших його солей, що мають чорний колір; за нього легені мають чорний колір [330].

Крім мікроелементозів, хворобою, пов'язаною з надлишком Феруму в організмі, є гемохроматоз (з грец. *haima* – кров, *chroma*, *chromatos* – окрас). У вітчизняній та зарубіжній медичній літературі представлено чимало результатів досліджень цієї патології у людини, натомість у ветеринарній медицині захворювання є менш вивченим. Це аутосомно-домінантна ензимопатія, за якої у тонкому кишечнику всмоктується надлишкова кількість Феруму, який, у свою чергу, депонується у тканинах у формі гранул гемосидерину [169, 289, 476]. Хворобу називають ще пігментний цироз печінки, бронзовий діабет, синдром Труазьє-Ано-Шоффара. Спадковий гемохроматоз визнано як одне з найпоширеніших аутосомно-регресивних захворювань у Європі [507].

Згідно даних М. І. Гоник та ін. (2021), первинний гемохроматоз характеризується розладами абсорбції Феруму. У цьому випадку відбувається його відкладання у тканинах та органах, в результаті чого виникають різні ускладнення, зокрема цироз печінки, кардіоміопатія, цукровий діабет та поліартрит тощо. Причиною спадкового гемохроматозу вважають розлади у структурі генів, які беруть участь у кодуванні системи транспорту Феруму [289].

Науковці виділяють 4 типи первинного гемохроматозу:

- HFE-асоційований (1 тип);
- ювенільний (2a тип);
- непов'язаний з HFE (2b тип);
- аутосомно-домінантний (3 тип);
- гемохроматоз новонароджених (4 тип) [527].

Перший тип є найбільш поширеним, оскільки виникає у 80 % випадків хвороби [527]. За розвитку такого гемохроматозу спостерігаються мутації C282Y и H63D [507]. Спочатку вважали, що патогенетичною основою даного типу хвороби є зміни дисульфідного зв'язку в HFE, який має вирішальне значення для зв'язування з  $\beta_2$ - мікроглобуліном. Цей комплекс взаємодіє з рецептором трансферину 1, а мутація спричиняє зниження спорідненості до трансферину і порушення абсорбції Феруму в ентероцитах. Згодом було доведено, що основна роль відводиться порушенню сигнальних шляхів BMP6, які є головними регуляторами експресії гепсидину [527].

Ювенільний гемохроматоз характеризується мутацією у HJV та HAMP. Перший ген кодує білок гемоювелін, який бере участь у синтезі гепсидину, другий ген безпосередньо кодує синтез гепсидину. У цьому випадку найбільш часто спостерігаються кардіоміопатія, гіпогонадізм, руйнування печінки і ендокринна дисфункція.

Третій тип гемохроматозу характеризується порушенням захоплення Феруму, пов'язаного з трансферином, гепатоцитами. Патогенез аутосомно-домінантного типу хвороби пов'язаний із затримкою Феруму у макрофагах [438, 504, 527].

Основою для постановки клінічного діагнозу на гемохроматоз є проведення генетичного дослідження з метою ідентифікації типу мутації. Так, діагноз на гемохроматоз першого типу вважається встановленим за наявності гомозиготності C282Y та підвищення запасів Феруму в організмі з відповідними клінічними симптомами або без них [447].

Для хворих з мутацією у гені HFE обов'язковими є дослідженням кількості феритину в сироватці крові. За підвищеного рівня даного показника проводять ЕКГ, дослідження рівнів печінкових трансаміназ, глікованого гемоглобіну і тестостерону. Якщо кількість сироваткового феритину дорівнює 1000 мкг/л або більше, то необхідними є еластометрія та біопсія печінки. Також за позитивних результатів лабораторної діагностики ініціюють флеботомію, а за неможливості її проведення призначають хелаторні препарати [287, 447].

Аналіз літературних джерел засвідчує, що крім спадкового гемохроматозу, до основних причин підвищення рівня Феруму в крові відносяться отруєння ним, зокрема у результаті перевищення рекомендованої дози споживання ферумовмісних харчових добавок, а також передозування Ферумом, пов'язане з використанням металевого посуду для приготування їжі [608].

Найбільш часто передозування Ферумом зумовлене вживанням надмірної кількості мікроелементу у формі харчових добавок. Симптоми отруєння проявляються за потрапляння в організм Феруму у кількості більшій за 10–20 мг/кг маси тіла, а за дози понад 40 мг/кг маси тіла виникають ускладнення, за яких необхідна невідкладна медична допомога. Причиною отруєння також може бути повторне вживання Феруму у великих кількостях.

Клінічно отруєння мікроелементом проявляється болями у ділянці шлунку, нудотою, блюванням. Ферум також може поступово накопичуватися у внутрішніх органах та спричинити розлади їх функціонального стану, а також пошкодження клітин і летальні наслідки.

Досить часто високий уміст Феруму в організмі є результатом поступового його накопичення в органах, причиною чого найчастіше є нездатність організму регулювати рівень засвоєння Феруму [529]. Це особливо небезпечно для людей, схильних до підвищеного рівня засвоєння Феруму, або для людей, хворих на неспадковий гемохроматоз. Накопичення Феруму у внутрішніх органах і тканинах провокує розвиток діабету [480], артриту, онкологічних захворювань, негативні зміни функціонального стану серця і

печінки. Причому, встановлено, що жінки менш сприйнятливі до нагромадження Феруму в організмі.

Питання надлишку Феруму в організмі тварин і людини можна розглянути з огляду на сучасні знання про роль гепсидину. Сповільнення синтезу цього гормонального регулятора викликає перевантаження Ферумом, тобто розвивається надлишок мікроелементу в організмі. Прогнозують, що з метою лікування хворих з таким станом чи його профілактики будуть запропоновані антагоністи гепсидину, які контролюватимуть всмоктування Феруму.

Нині у медицині механізм виведення зайвого Феруму з організму людини розглядають як процес з багатьма ризиками. Єдиним ефективним методом зниження рівня цього мікроелементу в організмі є крововтрата, що, в свою чергу, актуалізує потребу донорства у медицині. Для мінімізації ризиків надмірного накопичення Феруму в організмі рекомендують обмеження споживання продуктів з його високим вмістом; регулярні аналізи крові; уникнення поєднання ферумовмісних продуктів з вітаміном С; невикористання посуду та столових приладів, до складу яких входить даний метал. Важливо враховувати, що за відсутності проблем із надлишком Феруму в організмі не потрібно дотримуватися вищевказаних порад і зменшувати споживання продуктів, які містять цей мікроелемент.

Надлишок Феруму в органах і тканинах людини може провокувати розвиток онкологічних захворювань. Слід відмітити, що регулярне надходження в організм гемового Феруму підвищує ризик розвитку раку товстого кишечника. Встановлено, що за споживання яловичини гемовий Ферум сприяє збільшенню рівня канцерогенних сполук у шлунково-кишковому каналі [135].

Надлишок Феруму в організмі, як і його дефіцит, є причиною підвищеної чутливості до інфекцій. Це пояснюється тим, що імунна система використовує Ферум для боротьби з інфекціями і знищення деяких бактерій. Проте за частого вживання здоровими людьми ферумовмісних добавок спостерігаються випадки інфекційних захворювань і збільшується їх тяжкість. Люди, хворі спадковим



гемохроматозом, мають більш високий ризик розвитку інфекційних захворювань.

Отже, за відсутності надмірної кількості Феруму в організмі вживання натуральних джерел цього мікроелементу є абсолютно безпечним, а ферумовмісні добавки рекомендуються лише за дефіциту мікроелементу [135, 499, 642].

Загалом, згідно аналізу літературних джерел, питання надлишку мікроелементу Феруму в організмі людини є більш вивченим, ніж питання такого патологічного стану в організмі тварин. Хоча закономірним є те, що ці явища, їх етіологія і наслідки багато в чому однакові.

### **1.3 Дефіцит Феруму в організмі тварин і людини та його значення у розвитку патології**

Порівняно з проблемою надлишку Феруму в організмі тварин і людини, питання його дефіциту є більш актуальним у медицині та, відповідно, більш дослідженим науковцями.

Аналіз літературних джерел засвідчує, що, в першу чергу, стан дефіциту Феруму в організмі описується за патогенезу анемії.

Анемія (від грец. *анаеміа* – безкрів'я (*ан* – без, відсутність), *гаіма* – кров) – це патологічний стан організму, який виникає унаслідок зниження умісту гемоглобіну і/або зменшення кількості еритроцитів в одиниці об'єму крові, що призводить до гіпоксії та негативних змін функції органів кровотворення. Іншими словами, це клінічно-гематологічний синдром, який характеризується зниженням рівня гемоглобіну та зменшенням кількості еритроцитів у крові, в результаті чого зменшується кількість Оксигену, який надходить до тканин [29, 77, 230, 290, 460, 534]. Анемія може бути самостійним захворюванням або одним із симптомів інших хвороб чи патологічних станів.

Оскільки існують різні підходи до класифікації анемії, єдиної загальноприйнятої класифікації не існує. Досить часто науковці беруть за основу

«критичні точки» еритропоезу, а саме: синтез еритропоетину, рівень Феруму в організмі, здатність до проліферації кісткового мозку, ефективно дозрівання попередників еритроцитів тощо. Врахування етіологічної класифікації анемії сприяє правильному вибору схеми лікування [29, 212, 533, 575, 628].

У медицині найбільш часто використовують наступні класифікації анемії:

1. Класифікація за особливостями росту клітин і руйнування:

- дефекти утворення клітин кісткового мозку – "гіпопроліферація" (індекс утворення ретикулоцитів  $< 2$ );

- дефекти дозрівання еритроцитів – "неефективний еритропоез" (індекс утворення ретикулоцитів  $< 2$ );

- зниження виживаності еритроцитів – "втрата крові/гемоліз" (індекс утворення ретикулоцитів  $> 2,5$ ).

2. Класифікація за розміром клітин:

• нормоцитарна (середній об'єм клітин 80–100 фл);

• мікроцитарна (середній об'єм клітин  $< 80$  фл) [503];

• макроцитарна (середній об'єм клітин  $> 100$  фл).

3. Класифікація за вмістом гемоглобіну:

- нормохромна (кольоровий індекс 0,8–1,05);

- гіпохромна (кольоровий індекс  $< 0,8$ );

- гіперхромна (кольоровий індекс  $> 1,05$ ).

4. Класифікація за етіологією і патогенезом:

- ферумдефіцитна анемія;

- анемія хронічних захворювань;

- В<sub>12</sub> і фолієво-дефіцитна анемії;

- гемолітичні анемії;

- анемія внаслідок гострої крововтрати;

- апластична анемія [157].

Згідно даних інших авторів, за патогенетичною класифікацією розрізняють такі види анемії:

- внаслідок крововтрати (постгеморагічні гострі та хронічні);
- внаслідок порушення еритроцитопоезу (дефіцитні вітаміно-, білково-, ферумдефіцитні), гіпопластичні, апластичні);
- гемолітичні – внаслідок підвищеного гемолізу еритроцитів; поділяють на спадкові (гемоглобінопатії, ферментопатії, мембранопатії) та набуті (аутоімунні, гетероімунні, ізоімунні, трансімунні).

У ветеринарній медицині анемії класифікують за чотирма критеріями:

1. за патофізіологічним проявом:

- гіпопластична [84–85];
- апластична;
- гемолітична;
- постгеморагічна;

2. за розмірами еритроцитів:

- макроцитарна;
- нормоцитарна;
- мікроцитарна;
- мегалоцитарна;

3. за насиченістю еритроцитів гемоглобіном:

- гіпохромна;
- нормохромна;
- гіперхромна;

4. за функціональною здатністю кісткового мозку до кровотворення:

- регенераторна;
- гіпорегенераторна;
- арегенераторна [77].

Також виділяють анемії мікроелементного генезу:

- ферумдефіцитна анемія;
- купрумдефіцитна анемія [230].

За лабораторної діагностики анемії мікроелементного генезу тести для вивчення метаболізму Феруму включають визначення еритроцитарних індексів;

сироваткового Феруму; загальної ферумзв'язувальної здатності крові; сироваткового феритину тощо. У цьому разі беруть до уваги те, що еритроцити, які індуковані за умов дефіциту Феруму, мають зменшену тривалість життя. Показник MCV зменшується нижче референтного інтервалу через кілька тижнів чи місяць від прояву ферумдефіциту. Такі зміни передують зниженню показника MCHC, який часто діагностують за хронічного дефіциту Феруму в жуйних тварин та собак, рідко – у коней і дорослих котів. Ширина розподілу еритроцитів зростає за наявності у крові мікроцитів та нормоцитів [77, 230, 454, 502].

За нормоцитарної і нормохромної анемії припускають гострий дефіцит Феруму. За оцінки цитограм еритроцитів, індексів ретикулоцитів, визначення відсотка мікроцитів встановлюють або спростовують діагноз на ферумдефіцитну анемію. Також можуть спостерігатись незначні кількості мікроцитарних або гіпохромних еритроцитів за норми показників MCV та MCHC. Зміна морфології еритроцитів у мазках крові найбільш помітна у собак [174] та жуйних – у них гіпохромні еритроцити мають вузький край злегка забарвленого гемоглобіну та збільшену, порівняно з нормою, бліду центральну ділянку. Як зазначають ряд дослідників, гіпохромазія менш помітна у мазках крові котів і коней. Більше того, електронні прилади-лічильники клітин крові, які широко використовуються у сучасній лабораторній практиці не враховують мікроцитарні еритроцити через їх невеликі розміри, наслідком чого показники MCV можуть бути більшими. За дефіциту Феруму часто фіксують пойкилоцитоз, включно кератоцити і шистоцити, та помірний до вираженого тромбоцитоз. Також у мазках крові знаходять тільця Жолі, кільця Кебола, гіпохромні еритроцити [77, 178, 198, 206, 230, 238, 349, 354].

За ферумдефіцитної анемії уміст гемоглобіну у крові поросят знижується до 50–70 г/л, кількість еритроцитів – до 2–3,5 Т/л, уміст Феруму в сироватці крові – до 70 мкг/100 мл. У мазках крові спостерігають різні за розмірами еритроцити (анізоцитоз). У котів за ферумдефіцитної анемії у мазках крові спостерігають кератоцити, поліхромазію. Гематокритна величина зменшується в основному за рахунок мікроцитозу [77, 352, 354, 387, 392].

У ветеринарній медицині, у першу чергу, питання дефіциту Феруму особливо є актуальним для новонароджених поросят. Це пояснюється тим, що за народження із усіх сільськогосподарських тварин, поросята є найбільш «незрілими». Інтенсивний ріст поросят значно випереджає формування органів еритроцитопоезу і досконалість їх функціональної діяльності. Гемопоетичні процеси не забезпечують в достатній мірі продукування еритроцитів та синтез гемоглобіну. У цей період відбувається гальмування еритроцитопоезу у селезінці та печінці, а також набирає активності процес перебудови еритропоетичної здатності кісткового мозку. Ця біологічна особливість поросят є суттєвим фактором, що зумовлює їх схильність до захворювання на анемію [205, 297, 387, 388, 393, 395, 586].

Загальна кількість Феруму, яка депонується в органах і тканинах тварин цього виду, становить близько 50 мг. З них 7 мг витрачається на формування еритроцитів. Разом з тим, з материнським молозивом/молоком, що в початковий період життя слугує основним джерелом харчування, надходить лише 1 мг Феруму на добу, а потреба дорівнює 7–10 мг (21 мг на 1 кг приросту маси тіла), згідно даних І. М. Карпуть (1989) [190–192].

У хворих поросят на 9–12 добу після народження уміст Феруму в сироватці крові знижується до  $13,1 \pm 0,32$  мкмоль/л за норми більше 19,5 мкмоль/л, а вміст транспортного білку трансферину зростає до  $8,95 \pm 0,25$  г/л. Як результат спостерігається зменшення коефіцієнту насичення трансферину Ферумом у 3–3,5 разів. Разом з тим, унаслідок кореляційних зв'язків значно підвищується загальна ферумозв'язувальна здатність сироватки крові до 70 мкмоль/л за норми 40 мкмоль/л, та, в свою чергу, латентна (ненасичена) ферумозв'язувальна здатність сироватки крові – у 4–6 разів ( $56,8 \pm 2,34$  мкмоль/л) [62, 387].

У дослідженнях, проведених В. С. Біцюцьким (2007), встановлено, що у поросят, яким не вводили препарати Феруму, до 15 доби експерименту виявлено ферумдефіцитний стан, що характеризується низьким вмістом Феруму в сироватці ( $p < 0,001$ ), зниженням ступеня насиченості трансферину Ферумом

( $p < 0,01$ ) та високими значеннями загальної ферумзв'язувальної здатності (ЗФЗЗ) сироватки крові ( $p < 0,001$ ). Високі значення ЗФЗЗ є наслідком підвищеного синтезу трансферину як компенсаторного адаптаційного фактора у відповідь на дефіцит Феруму в організмі поросят контрольної групи [26].

Отже, запаси Феруму в організмі поросят на 8–20 доби після народження знижуються приблизно наполовину і, як наслідок, сповільнюється синтез гемоглобіну, що провокує розлади обміну речовин, зокрема зовнішнього та внутрішнього газообміну (оскільки Ферум є частиною тканинних дихальних ензимів). Киснєве голодування провокує сповільнення секреторної функції шлунка і кишечника, зниження активності протеолітичних ензимів ( $\alpha$ -амілази, ліпази тощо). Виникають розлади травлення, недостатнє засвоєння амінокислот, вуглеводів, ліпідів, білків, вітамінів, макро- і мікроелементів. Активується гліколіз, який частково компенсує дефіцит енергії, але швидко розвивається ацидоз через накопичення лактату. Нестача Оксигену сприяє звільненню простагландинів і простациклінів через нирки, згідно даних Г. Л. Антоняка (2002) [17–18].

Анемія у поросят-сисунів супроводжується вторинною імунною недостатністю, а через 20 діб розвивається вторинний імунний дефіцит [62, 387]. Хронічна тканинна гіпоксія спричиняє різку активацію вільнорадикальних процесів і порушення окисного гомеостазу на фоні зниження антиоксидантного захисту організму. У тканинах новонароджених тварин посилюються процеси утворення вільнорадикальних компонентів, що зумовлюють нагромадження у клітині продуктів ПОЛ, зміну метаболічних процесів та фізіологічних функцій [30]. Згідно інших даних, накопичення продуктів ПОЛ у тканинах тварин є передумовою для виникнення гіпоксії та анемії тощо.

Карелін О. І. (1983) вказує, що до 3 тижневого віку поросята з молоком матері отримують 23–24 мг Феруму за його потреби 114–200 мг [187–189].

Отже, запаси депонованого в тканинах життєво важливого мікроелемента вже на 5–7 добу життя поросят вичерпуються і його дефіцит провокує розвиток аліментарної або ферумдефіцитної анемії.

Згідно даних літератури, анемія є одним з найбільш поширених захворювань новонароджених ссавців. Так, захворюваність анемією у новонароджених поросят становить 100 %, що наносить значні економічні збитки [187–191, 278–280, 505, 506]. За даними деяких авторів, 20–30 % відходу молодняку свиней у перші тижні життя спричинено нестачею Феруму [377]. Ферумдефіцитна анемія є найбільш поширеним анемічним синдромом і складає, приблизно, 80 % від усіх анемій [62, 350, 387].

Вперше аліментарну анемію у поросят описав Braasch (1891), який спостерігав за ними від народження. Вчений доводив, що причинами анемії є утримання і годівлю свиней та поросят – вони утримувались у приміщенні без доступу до зовнішнього середовища [377].

Через приблизно 30 років дослідники J. P. Mc Gowan та A. Chrichton (1924) встановили зв'язок між дефіцитом Феруму і виникненням анемії у поросят. Для лікування хворих тварин науковці застосовували Феруму оксид [563]. Це теоретично обґрунтувало застосування даного мікроелементу як лікарського засобу за анемії.

У 1929 році E. V. Hart із співавторами запропонував метод профілактики анемії у поросят шляхом згодовування сульфату Феруму(II) або Феруму(III) [410].

За інтенсивного ведення свинарства дефіцит Феруму та інших протианемічних речовин спричиняє захворювання у 100 % новонароджених поросят і загибель 20–30 % молодняку в перші тижні їх життя. У тварин, які перехворіли, знижуються прирости маси тіла, спостерігається відставання у рості і розвитку [239, 241, 376–377].

Патогенез розвитку латентного дефіциту базується на виснаженні його транспортних і органних запасів, оскільки порушується нормальне функціонування клітин, постійний рівень перекисів ліпідів, антиоксидантного захисту й уцілому фізіологічний статус організму [312, 442, 639].

Приступа Т. І. із співав. (2013) доводять, що дефіцит Феруму у крові поросят-сисунів призводить до зниження їх рухової активності. Такі поросята

займають соски із нижчим рівнем лактації. Також відмічено, що вміст даного мікроелементу у плазмі крові поросят має високі корелятивні зв'язки із фізіологічною активністю поросят [48, 133, 327].

Слід відмітити, що поросята дикої свині не хворіють на аліментарну анемію. Було встановлено, що одомашнені свині та поросята, які мають вільний доступ до трави і ґрунту також не хворіють на аліментарну анемію. Склад раціону дикої свині в природі різнобічний і повністю забезпечує біологічні потреби організму та попереджує можливість виникнення хвороб обміну речовин, пов'язаних з дефіцитом макро- та мікроелементів, особливо Феруму. Гематологічні показники дикої свині досить високі (гемоглобін 140 г/л, еритроцити – 8–10 Т/л), що свідчить про достатню забезпеченість мікроелементами, які беруть активну участь в еритроцитопоезі [187, 376].

Значне поширення анемії серед поросят (50–70 %) [3, 4] і телят (20–40 % залежно від породи та віку) [9, 237, 273, 341], можливість її розвитку внаслідок інших хвороб (сальмонельоз, диспепсія, бронхопневмонія) засвідчують про необхідність вивчення хвороби, удосконалення препаратів для профілактики патології та лікування хворих тварин [11, 23, 70, 72–75, 84–85, 89, 107–108, 158–160, 645].

Слід відмітити, що ферумдефіцитна анемія у дорослих тварин усіх видів зустрічається рідше, ніж у новонароджених та молодих тварин. Її розвиток у старшому віці найбільш часто пов'язаний з хронічними крововтратами, зокрема шлунково-кишковими кровотечами. У цьому разі, причинами, зазвичай, бувають:

- новоутворення (лейкоміоми, лейкоміосаркоми, карциноми);
- шлунково-кишкові виразки (наприклад, у результаті застосування ульцерогенних засобів (глюкокортикоїдів, нестероїдних протизапальних препаратів);
- запалення кишечника;
- інвазії нематодами;
- інвазії ектопаразитами (блохами, вошами) важкого ступеня [28–29].



Дефіцит Феруму має важливе значення і для здоров'я людини [2, 156, 163, 555, 558, 560], про що засвідчують високі показники поширення ферумдефіцитних станів серед населення у світі. ВООЗ констатує, що латентний дефіцит Феруму реєструється у 3,6 млрд. жителів Землі, а ферумдефіцитна анемія – в 1,8 млрд. [532].

Згідно епідеміологічних даних, наведених Л. В. Журавльовою та ін. (2015), біля 30 % загальної кількості населення світу є хворими на анемію, а половина з них, близько 600 мільйонів осіб, мають дефіцит Феруму. Темпи поширеності анемії особливо високі у країнах, що розвиваються, та у тих, де спостерігаються недостатність їжі та інвазійні хвороби. Анемії є причиною близько 841 000 смертей на рік у всьому світі. З дефіцитом Феруму пов'язано в країнах Африки і Азії – 71 %, Північної Америки – 1,4 % від загальної захворюваності та смертності. Анемія, як правило, частіше зустрічається у жінок, особливо в репродуктивний період (у віці 17–49 років – 12 %, тоді як серед чоловіків цього ж віку менше 2 %) [157].

Анемія на фоні хронічного запалення вважається другою найбільш поширеною причиною анемії після дефіциту Феруму. Широкий спектр основних захворювань включає гострі та хронічні інфекції, запалення, автоімунні та онкологічні хвороби, хронічні захворювання нирок [49–51, 626, 637].

Таласемії – успадковані анемії, пов'язані з аномальною структурою гемоглобіну, найбільш поширені у світі генетичні розлади. Гемоглобінопатії розповсюджені в районах, де малярія є ендемічним захворюванням. Це відображає селективну перевагу виживання для аномальних червоних кров'яних клітин, які, ймовірно, забезпечують менш сприятливе середовище протягом еритроцитарного етапу життєвого циклу паразитів. Дуже маленькі діти з  $\alpha$ -таласемією більш сприйнятливі до нелетальної інфекції *Plasmodium vivax*. Припускається, що таласемія може сприяти формуванню природного захисту проти більш летальної інфекції *P. Falciparum* [157].

Клінічними синдромами ферумдефіцитної анемії у людей є:

1. Гіпоксія: загальна слабкість, запаморочення, задишка, непритомність, тахікардія і відчуття серцебиття. Механізми гіпоксії можуть бути гемічний (зменшення кисневої ємності крові) та тканинний (порушення клітинного дихання й утилізації Оксигену).

2. Сидеропенічний синдром проявляється спотворенням смаку та нюху. Хворі часто їдять крейду, зубний порошок, вугілля, глину, пісок, лід, сирі крупи, тісто, сирій м'ясний фарш, мають пристрасть до запахів газу, бензину, ацетону, вихлопних газів автомобілів (патогенез вказаних порушень невідомий).

3. Синдром трофічних порушень проявляється сухістю, тріщинами шкіри і слизових оболонок (ангулярний стоматит), ураженням нігтів (потоншення, зміна форми), атрофією сосочків язика (атрофічний глосит), гінгівітом, карієсом, міокардіодистрофією, езофагітом, атрофічним гастритом. Розвиток зазначених порушень пов'язують із гіпоксичним і вільнорадикальним пошкодженням клітин, розладом вторинних шляхів, які забезпечують ферумовмісні ензими.

4. Синдром м'язової слабкості, за якого відмічають слабкість і підвищену втомлюваність скелетних м'язів, слабкість міокарда (вторинна кардіоміопатія – систолічний шум), порушення ковтання (дисфагія) і сечовипускання (дизурія). Розвиток указаних симптомів зумовлений гіпоксією і зменшенням вмісту міоглобіну в м'язовій тканині.

5. Гематологічний синдром проявляється змінами периферичної крові й червоного кісткового мозку, які можна ідентифікувати лабораторними та інструментальними методами дослідження.

У гемограмі людей, хворих на ферумдефіцитну анемію, спостерігають:

- зниження рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів;
- гіпохромію еритроцитів (ЦП 0,6 і менше) (з'являються анулоцити);
- дегенеративні форми еритроцитів – анізоцитоз (мікроцитоз);

можливе зменшення регенераторних форм еритроцитів (ретикулоцитів, поліхроматофілія).

Зміни біохімічних показників сироватки крові наступні:

- зниження рівня сироваткового заліза нижче 10,0 мкмоль/л (норма 12,5–30,4 мкмоль/л);
- підвищення загальної ферумзв'язувальної здатності сироватки вище 60 мкмоль/л;
- підвищення латентної ферумзв'язувальної здатності сироватки вище 50 мкмоль/л;
- зниження рівня сироваткового феритину [157, 345, 385].

Недостатній вміст Феруму у продуктах тваринництва негативно відображається на харчовому балансі населення. За даними англійської статистики, на кінець XIX початок XX століття вміст Феруму знизився у середньому на: у молоці – на 62 %, у сирі – на 47 % [293, 367].

Слід відмітити, що особливо чутливим до ферумодефіциту є плід [340]. У ньому за нестачі даного мікроелементу розвиваються негативні зміни росту, маси мозку та процеси мієлінізації, порушується проведення нервових імпульсів через синапси. Ці порушення є незворотними та не корегуються препаратами Феруму після народження дітей. У них відмічаються затримка психічного і фізичного розвитку, порушення когнітивних функцій. Американськими вченими доведено, що навіть через 5 років після ФДА, якою хворіли діти віком 12 років, у них спостерігається затримка розумового та фізичного розвитку, а також труднощі з навчанням [180, 216, 340, 416, 417, 419, 559].

Встановлено, що нестача Феруму в організмі призводить до посилення абсорбції Плюмбуму в травному каналі, зростанню його рівня у крові та грудному молоці, причому пропорційно ступеню дефіциту Феруму. Діти раннього віку у даному відношенні є групою особливого ризику, оскільки шкідливий вплив Плюмбуму на організм, що розвивається, спричиняє незворотні психомоторні, інтелектуальні і поведінкові зміни. Проте доведено, що лікування і особливо своєчасна профілактика ферумдефіцитних станів не тільки сприяє виведенню Плюмбуму з організму, але й попереджає його абсорбцію, нормалізуючи вміст Плюмбуму в грудному молоці матері, крові дітей і годуючих жінок. Таким чином, вирішення проблеми дефіциту Феруму у дітей

сприяє не тільки оздоровленню дитячого населення, вносячи вклад у вирішення демографічної програми, але й має безпосередній вплив на інтелектуальний потенціал нації [180, 489, 592].

Сульженко М. Ю., Головченко Н. М. (2013) вважають, що дівчата-підлітки особливо сприйнятливі до ФДА [351]. Поширеність доклінічних стадій ферумдефіциту (ФД) у цій категорії набагато вищій. Дієтична корекція потенційного ФД не завжди ефективна, особливо серед дівчаток-підлітків, у яких сильне від'ємне сальдо Феруму в організмі через менструальну крововтрату. ФД несприятливо впливає на функції багатьох систем організму: серцево-судинної, нервової, травної, дихальної, імунної та інших. У цьому випадку страждає система адаптації, репродуктивна функція, інтелектуальний розвиток дівчини [183–184, 213, 294].

Таким чином, ферумдефіцит є значно поширеною патологією, а основою її лікування і профілактики є застосування відповідних препаратів [7, 8].

Було проведено низку досліджень щодо ролі гемосидерину за розвитку дефіциту Феруму в організмі тварин та людей. Так, R. F. Fleming і W. S. Sly (2001) припустили, що гіперпродукція гепсидину відіграє роль у патогенезі анемії на фоні хронічних інфекцій або запальних процесів. Дослідженнями, проведеними на лініях трансгенних мишей із збільшеною продукцією гену USF2, було доведено, що суперекспресія гепсидину викликає гострий дефіцит Феруму. Загибель трансгенних мишей невдовзі після народження внаслідок гострої анемії засвідчила, що гепсидин є негативним регулятором транспорту Феруму на плацентарному рівні у плода. Миші з частковим блокуванням гену гепсидину виживали, хоча і мали дефіцит Феруму в організмі. Причому парентеральним уведенням їм препаратів Феруму не можна було відновити нестачу мікроелементу. Науковці прийшли до висновку, що гепсидин блокує транспорт Феруму [52, 57, 471, 486].

Подальші дослідження багатьох вчених, проведені як на лабораторних тваринах, так і на людях-добровольцях, довели домінуючий вплив гепсидину у

патогенезі дефіциту Феруму за хронічних хвороб і запаленнях [521, 524, 603, 622].

Nemeth E. і співавтори досліджували рівні гепсидину і цитокінів у добровольців із запаленням, викликаним уведенням сироватки. Було встановлено, що через 3 год після уведення сироватки відбувалося збільшення рівня прозапального цитокіну – інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), а вже через 6 год зазначали цикл експресії гепсидину і зниження рівня Феруму у сироватці крові. Зміни концентрації інших цитокінів були нетривалими і швидко поверталась до норми, але рівні інтерферону (ІФН) та фактору некрозу пухлини різко підвищувались. Водночас з підвищеною експресією гепсидину збільшувався рівень сироваткового феритину та ІЛ-6. Припускається, що бактерії та патогенспецифічні молекули, наприклад ЛПС, діють на макрофаги, включно на печінкові клітини Купфера, а також стимулюють продукування ІЛ-6, який ініціює синтез гепатоцитами гепсидину за допомогою індукції його мРНК. Аналогічна ситуація спостерігається за пухлинної хвороби: підвищуються рівні гепсидину, феритину та ІЛ-6, розвивається анемія [57, 521, 617].

Натомість, за анемічних і гіпоксичних станів спостерігається зменшення експресії гену гепсидину та, як наслідок, збільшення засвоєння Феруму як із макрофагів, так і з кишечника [509, 519, 524, 52, 57].

Рівень фактору індукованого гіпоксією HIF11, який синтезується у нирках і контролює експресію гену еритропоетину, збільшується за гіпоксії, що засвідчує його участь у метаболізмі Феруму [579]. Вцілому простежується опосередкований вплив гормонів гепсидину і HIF11 на метаболізм Феруму. Разом з тим збільшується рівень еритропоетину та зростає еритропоетична активність, що зумовлює швидку мобілізацію Феруму з ретикулоендотеліальних клітин та використання його для синтезу гемоглобіну [52, 57].

Пригнічення синтезу гепсидину має місце як за дефіциту Феруму, наприклад, у трансгенних мишей ліній *sla* і *mk* з генетично зумовленим обмеженим всмоктуванням Феруму у тонкому кишечнику, так і за гемолітичної анемії за введенням фенілгідазину. Супресивний ефект гемолітичної анемії на

синтез гепсидину спостерігається за перевантаження організму Ферумом, що свідчить про те, що потреба еритроцитопоезу у Ферумі є більш істотним стимулом, ніж його надлишок [57].

Nemeth E. і співавт. (2004) було представлено схему взаємозв'язку між різними компонентами, що впливають на метаболізм Феруму. Зокрема, ІЛ11 стимулює синтез ЛФ, який зв'язує Ферум з більшою афінністю, ніж трансферин. Ферум, зв'язаний з ЛФ, захоплюється макрофагами і зберігається у формі феритину, ускладнюючи сполучення Феруму з еритроїдними клітинами. Потім зростає рівень ІЛ-6, який впливає на експресію гепсидину, що супроводжується зменшенням абсорбції Феруму у кишечнику і збільшенням секвестрування його у макрофагах. Цей процес спричиняє дефіцит Феруму, що зумовлює зменшення проліферації мікроорганізмів. Натомість, дефіцит Феруму призводить до ураження системи імунного захисту, змінюючи і пошкоджуючи функціональну активність лімфоцитів, нейтрофільних гранулоцитів і макрофагів. Надлишок Феруму також негативно впливає на зазначені клітини. Отже, концентрація ІЛ-6, як основного прозапального агенту, різко може збільшуватися за запалення, що призводить до індукції гепатоцитами гепсидину. Останній блокує вихід Феруму з макрофагів і абсорбцію його у кишечнику, що супроводжується гіпоферемією та розвитком анемії [52–57, 573].

#### **1.4 Ферумовмісні препарати: характеристика та значення для ветеринарної медицини**

В Україні перші спроби лікування тварин з ознаками ферумдефіциту та його профілактики проводилися і описувалися у літературі вже давно.

Спочатку з такою метою новонародженим поросяткам тижневого віку згодовували червону глину, випоювали розчини Феруму та Купруму сульфатів [187–189].

XX століття характеризується інтенсивним розвитком фармацевтичної галузі, наслідком чого можна відзначити і різноманітність асортименту

ферумовмісних препаратів. Поряд із застосуванням лікарських форм Феруму для введення всередину набули актуальності й ін'єкційні форми Феруму.

Так, для підгодівлі поросят використовували комплекси солей Феруму, Мангану, Купруму та Кобальту; спеціальні брикети на основі крейди; лизунці з Феруму фумаратом; Феруму гліцерофосфат у формі високодисперсної пасти або у складі гранульованого комбікорму [377].

Для лікування тварин за анемії застосовували білковий екстракт печінки та селезінки великої рогатої худоби, виготовлений за методикою В. П. Філатова, кров лошат [187–189].

Значне розповсюдження отримали органічні та комплексні сполуки. Вцілому в ХХ столітті в медицині та ветеринарній медицині широко використовували препарати на основі сульфату Феруму(II) для внутрішнього застосування і препарати декстрану Феруму(III) для парентерального. Виходячи з цього, деякі дослідники стверджують, що, починаючи з 30 років минулого століття й донині, ферумовмісні препарати можна поділити на такі, що застосовуються перорально – моносполуки солей Феруму (сульфат, гліцеросульфат) і їх комбінації з солями Купруму, Кобальту, вітамінами [612], та такі, які застосовуються парентерально – комплексні сполуки Феруму з декстраном (інколи у поєднанні з вітамінами та іншими мікроелементами).

Згідно даних А. Н. Трошина із співавт., ферумовмісні препарати для перорального застосування, у свою чергу, поділяються на:

- препарати, які містять двохвалентний Ферум;
- препарати, які містять трьохвалентний Ферум;
- препарати неорганічного походження;
- препарати органічного походження.

До двохвалентних неорганічних сполук відноситься Феруму сульфат, до органічних – глюконат, фумарат, ксилитол, сорбітол; до трьохвалентних неорганічних – хлорид, до органічних – декстран, декстрин і феропротеїни [367–368].

Дослідники запропонували й іншу класифікацію (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

## Класифікація ферумовмісних препаратів (Трошин А.Н. та ін., 2007)

Форми Феруму	Препарати Феруму			
	Не-органічні	Органічні	Біо-координовані	Комплексні
Мінерального походження	бентоніт; родовища Феруму	донні відкладення озер та річок		
Біологічного походження		феритин; Ферумо(III)-вмісний мед		концентрат гема; екстракт гемолімфи моллюсків
Дво-валентні, Дисоційовані	сульфат; гомеопатичні (металікум і фосфорікум)	аскорбінат; глутамат; глюконат; гліцерофосфат; ксилітол; лактат; оксалат; сукцинат; фумарат	аскорбінат (феровіт)	
Двовалентні, недисоційовані	гідроксид; карбонат-сахарат	сахарат-карбонат	метіонат; протеїнат	гумат; пектат; Феруму сульфат з медом
Три-валентні, Дисоційовані	хлорид	ферроанемін (ЄДТА); фумарат; цитрат	ферохоланіт	сироп алоє з Ферумом
Тривалентні, недисоційовані	оксид; гідроксид	аскорбінат; сахарат; сорбітол; ферамід	декстрин; декстран; хондроїтин-сульфат; феро-квін (сорбітол-протеїнат)	альбумінат; біомос ВЖ; суїферовіт; ферлатум (казеїнат); хумет (гумат)
Металічні	відновлене, карбонільно-дисперсне			феосол (нано)
Феро-магнітні	ферумоксид (оксид)		магнетит-декстран	



Наведена вище класифікація засвідчує різноманітність походження ферумовмісних препаратів.

Крім традиційних, у літературі описані різні форми та способи введення ферумовмісних препаратів. У 1985 році Н. Н. Харіна запропонувала аерозольний шлях введення сполук Феруму [386]. З лікувальною та профілактичною метою застосовують препарат сулактоферан вітчизняного виробництва у формі порошку, який містить комбінацію солей Феруму, Купруму, Кобальту, Цинку, Йоду, глюкози та Кальцію оксид [88]. Також для профілактики анемії рекомендують пасти, наприклад, паста піггібуст (виробник Франція), яка містить Феруму сульфат, лактобактерії, вітаміни групи В, А, С, D, екстракт гуарани та горіха коли, тригліцериди, молозиво, глюкозу; паста нео-буст (виробник Велика Британія), яка містить фумарат Феруму, натуральний фруктоолігосахарид інουλін, біфідум- та лактобактерії, тригліцериди. Слід відзначити, що Ферум у формі фумарату має здатність швидко абсорбуватися у шлунково-кишковому каналі поросяти, що вже у перші 24 год життя тварини попереджає розвиток анемії [374–375].

Загальновідомою є методика обробки вим'я свиноматки розчином Феруму сульфату (у комбінації з Купруму сульфатом та Кобальту хлоридом).

Улизько С. І. (2014) довів, що з метою профілактики аліментарної анемії у тварин препарат суїферовіт може бути введений як пероральним, так і парентеральним способами. Так, у проведених ним дослідженнях поросята народилися здоровими, у них був добре розвинений смоктальний рефлекс, слизові оболонки та шкіра – блідо-рожеві, маса тіла коливалась у межах 1100–1150 г. Після народження поросята мали приблизно однакові показники вмісту гемоглобіну, кількості еритроцитів та гематокритну величину, які були в межах фізіологічних норм. У групі поросят, яким застосовували суїферовіт парентерально, показники крові були стабільними впродовж всього досліду. Вміст гемоглобіну коливався у межах 110–112 г/л, кількість еритроцитів – 4,0–4,4 Т/л, гематокритна величина – 0,32–0,34 л/л відповідно. Такий стан

дослідник пояснює надійним депонуванням антианемічних засобів в організмі тварин.

У поросят, яким застосовували суїферовіт перорально, клінічних ознак анемії не спостерігали, вони добре росли і розвивались. Уміст гемоглобіну в крові поросят другої групи на 7 і 21 добу відповідно знизився на 27 г/л і 33 г/л, а кількість еритроцитів на 0,45 Т/л та на 0,6 Т/л. Показники червоної крові коливались у межах фізіологічної норми, а незначне їх зниження у критичний період С. І. Улизько пояснює втратами Феруму та інших антианемічних компонентів у шлунково-кишковому каналі в результаті неповного всмоктування.

Поросятам третьої групи антианемічні препарати не застосовували. На третій тиждень життя у тварин спостерігались всі ознаки анемії. Показники крові на 7 та 21 добу були нижчими фізіологічних норм, що характерно для анемії. [298, 372, 375].

У літературі є дані щодо вивчення застосування ферумовмісних препаратів супоросним свиноматкам на останніх тижнях поросності. Деякі вчені доводять, що підвищений резерв Феруму в печінці та крові новонароджених поросят і молозиві/молоці свиноматки можна досягти застосуванням ферумовмісних препаратів свиноматкам у період поросності та лактації [1, 376]. Дослідникам вдавалось створити підвищені резерви Феруму у печінці новонароджених поросят, але ефективно профілакувати анемію поросят не вдавалось. Уцілому наприкінці минулого століття вважали, що спроби підвищити концентрацію Феруму в молозиві та молоці не мають позитивного результату [187–189, 376].

Останні наукові дані спростовують таку думку. У літературі представлено результати досліджень, які засвідчують, що висока концентрація гемоглобіну в крові поросят за народження призводить до кращих показників у подальшому житті. Так, на думку Л. Я. Божик (2009), введення до ферумдефіцитних раціонів свиноматок метіонату Феруму в оптимальних дозах (0,7 мг/кг маси тіла протягом 30 днів до опоросу та 1,4 мг/кг до відлучення поросят) дозволяє запобігти

аліментарну анемію та інші захворювання поросят, достовірно підвищити обмінні процеси та імунобіологічну реактивність організму. Згодовування метіонату Феруму позитивно впливає на фізіологічний стан організму свиноматок, сприяє підвищенню кількості еритроцитів і гемоглобіну в крові відповідно на 12,2 та 32,4 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з фоновими величинами. Одночасно в крові цих свиноматок зростає кількість Т- і В-лімфоцитів і їх продуктів – імуноглобулінів відповідно на 12,4, 16,7 і 19,9 % ( $p < 0,01$ ), а у молозиві – загального білку на 17,0 % ( $p < 0,01$ ) та імуноглобулінів на 20,0 % ( $p < 0,01$ ). У свою чергу, неонатальні поросята народжені від свиноматок, яким додавали хелатні сполуки Феруму з метіоніном в оптимальних дозах відрізнялися від тварин контрольної групи змінами показників резистентності та продуктивності, що виявлялося:

- підвищенням активності еритроцитопоезу: вірогідним збільшенням умісту гемоглобіну та еритроцитів з 3-добового до 45-добового віку відповідно на 25,6 і 19,1 % ( $p < 0,001$ ) та 35,2 і 27,1 % ( $p < 0,001$ );
- зростання концентрації Ig G і Ig M відповідно на 21,8 і 23,7 ( $p < 0,01$ ) та 22,0 і 49,3 % ( $p < 0,001$ );
- підвищенням збереженості поросят після відлучення від свиноматок на 28,6 % ( $p < 0,01$ ). В середньому збереженість поросят четвертої групи була вищою від контрольних тварин на 16,1 %;
- посиленням клітинної та гуморальної ланок резистентності, зокрема активності фагоцитозу на 32 % ( $p < 0,01$ ), збільшенням кількості Т-лімфоцитів відповідно на 8,9–15,7 % ( $p < 0,05$ ), В-лімфоцитів на 13,2 % ( $p < 0,05$ );
- зниженням вмісту продуктів ПОЛ на 18,3–28,6 % ( $p < 0,01$ ) і посилення ферментативної ланки АОЗ на 20,4–28,5 % ( $p < 0,01$ ) відповідно [28].

Дію метіонату Феруму, зокрема вплив сполуки у комбінації з Купрумом, вітамінос Е та Плюмбумом на динаміку білкового обміну дійним коровам, досліджував О. Дашковський, Н. Васерук (2003) [106].

Bhattarai S. із співат. (2019) за допомогою лінійної змішаної моделі досліджували зв'язок між показником кількості гемоглобіну у крові свиноматок

та поросят під час опоросу, а також з використанням узагальненої лінійної моделі – взаємозв'язок між гемоглобіном свиноматки і ймовірністю мертвонародження плодів. Середня кількість гемоглобіну у крові свиноматок і поросят становила  $106,9 \pm 12,2$  та  $124,4 \pm 19,9$  г/л відповідно. Науковцями було виявлено тенденцію до позитивного зв'язку між цими показниками ( $P = 0,058$ ). Крім того, ймовірність мертвонародження була негативно пов'язана з показником кількості гемоглобіну свиноматок ( $P=0,021$ ). Отримані результати вказують на те, що вміст гемоглобіну в крові новонароджених поросят може бути збільшений, а показники мертвонароджуваності – зменшені за рахунок збільшення гемоглобіну в крові свиноматки [423–425].

Останніми десятиріччями дослідження протианемічних препаратів не втрачає актуальності [397, 400, 443, 412, 421, 495, 584, 620], а ефективність ферумдекстранових препаратів заслуговує високої оцінки за профілактики анемій та лікування хворих на дану патологію [250, 490]. В основному такі лікарські засоби (декстрофер, фероглюкін, ферокол, феродекс, броваферан, феровет) вводять внутрішньом'язово на 3–5 добу та 7–10 добу життя тварин з розрахунку 150–200 мг Феруму на ін'єкцію. Препарат урсоферан застосовують поросяттам всередину. Вагомою перевагою ферумдекстранів над солями Феруму є те, що за їх застосування у перші доби життя створюється депо Феруму в організмі новонароджених тварин, чим попереджається розвиток анемії [96, 97].

Слід відмітити те, що пероральне застосування препаратів Феруму є природним методом, але за запальних процесів у кишечнику абсорбція Феруму гальмується. Також такий спосіб лікування є малоефективним за розладів обміну речовин за анемій [29, 392]. Ферумовмісні лікарські засоби, що є неорганічними сполуками, мають порівняно низьку засвоюваність. Наслідком цього є збільшення контакту Феруму із епітелієм слизової оболонки травного каналу, що провокує диспепсію [314].

Ефективність сольових двовалентних препаратів досить висока, вони добре всмоктуються у шлунково-кишковому каналі, але разом з тим частими є

побічні явища такі як блювання, діарея, зниження темпів росту, можлива загибель тварин [562].

Отже, найбільш простим та ефективним методом профілактики анемії та лікування хворих на анемію тварин у неонатальний період є застосування ферумдекстранових лікарських засобів. Натомість, з недоліків можна відмітити те, що парентеральний шлях введення цих препаратів характеризується нефізіологічним шляхом надходження Феруму в організм тварин. Також не завжди безпечними є високі дози мікроелементу, оскільки він володіє прооксидантними властивостями [428], а у формі гемосидерину може блокувати клітини системи фагоцитарних мононуклеарів [149].

Чимало науковців займались вивченням цих питань. Так, О. В. Данчук (2013) доводить, що введення в організм поросят-сисунів броваферану-100 призводить до інтенсифікації ПОЛ, про що засвідчують зміни показників концентрації малонового діальдегіду (МДА) у плазмі крові, активності глутатіонпероксидази (ГП) та каталази у гемолізатах еритроцитів. У 5-добовому віці встановлено вірогідне зростання концентрації МДА у крові тварин, яким вводили ферумдекстрановий препарат на 14,5–16,1 %; порівняно з контролем. Введення нанопрепарату Феруму в дозі 2 мл також сприяло вірогідному зростанню вмісту МДА у крові. Проте, за комплексного введення нанопрепарату Феруму та ферумдекстрану знижується прооксидантний ефект, а активність каталази і глутатіонпероксидази – зростають [292].

Бучко О. М. (1998) вказує на вікові особливості системи антиоксидантного захисту поросят, зокрема інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів та стан антиоксидантної системи в різних тканинах поросят змінюється в динаміці перших 10 діб після народження. Доведено прооксидантний вплив декстроферу і антиоксидантну дію селеніту натрію у перші доби після їх народження поросят, що пропонується для профілактики анемії [167, 338].

Інші вчені, зокрема В. Ю. Стефанік із співавт. (2017) встановили, що для активізації антиоксидантної системи організму корів та зниження вмісту

продуктів ПОЛ доцільно після отелу та відходження посліду внутрішньоматково вводити три супозиторії із вмістом наночастинок Феруму [347].

У літературі представлено результати досліджень багатьох українських вчених, які порівнюють протианемічну ефективність ферумовмісних препаратів [103, 141, 258, 260, 261, 268, 282, 295, 309, 316–318, 320, 342, 343, 484, 498, 589]. Так, результати, отримані П. С. Прокопенком та Д. Г. Мартиновим (2012), засвідчують, що за перший місяць життя тварин абсолютний приріст у поросят, яким вводили препарат біоферон, був на 880 г більшим, а у поросят, яким вводили суїферовіт, – на 1134 г, порівняно з показниками у поросят контрольної групи. Середня жива маса поросят на період відлучення також була більшою, відповідно на 1,81 кг та 2,66 кг. Науковці пояснюють це тим, що суїферовіт, крім мікроелементів, містить вітаміни групи В та РР [307].

Вередом П. І. (2006) було досліджено гематологічні, фізіолого-біохімічні, зоотехнічні показники у поросят, яким вводили препарати "Ферокол", "Біомет" (Україна), "Урсоферан", "Залізодекстран" (Німеччина), "Броваферан" (Німеччина, Україна), "Ферибіон" (Чеська Республіка), "Фердекстран" (Іспанія). За результатами виробничої перевірки було обґрунтовано доцільність на 2–3 добу після народження поросят вводити їм внутрішньом'язово в ділянку шії або медіальної поверхні стегна препарати "Ферохол" або "Біомет" у дозі 2 мл [37].

Приступа Т. І. та ін. (2013) стверджують, що поросята, яким вводили наноаквахелати Феруму, були більш активними порівняно з контролем, виборювали соски свиноматок із вищим рівнем лактації. Тварини віком 20 та 30 діб, яким застосовували нанопрепарат Феруму у комбінації із бровафероном-100, витрачали на 1,4 та 5,8 % більше часу на ссання молока і рухались більше на 7,1 і 2,6 % порівняно з поросятами контрольної групи, які відповідно відпочивали довше на 9,5 та 7,5 %. Також комбіноване введення наноаквахелатів Феруму та броваферону сприяє більшому зростанню вмісту Феруму в плазмі крові поросят сисунів на 20-ту добу життя, порівняно з поросятами, яким вводили ці ж препарати окремо [76, 302].

За пероральної терапії Феруму сульфатом підвищується чутливість ліпопротеїнів плазми крові до окиснення, порівняно з застосуванням неіонізованих комплексних препаратів Феруму [578]. Враховуючи те, що декстранові препарати містять лише Ферум, засвоєння якого після ін'єкції становить 60–70 %, та поліетіологічність анемії, науковці рекомендують комбінувати ферумдекстранові комплекси з мікроелементами (Цинком, Купрумом, Кобальтом тощо), вітамінами (В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, біотином, аскорбіновою кислотою), які стимулюють гемоцитопоез, або з білковими препаратами. Наприклад, застосування фероглюкіну у дозі 5 мл дворазово через 10 діб у комбінації з вітаміном В<sub>12</sub> (450 мкг) є ефективним для лікування телят, хворих на анемію [12, 149, 162, 259, 414].

Проте в літературі є ряд суперечливих даних. Так, згідно даних J. D. Cook, M. V. Reddy (2001) аскорбінова кислота збільшує абсорбцію Феруму у 2,9–3,5 рази, що позитивно впливає на гемоцитопоез [446]. У зв'язку з цим, нині широко використовують комплексні препарати: мікроанемін, суїферровет, суїферровіт А, суїферовіт форте, ферро-вет+В<sub>12</sub>, ДІФ-3, гепавікел, біофіт, сирепар, антианемін, ферран тощо. Науковці доводять, що для усунення недоліків ферумдекстранових препаратів, пов'язаних з прооксидантною здатністю іонів Феруму за високих концентрацій, необхідно комбінувати їх з вітаміном В<sub>12</sub> (у дозі 3–6 мкг), токоферолом (у дозі 15–25 мг) та Селеном (0,16 мг на 1 кг маси тіла). Через токсичність неорганічних сполук Селену рекомендують органічні селенометіонін, сел-плекс тощо [10, 37–42, 78–82, 101–102].

На думку інших дослідників, перекисне окислення ліпідів, індуковане Ферумом(II), посилюється вітаміном С, який використовується у деяких лікарських засобах для покращення адсорбції Феруму [483].

Токарчук Т. С., Данчук В. В. (2017) вивчали вплив вітаміну Е і цитратів Цинку, Феруму та Германію на масу тіла і морфологічні показники крові поросят. Ними встановлено, що дворазове внутрішньом'язове введення комплексу цитратів мікроелементів у дозах 2,5 та 3,0 мл у поєднанні з випоюванням препарату вітаміну Е сприяє збільшенню маси тіла поросят на

6,8 %. Крім того, за використання 2,5 мл комплексу цитратів Феруму, Цинку та Германію виявлено підвищення вмісту гемоглобіну та кількості еритроцитів у крові поросят на 35 добу життя, відповідно, на 18,0 та 15,5 % [361–363].

Зважаючи на те, що найкращі результати мають комплексні препарати (мікроанемін, суїферовіт, ДІФ), їх розробники намагаються мінімізувати дози Феруму для поросят.

Тодорюком В. Б. (2012) встановлено ефективність мікроелементовмісної композиції препарату мінбевіт. Лікарський засіб містить есенційні поліядерні комплекси, які виконують роль синергістів, проявляючи біокоординаційний ефект. Збалансована щодо пропорцій суміш мікроелементів у формі органічних комплексів краще засвоюється організмом. Введення мікроелементної композиції поросятм дослідної групи призводило до збільшення концентрації гемоглобіну на 18 % на 8 добу, на 20 % – на 14 добу, на 17 % – на 32 добу, а кількість еритроцитів була більшою на 8 % на 8 та 14 доби, на 4 % – на 32 добу, порівняно з контролем. Збільшення гематокриту на 6–8 % спостерігалось упродовж усього експерименту. Також порівняно з контролем були вищими на 11–15% – рівень середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті MCH, на 5–9 % співвідношення середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті та середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті MCV/MCHC. Відповідно, введення додаткової кількості мікроелементів в організм поросят забезпечувало більш високе накопичення на 32 добу життя кількості мікроелементів в їх крові, зокрема рівень Феруму був вірогідно ( $p \leq 0,05$ ) вищим на 53 %, Купруму – на 15 %, Цинку – на 19 %, Мангану і Кобальту – на 27 % [355–360].

Іноді протианемічну дію препаратів вивчають паралельно на тваринах кількох видів та порівнюють із відомим аналогами [380, 381]. Так, В. І. Левченко із співав. (2015) досліджували вплив вітчизняного препарату феролайф на гемоцитопоез у телят і поросят. Зокрема, дворазове внутрішньом'язове введення поросятм 3–4- та 10–12-добового віку феролайфу в дозі 1,5 мл було ефективним для лікування і профілактики ферумдефіцитної анемії. За впливом на еритроцитопоез досліджуваний препарат не відрізняється від імпортного



лікарського засобу феррібіону. Відомо, що у телят у перші тижні життя розвивається нормоцитарна нормохромна анемія, яка характеризується олігохромемією, олігоцитемією, гіпосидеремією. Після дворазового введення препарату феролайф у дозі 4–5 мл на ін'єкцію у телят, хворих на анемію, збільшується у крові вміст гемоглобіну (на 20,8 %;  $p < 0,001$ ), Феруму (на 23,5 %;  $p < 0,05$ ), кількість еритроцитів (на 31,4 %;  $p < 0,001$ ) та гематокритна величина (на 8,6 %). Окрім того, феролайф не впливає негативно на альбуміносинтезувальну функцію печінки (вміст альбумінів не відрізнявся від величин початку досліджу) [149].

Герасименко В. Г. зі співав. (2004) запропонували полікомпонентні препарати біомет та полімет, у яких Ферум оточений оболонкою сполук біометалів (Купруму, Кобальту, Цинку). Їх введення поросяткам у дозі 2 мл одноразово внутрішньом'язово попереджало прояв прооксидантної дії в організмі тварин [45, 78, 387].

Біцюцьким В. С. (2007) було розроблено технологію, сконструйовано та вироблено обладнання, що дозволило одержати комплексні препарати, в яких Ферум знаходиться у формі кластерних сполук у складі стабілізованих вуглеводним компонентом міцел. Створені міцели є аналогом природної ферумдепонуючої форми Феруму у складі феритину і слугують джерелом нетоксичної, розчинної і легкодоступної форми цього елемента. До складу препаратів введено хелатні комплекси Купруму, Цинку та Селену, які є простетичними групами антиоксидантних ферментів. Уведення поросяткам-сисунам препаратів полімет та полімет-Селен забезпечувало профілактичний ефект за рахунок збільшення концентрації Феруму в крові поросят порівняно з показниками тварин контрольної групи ( $p < 0,01$ ). Зокрема, оптимізувався ступінь насиченості трансферину Ферумом ( $p < 0,01$ ) та загальна ферумзв'язувальна здатність сироватки ( $p < 0,01$ ), підвищувалась концентрація гемоглобіну на статистично вірогідну величину відносно показників контрольної групи ( $p < 0,001$ ), де цей показник знижується на 21,7–22,5 % ( $p < 0,001$ ); кількість еритроцитів збільшувалась відповідно на 14,1–25,5 % відносно контролю. За

застосування урсоферану концентрація гемоглобіну та кількість еритроцитів зростає відносно контролю на 15,2 та 17,4 % відповідно ( $p < 0,01$ ) [26].

У медичній практиці тільки 60–70 % пацієнтів успішно проходять курс лікування лікарськими засобами солей двохвалентного Феруму [172, 485, 539].

З огляду на те, що Ферум в макроорганізмі знаходиться у формі комплексних сполук з білками, очікувалось, що такі форми будуть достатньо нешкідливі та терапевтично еквівалентні за ферумдефіциту, що підтверджувалось задовільною засвоюваністю гемових форм Феруму. Джерелом протеїнів можуть бути рослинні або тваринні білки, такі як соєвий, альбумін, желатин, казеїн та ін. Зазвичай, протеїнати Феруму не розчинні у воді, що значно зменшує їх біодоступність. У 1977 році Ashmead H. H. (US Pat. 4216144) запропонували отримання комплексів Ферум-протеїн у розчинній (без руйнування хелату) та стабільній формі. Було розроблено ряд таких препаратів: ферлатум, у якому атоми тривалентного Феруму оточені білковим носієм-матрицею з казеїну; фероквін, який містить 50 % Феруму та 20 % білка тваринного походження і відповідає вимогам до пероральних та парентеральних препаратів. Проте ферум-протеїнові препарати не стали актуальними у ветеринарній медицині, хоча ферумопрепарати вважають перспективними зокрема через відсутність побічних ефектів за їх застосування [10].

Також як антианемічні лікарські засоби рекомендується препарати, виготовлені з печінки (сирепар, камполон, вітогепар), та імуностимулятори (Т-активін, тималін, В-активін, тимоген).

Результати досліджень багатьох авторів показують, що підвищити ефективність лікування хворих на анемію порожать, знизити кількість побічних ефектів [51, 58], усунути недоліки та ускладнення, що є частими за монотерапії ферумовмісними сполуками, можна застосуванням комбінацій Феруму з іншими мікроелементами, вітамінами та антиоксидантами [229, 449].

Вітчизняні науковці поєднують препарати вітаміну Е із солями Феруму. Так, Т. С. Токарчук (2018) доводить, що вживання препарату, який містить вітамін Е, та внутрішньом'язове введення комплексу цитратів Цинку, Феруму,

Германію у дозі 2,5 та 3,0 мл на 10 кг маси тіла за три доби до відлучення від свиноматок і на четверту добу після їх відлучення сприяє зменшенню активності супероксиддисмутази і каталази у сироватці крові на 28 та 35 доби життя тварин. Також встановлено зменшення вмісту церулоплазміну в сироватці крові поросят дослідних груп [363].

Перспективним напрямком дослідження є застосування наносполук Феруму [104, 319]. Вони проявляють ефект більш виражено, ніж інші його форми, проте їх дози в десятки і сотні разів є нижчими. Це підтверджують вище описані результати, отримані Данчуком В. Г. із співав. (2012, 2013) за комплексного застосування нанопрепарату Феруму разом із бровафероном-100 [98–101].

Приступа Т. І. із співав. (2013) вказують, що введення наноаквахелатів Феруму комплексно із бровафероном сприяє більшому зростанню вмісту Феруму в плазмі крові поросят сисунів упродовж 20 діб життя, порівняно з поросятами, яким вводили препарати окремо. Зокрема, вміст мікроелемента у плазмі крові поросят III дослідної групи у 5-, 10- та 20-добових поросят був відповідно вищим у 1,78; 1,82 та 1,25 рази, ніж у тварин контрольної групи. Поросята були більш конкурентоспроможні у боротьбі за соски із вищим рівнем лактації [327]. Також застосування нанохелатів Феруму має коригуючий вплив на динаміку гормонів у крові поросят-сисунів, сприяє дозозалежному зниженню концентрації кортизолу і зростанню концентрації Т3 та інсуліну у крові поросят, що сприяє підвищенню стресостійкості, продуктивності та резистентності тварин [132].

Отже, недостатня профілактична та терапевтична ефективність існуючих ферумовмісних препаратів, а також побічні ефекти, були передумовою для розробки нових препаратів Феруму. Чимало авторів доводять, що монокомпонентні препарати Феруму слід поєднувати з мікроелементами, які мають антиоксидантні властивості. Ряд науковців вважає, що необхідно в повній мірі охарактеризувати біохімічні механізми адаптації новонароджених поросят до нових умов існування та оцінити метаболічну відповідь організму на введення

ферумовмісних препаратів. З метою стимуляції еритроцитопоезу в кровотворних органах поросяттам-сисунам вводять сполуки Феруму, найбільш актуальними з яких в усьому світі на сьогодні є ферумдекстранові препарати. Поряд з цим, українськими вченими велика увага приділяється питанню вивчення прооксидантної дії ферумдекстранових препаратів у тканинах новонароджених поросят, впливу Селену як одного з ефективних антиоксидантів на ПОЛ та систему АОЗ [66, 338–339].

### **Висновки до розділу**

Ферум є важливим мікроелементом для більшості живих організмів на Землі, адже мікроелемент бере участь у процесах обміну речовин, забезпечує оптимальний рівень гемоглобіну, є складовою багатьох ензимів, сприяє знешкодженню токсичних речовин у печінці тощо.

Закономірно, що знання про абсорбцію Феруму в організмі та контроль за цим процесом поглиблюються. Як свідчить аналіз наукової літератури, у сучасних дослідженнях акцентується увага на вивченні ролі печінки як первинного регулятора абсорбції Феруму та пептиду гепсидину, що має важливе значення у регулюванні його обміну [57, 401, 408–409, 418, 441, 491–493, 520, 564, 598, 630, 638].

За надлишку Феруму в організмі можуть розвиватися різні хвороби, зокрема мікроелементоз, гемахроматоз, отруєння, онкологічні захворювання тощо. Патології, що виникають в результаті великої кількості мікроелементу в організмі, добре вивчені в гуманній медицині та значно менше цій проблемі присвячено досліджень у ветеринарній медицині.

Як нестача, так і надлишок Феруму в організмі стає причиною різних патологій, такі розлади можуть призводити й до летальних наслідків. За дефіциту даного мікроелементу в організмі поросят розвивається ферумдефіцитна анемія, яку вважають однією з найбільш поширених в Україні та світі незаразних хвороб свиней. За цієї патології розвиваються розлади кровотворення та обміну речовин

в організмі поросят, спостерігається затримка їх росту, зниження резистентності до інших захворювань, висока летальність. Найбільш часто ферумдефіцитна анемія виникає у поросят-сисунів, яка проявляється з 5–7 доби їх життя.

Важливе значення Феруму для організму новонароджених поросят пояснюється тим, що за народження вони є найбільш «незрілими» із усіх сільськогосподарських тварин і при цьому від природи наділені високою інтенсивністю росту, який випереджає формування органів еритроцитопоезу та досконалість їх функціональної активності. В організмі новонароджених поросят гемопоетичні процеси не здатні забезпечувати в достатній мірі продукування еритроцитів та синтез гемоглобіну, і у цьому разі в їх селезінці та печінці відбувається гальмування еритроцитопоезу. Одночасно процес перебудови еритропоетичної здатності кісткового мозку активізується. У сукупності вищеписане є суттєвим фактором, що зумовлює схильність поросят-сисунів до захворювання на анемію [546, 547].

Українські та зарубіжні науковці вже давно займаються дослідженням профілактики ферумдефіцитної анемії поросят та лікування тварин, хворих на цю патологію [536, 538, 540, 544, 548], але проблема залишається актуальною донині.

Представлені на сучасному фармацевтичному ринку протианемічні препарати є в основному імпорнтними та являють собою колоїдні розчини Феруму(III) у низькомолекулярних полімерах глюкози (декстранах). Їх застосовують для внутрішньом'язових ін'єкції на 2–3 добу життя тварин.

Втім, такі лікарські засоби і в цілому загальноприйнята система профілактики анемії поросят мають ряд недоліків. Парентеральне застосування ферумдекстранових препаратів поросят у неонатальний період не є природнім шляхом надходження Феруму в організм тварин та спричиняє виражену стресову реакцію у перші доби життя тварини, що закономірно має негативний вплив на ріст та розвиток молодняку у подальшому. Застосування таких лікарських засобів у високих дозах не завжди безпечно, оскільки Ферум є важким металом та характеризується наявністю прооксидантних властивостей, а, відкладаючись

у формі гемосидерину, може блокувати клітини фагоцитарних мононуклеарів [387, 428, 444].

Використання ферумовмісних препаратів супоросним свиноматкам на останніх тижнях поросності також досліджувалось науковцями. Вченими передбачалося, що достатні ресурси Феруму в печінці та крові новонароджених поросят, а також у молозиві/молоці свиноматки можна досягти застосуванням ферумовмісних препаратів свиноматкам у період поросності та лактації [1, 28, 376, 423–425], але донині це не знайшло свого практичного застосування у господарствах з вирощування свиней і не стало основою профілактики анемії поросят. Натомість, прийнято вважати, що спроби підвищити концентрацію Феруму в молозиві та молоці свиноматок не мають позитивного результату у профілактиці ферумдефіциту.

Отже, вищеописане підкреслює актуальність обраного нами напрямку досліджень щодо розробки нового ефективного протианемічного препарату та вдосконалення схеми профілактики ферумдефіцитної анемії вцілому.

Передумовою проведення наших досліджень була розробка співробітниками Київського національного університету ім. Т. Г. Шевченка високостабільних сполук Феруму, в яких іони металу «упаковані» в органічну матрицю, з якої метал *in vivo* поступово звільняється в міру біодеградації препарату. У перспективі очікувалося, що це дозволить мінімізувати небажані ефекти, пов'язані з токсичністю аквайонів та аквакомплексів Феруму(III), які, зазвичай, утворюються у результаті введення ферумовмісних препаратів.

Отже, дисертаційні дослідження базувалися на проведенні доклінічних та клінічних досліджень клатрохелатного комплексу Феруму у рідкісній 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 вдосконалення сучасної профілактики ферумдефіцитної анемії поросят.

## РОЗДІЛ 2

### 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 (НУБіП України).

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

Експериментальні дослідження проведено згідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», схвалених на Першому національному конгресі з біоетики (м. Київ, 20.09.2001 р.), узгоджених із положеннями Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (м. 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. тощо [150–151, 161, 440, 447, 458, 477].

Дослідження проведено у шість етапів. Схему проведення досліджень наведено на рис. 2.1

На *першому етапі* досліджень вивчали тенденції розвитку фармацевтичного ринку ферумовмісних препаратів, зареєстрованих в Україні впродовж 2017–2022 рр.

На *наступних етапах* досліджень досліджували токсикологічні та фармакологічні властивості Феруму(IV). У хімічному відношенні досліджувана сполука є клатрохелатним комплексом Феруму у рідкісній валентності – IV, цебто макробіциклічним комплексом  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{L}-6\text{H})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (L – макробіциклічний гексагідразидний ліганд).



Рис. 2.1 Схема проведення досліджень

Просторова структура гексагідратного клатрохелату Феруму(IV) оснований на тому, що іони металу фактично «упаковані» в нанокapsулу, яка



перешкоджає взаємодії з переважною більшістю реагентів, зокрема, біолігандів, а також екранує метал від інших факторів оточуючого середовища.

Фізичні властивості досліджуваної сполуки наступні: порошок темно-зеленого кольору; добре розчинний у воді, погано розчинний у водно-спиртових сумішах та полярних апротонних органічних розчинниках – диметилсульфоксиді та диметилформаміді, нерозчинний в органічних розчинниках – метанолі, етанолі, вищих моноатомних спиртах, хлороформі, етилацетаті, ацетоні, ацетонітрилі, дихлорметані тощо.

За звичайних умов клатрохелат Феруму(IV) є стабільним і не потребує особливих умов зберігання. Стійкий до дії вологи та сонячного світла. За зберігання на повітрі не спостерігається ознак зволоження, розтікання чи звітрення частинок препарату. Клатрохелат Феруму(IV) не гігроскопічний, хоча у сухому агрегатному стані може містити у своєму складі невелику кількість кристалізаційно зв'язаної води. Сполука характеризується високою термічною стабільністю. Так, нагрівання до температури 150 °С не супроводжується видимими ознаками розкладу. Його осушка за допомогою термічної обробки є допустимою. Упродовж 6 місяців зберігання сполуки у формі водного розчину не спостерігалось жодних ознак розкладу. У сильнокислому (рН=1) та сильнолужному (рН=13) середовищах упродовж місяця розкладу зазнає менше ніж 5 % сполуки.

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).

Під час *другого етапу* було проведено комплексні доклінічні дослідження клатрохелату Феруму(IV), згідно з вимогами, наведеними у монографії «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів» (2006), та з іншими методичними вказівками [136, 137, 142, 145, 148, 230–235].

Оскільки гостра токсичність нових речовин повинна досліджуватися на експериментальних тваринах трьох видів: гризунах двох видів та негризунах [136], дослідження параметрів гострої токсичності клатрохелату Феруму(IV) було проведено на білих мишах, білих щурах і перепелах.

Лабораторних тварин утримували згідно з діючими «Санітарними правилами щодо устрою, обладнання та утримання експериментально-біологічних клінік (віваріїв)» за температури 18–20 °С та відносної вологості повітря 50–55 %, природнього світлового режиму "день-ніч". Для утримання білих мишей та білих щурів використовували пластикові клітки, а для утримання перепелів – металеві. Годівлю здійснювали за стандартною схемою повнораціонним комбікормом, потребу у воді не обмежували.

Лабораторних тварин та птицю перед проведенням досліджень утримували в умовах карантину впродовж 14 діб. Вони мали вільний доступ до корму та води. За 3 год до введення досліджуваної речовини годівлю та напування припиняли.

Визначення гострої токсичності клатрохелату Феруму(IV) для тварин кожного виду проводили у два етапи. Метою першого етапу (початковий орієнтовний дослід) було отримання попередньої інформації про діапазон доз досліджуваної речовини, які близькі до середньої смертельної. Лабораторним тваринам та птиці вводили досліджувану речовину у дозах, які збільшували на порядок.

Для цього за принципом аналогів було сформовано 5 дослідних груп по 3 тварини/перепела у кожній, яким внутрішньо вводили клатрохелат Феруму(IV)

у формі водного розчину у дозах – 50, 500, 1000, 2000 і 5000 мг/кг маси тіла. Також було сформовано контрольні групи тварин/птиці ( $n = 3$ ), яким вводили дистильовану воду.

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 миші, 4–5 мл для одного щура/перепела. Дозу обчислювали у мг діючої речовини (ДР) на 1 кг маси тіла.

За лабораторними тваринами та птицею проводили ретельні спостереження впродовж 14 діб та відзначали в динаміці зміни їх клінічного стану. У першу добу тварини перебували під постійним наглядом. Відмічали особливості поведінки, прийому корму та води, реєстрували прояви симптомів інтоксикації та загибель тварин.

Значення середньої смертельної дози розраховували з використанням методу Г. Кербера (1931) за формулою:

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\sum zd}{m};$$

де  $DL_{100}$  – доза речовини, яка вивчається і спричиняє загибель всіх тварин групи;

$d$  – інтервал між кожними двома суміжними дозами;

$z$  – середньоарифметичне з числа тварин, які загинули під впливом двох суміжних доз;

$m$  – кількість тварин у кожній групі.

Також значення середньої смертельної дози розраховували з використанням методу Г. Першина (1939, 1950) за формулою:

$$DL_{50} = \frac{\sum [(a + b) (m + n)]}{200};$$

де  $a, b$  – величини суміжних досліджуваних концентрацій, мг/мл;

$m$ ,  $n$  – частоти летальних випадків за відповідних концентрацій, %.

Довірчі межі знаходили за методом К. Міллера та М. Тейнтера, де розраховуємо  $\sigma$ ,  $m$ . У цьому разі  $2\sigma = DL_{84} - DL_{16}$ , а середня похибка середньосмертельної дози обчислюється за формулою:

$$m = \frac{2\sigma}{\sqrt{N' \times 2}};$$

де  $m$  – середня похибка середньої величини;

$\sigma$  – середньоквадратичне відхилення;

$N'$  – загальна кількість особин у групах, у яких загинула або вижила хоча б одна тварина.

Згідно з отриманими результатами, досліджувану речовину клатрохелат Феруму(IV) класифікували за ступенем небезпечності та токсичності [12, 53].

Гостру токсичність клатрохелату Феруму(IV) визначали на білих мишах 3,0–3,5 місячного віку, масою тіла 20–22 г. Основний дослід проводили на 42 білих мишах-самцях, яких за принципом аналогів було розподілено на 7 груп по 6 тварин у кожній. Тваринам дослідних груп вводили розчин Феруму у дозах: 100, 500, 1000, 1500, 2000, 2500 мг/кг маси тіла.

Визначення гострої токсичності клатрохелату Феруму(IV) для білих щурів проводили на тваринах лінії Вістар, масою тіла 180,0–200,0 г, віком 2,0–2,5 місяці. Оскільки в попередньому орієнтовному досліді загибелі серед білих щурів не було відмічено, визначення гострої токсичності для тварин цього виду обмежувалося проведенням тільки орієнтовного досліді. Проведення основного досліді не було доцільним.

Визначення гострої токсичності клатрохелату Феруму(IV) для негризунів проводили на 67 перепелах породи Техаський, масою тіла 190,0–210,0 г, віком 6–7 тижнів. Дослідженням гострої токсичності на перепелах у початковому орієнтовному досліді було встановлено діапазон доз клатрохелату Феруму(IV), згідно яких в основному експерименті перепелам дослідних груп ( $n = 7$ ) вводили водний розчин клатрохелату Феруму(IV) у дозах 500, 600, 700, 800, 900 і 1000 мг/кг маси тіла.

Разом з визначенням граничних доз (концентрацій) у системі токсикометричних даних важливе значення має встановлення ступеня кумулятивної активності досліджуваних сполук. Кумулятивні властивості клатрохелату Феруму(IV) досліджували на лабораторних щурах віком 3,5–4,0 місяці, масою тіла 280–300 г. Для визначення ступеня кумуляції використовували тест-метод «субхронічної токсичності» за К. С. Лімом зі співавторами у модифікації К. К. Сидорова [136, 137, 365, 554].

Було сформовано дослідну і контрольну групи білих щурів по 6 тварин у кожній. Щурам дослідної групи внутрішньо за допомогою металевого зонду щоденно вводили водний розчин клатрохелату Феруму(IV) у дозі 500 мг/кг. Об'єм розчину становив 5 мл. Через кожні чотири доби дозу клатрохелату Феруму(IV) збільшували у 1,5 рази. Тваринам контрольної групи вводили ізотонічний розчин натрію хлориду в об'ємі 5 мл. Дослід тривав 24 доби.

Упродовж усього періоду експерименту за тваринами здійснювали спостереження та враховували загальний стан, характер і ступінь активності, координацію рухів, наявність тремору, судом, парезу, паралічу, виділень з очей, носа, зміну кольору шкіри та апетиту. Щурів також зважували та відмічали зміни їх маси тіла.

Коефіцієнт кумуляції вираховували за формулою, запропонованою Ю. С. Каганом і В. В. Станкевичем [136, 137, 365]:

$$K_{\text{кум}} = DL_{50n} \cdot DL_{50I};$$

де:  $K_{\text{кум}}$  – коефіцієнт кумуляції;

$DL_{50n}$  – середні летальні дози за  $n$  – разового введення;

$DL_{50I}$  – середні летальні дози за одноразового введення.

Сумарну середню дозу для однієї дослідної тварини визначали за методом К. К. Сидорова [136, 137, 365].

Для визначення відносних коефіцієнтів маси внутрішніх органів, проведення морфологічних та біохімічних досліджень на 24 добу експерименту, за умов легкого ефірного наркозу, проводили евтаназію тварин (з дотриманням норм біоетики). Відбір проб біологічного матеріалу проводили з урахуванням

«Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001) та згідно з положеннями Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин (Strasbourg: Council of Europe 18.03.1986). Дослідження морфологічних та біохімічних показників крові і сироватки крові проводили загальноприйнятими методами за допомогою вищевказаних приладів.

За загального клінічного аналізу крові визначали уміст гемоглобіну (гемоглобінціанідним методом із ацетонціангідрином), кількість еритроцитів і лейкоцитів; виведення лейкограми проводили розрахунковим методом за Філіпченком, індекси крові – за відповідними формулами.

Стан обміну білків досліджували за біуретовою реакцією, альбумінів – за реакцією з бромкрезоловим зеленим; вуглеводів – глюкозооксидазним методом; активність аспарагінової (АсАТ) та аланінової (АлАТ) амінотрансфераз – за методом Райтмана і Френкеля, лужної фосфатази (ЛФ) – реакцією з р-нітрофенілфосфатом; концентрацію сечовини у сироватці крові – за реакцією ферментації з  $\alpha$ -оксиглютаратом, рівень креатиніну – методом Яффе, уміст Кальцію загального – реакцією з о-крезолфталеїном, Фосфору неорганічного – за реакцією з утворення фосфосолібденового комплексу.

За дослідження кумулятивних властивостей клатрохелату Феруму(IV) визначали дезінтоксикаційну функцію печінки. Для вирішення цієї задачі поставили за мету розробити спосіб визначення дезінтоксикаційної функції печінки, у якому замість барбітуратів гексеналу або тіопенталу, що традиційно використовуються у таких експериментах, застосовували пропофол.

Пропофол – це емульсія, 1 мл якої містить 10 мг діючої речовини. Препарат належить до фармакологічної групи «Засоби для загальної анестезії»; код АТХ N01FX10, згідно Міжнародної АТС-vet класифікації. Відомо, що у медичній практиці пропофол застосовується для індукції та підтримання загальної анестезії, забезпечення седативного ефекту за необхідності штучної вентиляції легень в умовах реанімації, а також для забезпечення седативного ефекту за проведення хірургічних і діагностичних процедур.

Вибір пропофолу у наших дослідженнях був зумовлений тим, що даний препарат є короткочаснодіючим засобом, після застосування якого відновлення загального стану організму відбувається швидко. У цьому разі гемодинамічні показники, як правило, залишаються стабільними протягом періоду підтримання анестезії, а частота виникнення небажаних змін є низькою. Ймовірне пригнічення дихання легко піддається контролю у клінічних умовах. Загалом індукція та підтримання анестезії або седації, зазвичай, відбуваються без ускладнень, з мінімальною стадією збудження. Найчастіше повідомлялося про небажані реакції, які для наркозних засобів або препаратів, що пригнічують центральну нервову систему, є фармакологічно передбачуваними побічними ефектами, наприклад, такі як гіпотензія.

Визначення дезінтоксикаційної функції печінки згідно з заявленим способом здійснювали за наступною схемою: щурам (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.

Комбінація результатів пропофолової проби з даними про відносний коефіцієнт маси печінки є важливою інформацією про стан дезінтоксикаційної функції печінки: за зменшення тривалості пропофолового сну і збільшення маси печінки характерна адаптація до шкідливого впливу. Протилежний результат є свідченням її токсичного ураження.

Для визначення відносного коефіцієнту маси печінки вилучений орган зважували і, користуючись показником кінцевої маси тіла тварин, обчислювали величину коефіцієнта за формулою:

$$K_m = m \text{ органу, г} \times 100 / m \text{ тварини, г};$$

де  $m$  – маса органу/тварини.

Було сформовано дві групи білих щурів – контрольну та дослідну (по 6 тварин у кожній). Білим щурам дослідної групи внутрішньо вводили розчин клатрохелату Феруму(IV) протягом 24 діб, згідно методики визначення

«субхронічної токсичності» за К. С. Лімом зі співавторами у модифікації К. К. Сидорова.

Введення препарату починали з дози 500 мг/кг маси тіла, що становило 1/10 частину від максимально введеної дози. Через кожні чотири доби дозу досліджуваної речовини поступово збільшували у 1,5 рази. Тваринам контрольної групи вводили ізотонічний розчин натрію хлориду, згідно загальноприйнятих максимально допустимих об'ємів рідин за різних шляхів введення лабораторним тваринам.

Хронічну токсичність клатрохелату Феруму(IV) також досліджували на лабораторних тваринах трьох видів : гризунах двох видів (білих мишах, білих щурах) та негризунах одного виду (перепелах).

Лабораторних тварин та птицю утримували в умовах стаціонару кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин факультету ветеринарної медицини НУБіП України, зі сталою температурою повітря та вологістю у приміщеннях, згідно відповідних вимог. Їх годівля передбачала стандартний раціон з постійним доступом до води / водного розчину клатрохелату Феруму(IV). Перед початком досліду лабораторні тварини та птиця всіх груп утримувалася в адаптаційному періоді (10 діб), протягом якого спостерігали за наявністю відхилень у поведінкових реакціях лабораторних тварин/птиці в дослідних і контрольній групах.

У кожному хронічному експерименті було сформовано по три групи білих мишей, білих щурів та перепелів ( $n = 15$ ): тварини та птиця I групи (контроль) отримувала воду; тваринам та птиці II дослідної групи випоювали розчин клатрохелату Феруму(IV) із розрахунку 1/10  $DL_{50}$  досліджуваної сполуки; тваринам та птиці III дослідної групи випоювали розчин клатрохелату Феруму(IV) із розрахунку 1/5  $DL_{50}$  досліджуваної сполуки. У кожному випадку дослід тривав 30 діб.

Упродовж усього періоду експерименту за піддослідними тваринами та птицею здійснювали спостереження та враховували загальний стан, характер і



ступінь активності, координацію руху, наявність тремору, судом, парезу, паралічу, виділень з очей, носа, зміну кольору шкіри та апетиту.

Білих мишей, білих щурів та перепелів зважували і відмічали зміни маси їх тіла. Для визначення відносних коефіцієнтів маси внутрішніх органів, проведення морфологічних та біохімічних досліджень на 10, 20, і 30 доби експерименту, за умов легкого ефірного наркозу, проводили евтаназію 5 особин з кожної групи. Уміст гемоглобіну, кількість еритроцитів та лейкоцитів, гематокритну величину та колірний показник; уміст протеїну загального, альбумінів, глюкози, креатиніну, сечової кислоти, Кальцію загального і Фосфору неорганічного, активність АлАТ, АсАТ, ЛФ визначали за допомогою вищевказаних приладів згідно загальноприйнятих методик як і під час дослідження кумулятивних властивостей клатрохелату Феруму(IV).

Хронічну токсичність клатрохелату Феруму(IV) для білих мишей досліджували на тваринах цього виду масою тіла 19–25 г, з яких формували три групи по 15 мишей у кожній: миші I групи (контроль) отримували воду; мишам II групи випоювали розчин клатрохелату Феруму(IV) із розрахунку 125,8 мг/кг маси тіла білої миші (1/10  $DL_{50}$  досліджуваної сполуки); мишам III групи випоювали розчин клатрохелату Феруму(IV) із розрахунку 251,6 мг/кг маси тіла (1/5  $DL_{50}$  досліджуваної сполуки).

Для дослідження хронічної токсичності клатрохелату Феруму(IV) у білих щурів (лінія Вістар) відбирали тварин масою тіла 280–300 г, з яких формували три групи по 15 щурів у кожній: тварини I групи (контроль) – отримували воду; щурам II групи випоювали розчин клатрохелату Феруму(IV) із розрахунку 500 мг/кг маси тіла (1/10  $DL_{50}$  досліджуваної сполуки); щурам III групи випоювали розчин клатрохелату Феруму(IV) із розрахунку 1000 мг/кг маси тіла (1/5  $DL_{50}$  досліджуваної сполуки).

За вивчення хронічної токсичності клатрохелату Феруму(IV) на негризунах використовували перепелів масою тіла 160–170 г, з яких були сформовано три групи по 15 перепелів у кожній: перепели I групи (контроль) отримували воду; перепелам II дослідної групи випоювали розчин клатрохелату

Феруму(IV) із розрахунку 76,43 мг/кг маси тіла (1/10 DL<sub>50</sub> досліджуваної сполуки); перепелам III дослідної групи випоювали розчин клатрохелату Феруму(IV) із розрахунку 152,86 мг/кг маси тіла (1/5 DL<sub>50</sub> досліджуваної сполуки).

За проведення доклінічних досліджень нового препарату детальне мікроскопічне дослідження систем і органів піддослідних тварин дає можливість встановити патогенез інтоксикації досліджуваного лікарського засобу, побічну негативну дію, а також віддалені ефекти, які можуть виникати за його багаторазового застосування. Мікроскопічному дослідженню піддавали окремі органи, відібрані від білих мишей та перепелів.

За патоморфологічних досліджень під час визначення хронічної токсичності клатрохелату Феруму(IV) було проведено евтаназію білих мишей та перепелів контрольної та дослідних груп на 10, 20 та 30 доби досліду (n = 3), розтин методом часткової евісцерації (Зон А. Г. та ін., 2009) [170]; встановлення макроскопічних змін, відбір внутрішніх органів для гістологічного дослідження.

Гістологічні дослідження проводили в умовах лабораторії гістології кафедри анатомії, гістології і патоморфології тварин ім. акад. В. Г. Касьяненка факультету ветеринарної медицини НУБіП України.

Під час проведення патологоанатомічного розтину для гістологічних досліджень відбирали шматочки внутрішніх органів. Їх 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 гематоксилином Караці та еозином. Гідропічну дистрофію від жирової диференціювали шляхом зафарбовування заморожених гістологічних зрізів Суданом-III (Горальський Л. П. та ін., 2005). Вивчення гістопрепаратів та їх фотографування проводили за допомогою мікроскопа OLYMPUS CX41 і фотокамери OLYMPUS C-5050.

Дослідження подразнювальної дії клатрохелату Феруму(IV) проводили на лабораторних тваринах (кролях), яких утримували в стаціонарі кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин факультету

ветеринарної медицини НУБіП України. У приміщеннях проводився контроль сталої температури повітря та вологості. Годівля тварин передбачала стандартний раціон з постійним доступом до води.

Перед початком досліду тварин утримували в адаптаційному періоді 10 діб, протягом яких спостерігали за проявом відхилень у поведінкових реакціях кролів у дослідній і контрольній групах.

Подразнювальну дію клатрохелату Феруму(IV) досліджували на 20 кролях масою тіла 1800–2000 г, шкіра яких не мала ознак ураження. Тварин за принципом аналогів було розподілено на 4 групи (контрольну та три дослідні) по 5 кролів у кожній.

У тварин проводили відповідну підготовку шкіри. За добу до проведення досліду на ділянці спини кролів здійснювали депіляцію шкіри на площі 6 см<sup>2</sup> і знежирювали її етиловим спиртом.

На шкіру кролів II дослідної групи наносили мазь клатрохелату Феруму(IV), виготовлену на вазеліні; на шкіру кролів III дослідної групи за допомогою марлевого тампону наносили водний розчин досліджуваної речовини, 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 год після застосування лікарських форм клатрохелату Феруму(IV) визначали їх подразнювальну дію за наявністю (відсутністю) гіперемії і набряку шкіри та за товщиною складки шкіри, яку вимірювали мікрометром. Больову реакцію тварин визначали пальпацією місць аплікації/ін'єкції досліджуваної речовини. За тваринами здійснювали спостереження впродовж двох тижнів.

Подразнювальну дію клатрохелату Феруму(IV) на слизову оболонку ока досліджували на 5 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. Тварин фіксували, відтягували кут кон'юнктивального мішка і протягом 1 хв пальцем перетискали слізно-носовий канал. Подразнювальну дію клатрохелату Феруму(IV) визначали за наявністю/відсутністю гіперемії кон'юнктиви, ін'єкцією кровоносних судин, станом склери, рогівки, повік.

Дослідження алергенної дії клатрохелату Феруму(IV) проводили на лабораторних тваринах – мурчаках, яких утримували в стаціонарі кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин факультету ветеринарної медицини НУБіП України. У приміщеннях проводився контроль сталої температури повітря та вологості. Годівля тварин передбачала стандартний раціон з постійним доступом до води.

Перед початком досліду тварин утримували в адаптаційному періоді (10 діб), упродовж якого спостерігали за наявністю відхилень у поведінкових реакціях мурчаків дослідної та контрольної групи.

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. У зв'язку з відсутністю подразнювальної дії досліджуваної речовини, визначення алергенних властивостей виконували шляхом виявлення свербіжжю та набряку шкіри у сенсibilізованих цією речовиною тварин.

Мурчакам II дослідної групи ( $n = 5$ ) двохразово з інтервалом 12 год 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 сенсibilізації тваринам дослідної групи на депільовану ділянку шкіри розміром 4 см<sup>2</sup> протягом 20 діб наносили мазь клатрохелату Феруму(IV), тваринам контрольної групи – основу мазі вазелін. Через 20 діб після нанесення препарату оцінювали (в балах) стан шкіри тварин за ступенем вираженості гіперемії та порівнювали з інтактною ділянкою шкіри.

Крім того, з метою оцінки вираженості запальної реакції, до початку та на 20 добу експерименту визначали температуру шкіри, а за допомогою штангенциркуля вимірювали товщину складки шкіри.

Завданнями *третього етапу* було проведення клінічних досліджень клатрохелату Феруму(IV) за умов його застосування поросяттам-сисунам.

Для дослідження протианемічної ефективності клатрохелату Феруму(IV) за його застосування поросяттам-сисунам на свинокомплексі (Обухівський район Київської області) було відібрано 30 новонароджених поросят (гібриди порід ландрас та велика біла) у період їх утримання під свиноматками.

Тварин розподілили на 3 групи (по 10 поросят у кожній) з дотриманням принципу аналогів за показниками віку та маси тіла, яких, відповідно, утримували в однакових умовах.

На другу добу життя для профілактики ферумдефіцитної анемії поросяттам I контрольної групи вводили ферумдекстрановий препарат юніферон у дозі 1 мл (вміст Феруму(III) в 1 мл 200 мг). У об'ємі 2 мл внутрішньом'язово вводили: поросяттам II дослідної групи – клатрохелат Феруму(IV), розчинений у реополіглюкіні; поросяттам III дослідної групи – водний розчин клатрохелату Феруму(IV). В 1 мл містилося 100 мг діючої речовини.

Використаний нами розчинник реополіглюкін є плазмозамінним колоїдним розчином декстрану (полімеру глюкози), фармакологічна дія якого проявляється покращенням реологічних властивостей крові, зниженням її в'язкості, відновленням мікроциркуляторного кровотоку, запобіганням та усуненням агрегації формених елементів, нормалізацією артеріального і венозного кровообігу. Період напіввиведення реополіглюкіну становить 6 год. Він виводиться в основному з сечею: за перші 6 год – біля 60 %, за 24 год – 70 %; решта надходить у ретикулоендотеліальну систему і печінку, де поступово розщеплюється альфа-глюкозидазою до глюкози (проте не є джерелом вуглеводного живлення). Реополіглюкін містить натрію хлорид, який після резорбції бере участь в обміні речовин та регуляції метаболізму води.

Протягом 30 діб за поросятами здійснювали спостереження, зважували на 7, 14 та 30 доби після народження для визначення динаміки змін маси тіла поросят контрольної та дослідної груп; для досліджень умісту гемоглобіну та морфологічних показників крові, біохімічних показників сироватки крові відбирали зразки крові на 7, 14, та 30 добу життя; на 30 добу відбирали проби крові, печінки та селезінки поросят для визначення у них масової частки Феруму.

У крові поросят визначали: уміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів, ШОЕ, визначали лейкограму та вираховували індекси крові; у сироватці крові визначали: уміст протеїну загального, альбумінів, глобулінів, А/Г коефіцієнт, уміст глюкози, Кальцію загального і Фосфору неорганічного. Використовували вищевказані прилади згідно загальноприйнятих методик як і під час доклінічних досліджень клатрохелату Феруму(IV).

Під час *четвертого етапу* було проведено клінічні дослідження клатрохелату Феруму(IV) за умов його застосування супоросним свиноматкам.

Для виконання поставленої мети було сформовано 2 групи новонароджених поросят-аналогів (гібриди порід ландрас та велика біла) у період їх утримання зі свиноматками – контрольна та дослідна, по 15 тварин у кожній.

Поросята дослідної групи були відібрані від 5 свиноматок (по 3 від кожної), яким в період супоросності двічі (за 14 та 7 діб до очікуваного опоросу) внутрішньом'язово вводили по 10 мл 10 % розчину клатрохелату Феруму(IV).

Поросяткам контрольної групи за традиційною схемою профілактики ферумдефіцитної анемії на другу добу життя вводили ферумдекстрановий препарат юніферон у дозі 1 мл для тварини (з умістом Феруму 200 мг/мл).

Протягом 2 місяців за поросятами здійснювали спостереження, а для досліджень умісту гемоглобіну та морфологічних показників крові, біохімічних показників сироватки крові відбирали зразки крові поросят контрольної та дослідної груп на 1, 5, 9, 12, 30 та 60 доби їх життя.

На *п'ятому* етапі проводили клінічні дослідження клатрохелату Феруму(IV) за умов його введення супоросним свиноматкам одночасно з розчином ціанокобаламіну.

Для виконання поставленої мети було сформовано 2 групи новонароджених поросят-аналогів (гібриди порід ландрас та велика біла) масою 1700-1850 г у період їх утримання зі свиноматками – контрольна та дослідна, по 15 тварин у кожній.

У дослідну групу були відібрані поросята від 5 свиноматок (по 3 від кожної), яким в період супоросності двічі (за 14 та 7 діб до очікуваного опоросу) внутрішньом'язово вводили по 10 мл 10 % розчину клатрохелату Феруму(IV) та розчин ціанокобаламіну (у дозі для свиноматок, рекомендованій офіційними інструкціями, – з розрахунку по 500 мкг діючої речовини на одне введення).

Поросятam контрольної групи за традиційною схемою профілактики ферумдефіцитної анемії на другу добу життя вводили ферумдекстрановий препарат юніферон у дозі 1 мл для тварини (200 мг Феруму(III) на одне введення).

Протягом 1 місяця за поросятами здійснювали спостереження, зважували на 1, 5, 9, 12 і 30 доби після народження та визначали динаміку змін маси тіла поросят контрольної та дослідної груп. Для досліджень умісту гемоглобіну і морфологічних показників крові, біохімічних показників сироватки крові поросят відбирали зразки крові на 1, 5, 12 та 30 доби життя. Використовували загальноприйняті методики та прилади як і за попередніх етапів досліджень.

Під час *шостого етапу* досліджували надходження Феруму в організм поросят з молоком свиноматки.

Для виконання поставленої мети було сформовано 2 групи свиноматок (гібриди порід ландрас та велика біла) у період їх супоросності та утримання з поросятами на підсосі – контрольна та дослідна, по 5 тварин у кожній (за принципом аналогів).

Свиноматкам дослідної групи в період супоросності двічі (за 14 та 7 діб до очікуваного опоросу) внутрішньом'язово вводили по 10 мл 10 % розчину

клатрохелату Феруму(IV) та розчин ціанокобаламіну (з розрахунку по 500 мкг діючої речовини на одне введення – у дозі, рекомендованій офіційними інструкціями).

Свиноматкам контрольної групи вводили по 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Поросятам контрольної групи (отримані від свиноматок контрольної групи) за традиційною схемою профілактики ферумдефіцитної анемії на другу добу життя вводили ферумдекстрановий препарат юніферон у дозі 1 мл для тварини (200 мг на одне введення).

Протягом останнього триместру супоросності та першого місяця після опоросу за свиноматками та поросятами здійснювали спостереження. Для визначення вмісту Феруму у молозиві/молоці свиноматок відбирали проби молозива/молока протягом першого тижня після народження поросят.

Уміст Феруму у молозиві/молоці 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.

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 визначення масової частки Феруму у крові, селезінці та печінці проводили відбір проб крові та відповідних внутрішніх органів поросят, а для визначення масової частки Феруму у молоці відбирали проби молока свиноматок. Уміст Феруму у 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.

Отримані цифровий матеріал оброблений 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  $\chi^2$  та Крускала-Уолліса, Манна-Уїтні з урахуванням поправки Бонфероні.

### РОЗДІЛ 3

## СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ПРОТИАНЕМІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ СВИНЕЙ

Першим етапом наших досліджень був аналіз фармацевтичного ринку протианемічних ветеринарних препаратів, зареєстрованих в Україні впродовж 2017–2022 рр.

Станом на 2017 р. на вітчизняному ринку лікарських засобів було зареєстровано 13 ферумовмісних препаратів (рис. 3.1).

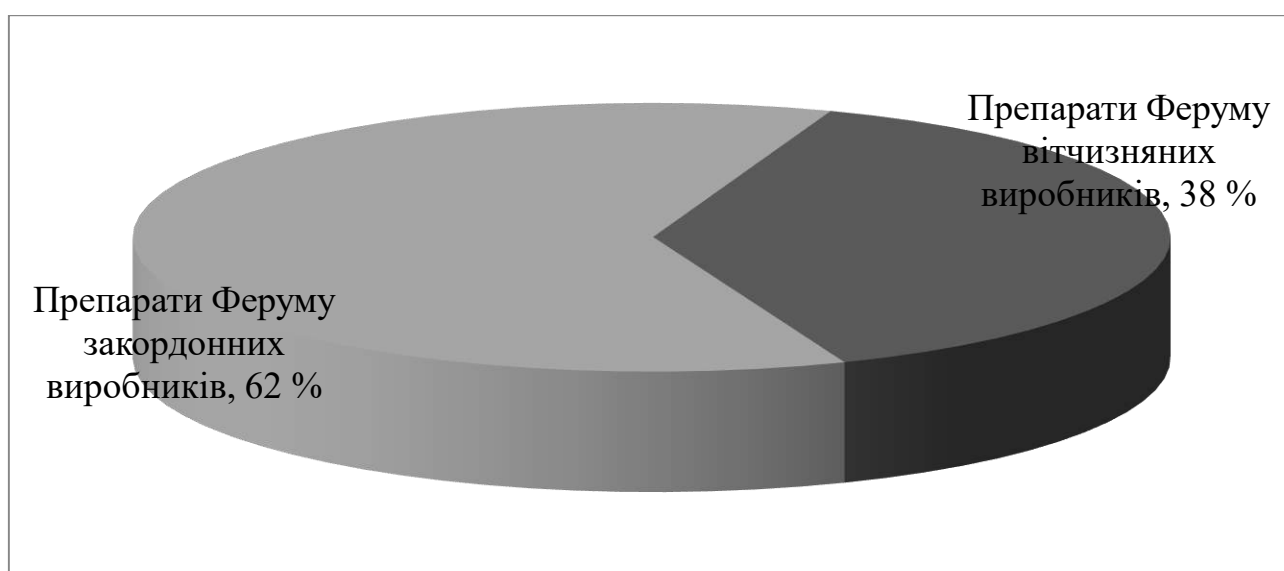


Рис. 3.1 Вітчизняний ринок ферумовмісних препаратів для свиней (станом на 2017 р.)

З даних рисунка 3.1 випливає, що фармацевтичний ринок препаратів Феруму в Україні на 38 % (у кількісному відношенні) був забезпечений вітчизняними виробниками: Феролайф («O.L.KAR АгроЗооВет-Сервіс»), Ферофарм (ПП фірма «Фарматон»), Броваферан-100 (ТОВ «Бровафарма»), Феродев (ТЗОВ «Дослідно-експериментальне виробництво інституту епізоотології», ПП «Біофарм»), Ферровет+В<sub>12</sub> (ТОВ «Ветсинтез»).

Препарати закордонних виробників представляли: по одному препарату – Фармакосмос А/С (Королівство Данія), Меріал, Коофавет С.А.С.

(Франція), Вуген Б&Г Ко., Лтд (Південна Корея), Біовет Пулави Сп. з о.о. (Польща); по два препарати – Інтерхеми веркен «Де Аделаар» Есті АС (Естонія; препарати Інтрафер-200 В<sub>12</sub>, Інтрафер-100 В<sub>12</sub>), Біовета, а.с. (Чеська Республіка; препарати Феррібіон 10 %, Гафервіт).

До складу всіх зазначених препаратів входить декстрановий комплекс гідроксиду Феруму(III), причому 46 % таких лікарських засобів містять його комбінації з іншими речовинами. Наприклад, у 4 препаратах, а саме Інтрафер-100 В<sub>12</sub>, Інтрафер-200 В<sub>12</sub>, Феровіта 200, Ферровет+В<sub>12</sub> міститься ціанокобаламін.

Варто виділити ще 2 антианемічні засоби, які є багатоконпонентними лікарськими засобами. Так, до складу Гафервіту (Біовета, Чеська Республіка) входять: декстрановий комплекс Феруму(III), вітамін В<sub>1</sub>, вітамін В<sub>2</sub>, вітамін В<sub>6</sub>, вітамін РР, Кальцію пантотенат, Купруму хлорид, Кобальту хлорид, інактивована нормальна сироватка крові свиней. Суіферовіт (Біовет Пулави, Польща) містить активні речовини: імуноглобулін нормальної сироватки крові свиней, Феруму декстран, тіаміну хлорид, рибофлавін, піридоксину гідрохлорид, нікотинамід, Кальцію пантотенат, Купруму хлорид, Кобальту хлорид безводний.

Слід відмітити, що лікарські засоби, у складі яких є ферумдекстрановий комплекс у комбінації з іншими речовинами, є імпортом товаром, крім одного, що виробляється в Україні, а саме Ферровет+В<sub>12</sub> (ТОВ «Ветсинтез»).

Вказані ферумовмісні препарати, згідно з міжнародною АТС-vet класифікацією, відносяться до фармакологічної групи з кодом QВ03А Протианемічні засоби. Препарати заліза. Такі лікарські засоби проявляють протианемічну дію завдяки наявності малотоксичного та водорозчинного ферумдекстранового комплексу. Вони стимулюють функціональний стан кровотворної системи та синтез гемоглобіну, що призводить до збільшення кількості еритроцитів. Результатом активації процесів обміну у тканинах є стимуляція росту тварин, підвищення їх резистентності до дії негативних факторів довкілля. Солі Купруму, Кобальту та вітаміни групи В діють

синергічно, посилюючи вплив Феруму, регулюють обмін речовин і компенсують нестачу цих елементів у кормах.

Після внутрішньом'язової ін'єкції Феруму декстран швидко всмоктується через капілярні та лімфатичні судини. Із плазми крові видаляється клітинами ретикулоендотеліальної системи, в яких розділяється на Ферум та декстран. Ферум зв'язується з протеїнами, утворюючи комплекси гемосидерин, феритин та трансферин. Вітамін В<sub>12</sub> необхідний для синтезу ДНК.

До 60 % Феруму декстрану всмоктується через 3 доби після введення, до 90 % – протягом 1–3 тижнів. Період напіввиведення Феруму з плазми крові становить 5 год; незначні кількості виділяються із сечею. Декстран метаболізується та виводиться з організму через нирки.

Показаннями до застосування ферумовмісних засобів є профілактика анемій, набрякової хвороби, гіпо- та агаммаглобулінемій поросят і дорослих свиней та лікування тварин за їх виникнення, а також хвороби, пов'язані з періодом відлучення від свиноматок. Протипоказаннями до застосування ферумовмісних препаратів є захворювання, зумовлені недостатністю вітаміну Е та/або селену, діарея, комбінації з тетрациклінами та у разі гіперчутливості до активної речовини.

В інструкціях до препаратів виробники зазначають, що серед побічних ефектів можливі реакція гіперчутливості, короткочасна зміна кольору та затвердіння у місці ін'єкції. Дуже рідко поросята гинуть після парентерального введення Феруму декстрану, що пов'язують з генетичними факторами або дефіцитом вітаміну Е та/або селену.

Отже, у 2017 році вітчизняний ринок ветеринарних препаратів Феруму на 38 % був забезпечений фармацевтичним товаром від шести українських виробників, серед яких лише один використовував комбінацію ферумодекстранового комплексу з іншими речовинами (Ферровет+В<sub>12</sub>, ТОВ «Ветсинтез»). Переважна більшість імпоротної продукції була представлена «Де Аделаар» Есті АС (Естонія) та Біоветою, а.с. (Чеська Республіка) – по два ферумовмісні препарати.

У 2018 році вітчизняний ринок ферумовмісних ветеринарних препаратів був в однаковій мірі представлений лікарськими препаратами вітчизняного та закордонного виробництва.

Також нами був проведений аналіз ринку кормових добавок, готових кормів та преміксів, які містять мікроелемент Ферум. На відміну від ветеринарних ферумовмісних препаратів, які є ферумодекстрановими комплексами і випускаються тільки у формі розчинів для ін'єкцій, такий фармацевтичний товар, як кормові добавки, готові корми і премікси, які містять Ферум, характеризується різноманітністю форм випуску для тварин та птиці різних видів.

Так, для свиней вони були представлені сухими лікарськими формами. Їх кількість у переліку зареєстрованих в Україні препаратів станом на 2018 р. становила 55 найменувань, 14 (26 % від загальної кількості) з яких є продукцією українського виробництва. Спостерігалася така тенденція, що один виробник або кілька у співпраці випускали по декілька препаратів для тварин різного віку та виду з врахуванням фізіологічних потреб організму. Наприклад, Трау Нутрішин Бельгія, ТОВ «Трау Нутрішин Україна» і Трау Нутрішин Польска Сп. з о.о. (Бельгія, Україна, Польща) пропонували:

- польфамікс відкорм Екс вітамінно-мінеральний премікс для відкорму свиней;
- польфамікс Плюс Екс білково-вітамінно-мінеральна добавка для поросят;
- польфамікс Порося Екс вітамінно-мінеральний премікс для поросят;
- польфамікс Свиноматка Екс вітамінно-мінеральний премікс для годівлі супоросних свиноматок.

Результати проведеного у 2020 р. аналізу фармацевтичного ринку ферумовмісних препаратів, зареєстрованих в Україні (станом на 1.02.2020 р.), засвідчили, що частка українських лікарських засобів з даної групи переважала над часткою імпортованих і становила 64 % від загальної кількості. Відмічено, що однією з тенденцій розвитку даного ринку фармацевтичних товарів було те, що

препарати випускалися у співпраці декількох фірм, наприклад, Фероселеніт представлений виробниками «Круг» та «Нова Плюс».

У 2021 році фармацевтичний ринок протианемічних препаратів вітчизняного виробництва розширився: було зареєстровано лікарський засіб Ферум +, виробником якого є ТОВ «Біотестлаб».

Згідно доступних нам інформаційних джерел у переліку ветеринарних препаратів для свиней, зареєстрованих в Україні станом на 1.01.2022 р., виявлено 11, з яких 5 (45 %) – українського виробництва (виробники ТОВ «Біотестлаб», ТОВ «Бровафарма», ТОВ «Ветсинтез», ТОВ «Фортіс-фарма»). 55 % таких препаратів пропонуються закордонними фармацевтичними фірмами, зокрема країн Франції (Дофарма Франс С.А.С.), Чехії (Біовета, а.с.), Естонії (Інтерхеми веркен «Де Аделаар» Есті АС) та Данії (Фармакосмос А/С) [2]. Причому такі виробники як Біовета, а.с. та Інтерхеми веркен «Де Аделаар» Есті АС на українському фармацевтичному ринку ветеринарних лікарських засобів пропонують по два протианемічні препарати (див. табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Ферумовмісні препарати, зареєстровані в Україні станом на 1.01.22**

Назва препарату	Дата реєстрації	Реєстрація дійсна до	Процедура реєстрації	Виробник	Країна виробника
Ферум +	04.03.2021	03.03.2026	пере-реєстрація	ТОВ «Біотестлаб»	Україна
Броваферан-100	24.12.2020	23.12.2025	пере-реєстрація	ТОВ «Бровафарма»	Україна
Ферро 2000	07.07.2020	16.12.2023	зміни	Дофарма Франс С.А.С.	Франція
Гафервіт	07.07.2020	06.07.2025	пере-реєстрація	Біовета, а.с.	Чехія
Інтрафер-100 В <sub>12</sub>	07.07.2020	06.07.2025	пере-реєстрація	Інтерхеми веркен «Де Аделаар» Есті АС	Естонія
Ферровет +В <sub>12</sub> ®	26.11.2019	25.11.2024	пере-реєстрація	ТОВ «Ветсинтез»	Україна

Феррібіон 10 %	15.07.2019	14.07.2024	пере- реєстрація	Біовета, а.с.	Чехія
Інтрафер- 200 В <sub>12</sub>	04.03.2019	03.03.2024	пере- реєстрація	Інтерхе́мі веркен «Де Аделаар» Есті АС	Естонія
Юніферон	28.02.2018	27.02.2023	пере- реєстрація	Фармакосмос А/С	Данія
Ферофорт	12.04.2017	11.04.2022	реєстрація	ТОВ «Фортіс- фарма»	Україна
Біоферон Форте	26.11.2019	25.11.2024	реєстрація	ТОВ «АТ Біофарм»	Україна

Результати проведено аналізу засвідчують, що реєстрація лікарських засобів дійсна упродовж 2022–2026 рр.: Ферофорту – до 2022 р.; Ферро 2000, Юніферону – до 2023 р.; Біоферону Форте, Ферровету + В<sub>12</sub>®, Феррібіону 10 %, Інтраферу-200 В<sub>12</sub> – до 2024 р.; Броваферану-100, Гафервіту, Інтраферу-100 В<sub>12</sub> – до 2025 р.; Ферум + – до 2024 р.

Щодо складу протианемічних засобів, то їх основною діючою речовиною є комплекс гідроксиду Феруму (ІІІ) з низькомолекулярним декстраном. Крім цієї комбінації, такі препарати містять: Феровет В<sub>12</sub>, Інтрафер-200 В<sub>12</sub>, Інтрафер-100 В<sub>12</sub> – ціанокобаламін; Ферум + – ціанокобаламін, фолієву кислоту; Ферофорт – вітаміни В<sub>6</sub> та В<sub>12</sub>; Біоферон форте – Купруму хлорид, Кобальту хлорид, ціанокобаламін. Найбільш різноманітний склад препарату Гафервіту: імуноглобулін нормальної сироватки крові свиней, Феруму декстран, тіаміну гідрохлорид, рибофлавін, піридоксину гідрохлорид, нікотинамід, Кальцію пантотенат, Купруму хлорид, Кобальту хлорид безводний.

## РОЗДІЛ 4

### ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛАТРОХЕЛАТУ ФЕРУМУ(IV)

#### 4.1 Гостра токсичність клатрохелату Феруму(IV) для білих мишей

Дослідження гострої токсичності нових лікарських засобів є першим етапом доклінічних досліджень. У результаті їх проведення одержують інформацію про безпечність/небезпечність препарату в умовах його короткотривалого застосування у високих дозах.

За постановки розгорнутого гострого експерименту у перші хвилини після внутрішнього введення розчину клатрохелату Феруму(IV) у мишей усіх груп спостерігали стресову реакцію на проведене втручання. Відмічали незначне збудження з наступним заспокоєнням.

Через 30 хвилин у тварин шостої дослідної групи (клатрохелат Феруму(IV) у дозі 2500 мг/кг маси тіла), з'являлися симптоми порушення загального стану. Миші хаотично переміщалися у клітці, стрибали, а у періодичні періоди заспокоєння були згорбленими. На четверту годину після введення препарату в мишей цієї групи спостерігали збудження, яке поступово змінювалося пригніченням, відмічалось прискорення серцевої діяльності та дихання. Вказані ознаки тривали певний час, потім миші приймали бокове положення, здійснювали плавальні рухи, повільно піднімали та опускали хвіст.

Через 6 годин 10 хв загинуло 5 мишей шостої дослідної групи (доза клатрохелату Феруму(IV) 2500 мг/кг маси тіла).

Через 8 годин загинуло по 2 тварини, яким застосували клатрохелат Феруму(IV) у дозах 1500 та 2000 мг/кг маси тіла (четверта та п'ята дослідні групи), та по 1 миші з груп, яким вводили клатрохелат Феруму(IV) у дозах 500 і 1000 мг/кг маси тіла (друга та третя дослідні групи).



У решти тварин дослідних груп реєстрували ознаки збудження, які тривали впродовж 3 год, що можна пояснити стресом. Вони поступово відновлювалися до нормального стану.

На наступну добу (через 24 год) реєстрували по одній загиблій миші у третій, четвертій, п'ятій та шостій групах тварин, яким вводили клатрохелат Феруму(IV) у дозах 1000, 1500, 2000 і 2500 мг/кг маси тіла. На 4 добу загинула одна миша з п'ятої групи (клатрохелат Феруму(IV) у дозі 2000 мг/кг маси тіла) та на 5 добу – одна тварина з четвертої дослідної групи (клатрохелат Феруму(IV) у дозі 1500 мг/кг маси тіла). Це дає нам можливість припустити про наявність функційної кумуляції у Феруму(IV) як представника групи важких металів. Надалі загибелі тварин не спостерігали. Всі тварини першої дослідної групи, яким задавали клатрохелат Феруму(IV) у дозі 100 мг/кг маси тіла, залишилися живими. У них реєстрували лише слабо виражені ознаки пригнічення впродовж перших двох годин, які надалі зникали і тварини цієї групи за поведінкою, споживанням корму і води не відрізнялися від мишей контрольної групи.

Результати визначення гострої токсичності клатрохелату Феруму(IV) на білих мишах наведені в табл. 4.1.

*Таблиця 4.1*

**Протокол результатів гострого досліду  
за внутрішнього введення білим мишам клатрохелату Феруму(IV)**

Доза, мг/кг м. т.	Кількість тварин у групі	Кількість загиблих тварин					
		За добами				Всього	У процентах
		1	2	5	14		
100	6	-		-	-	0	0
500	6	1		-	-	1	17
1000	6	1	1	-	-	2	33
1500	6	2	1	1	-	4	67
2000	6	2	1	1	1	5	83
2500	6	5	1	-	-	6	100

З наведених у таблиці 4.1 даних видно, що токсичний вплив клатрохелату Феруму(IV) за внутрішнього введення білим мишам проявляється за дози препарату 500 і більше мг/кг маси тіла. За таких умов загибель мишей у дослідних групах становила від однієї до шести (табл. 4.2), на підставі чого маємо можливість провести розрахунки щодо визначення  $DL_{50}$ .

Таблиця 4.2

**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

Результати цих розрахунків згідно методу Г. Кербера наведені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

**Визначення токсичності клатрохелату Феруму(IV) за методом Г. Кербера**

Доза, мг/кг м. т.	100	500	1000	1500	2000	2500
Вижило	6	5	4	2	1	0
Загинуло	0	1	2	4	5	6
z	0,5	1,5	3,0	4,5	5,5	
d	400	500	500	500	500	
zd	200	750	1500	2250	2750	

У нашому випадку,  $m = 6$ ;  $DL_{100} = 2500$  мг/кг;

$$\Sigma zd = 200 + 750 + 1500 + 2250 + 2750 = 7450.$$

$$DL_{50} = DL_{100} - \Sigma zd / m = 2500 - 7450 / 6 = 1258,33 \text{ мг/кг.}$$

Ці ж дані обрахували і за методом Г. Першина (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Визначення токсичності клатрохелату Феруму(IV) за методом Г. Першина**

Доза, мг/кг м. т.	100	500	1000	1500	2000	2500
Результати, що спостерігали	0/6	1/5	2/4	4/2	5/1	6/0
Відсоток тварин, які загинули	0	17	33	67	83	100
a + b	600	1500	2500	3500	4500	
m - n	17	16	34	16	17	
(a + b) (m - n)	10200	24000	85000	56000	76500	

У нашому випадку,  $\Sigma [(a + b) (m + n)] = 10200 + 24000 + 85000 + 56000 + 76500 = 251700$

$$DL_{50} = \Sigma [(a + b) (m + n)] / 200 = 1258,5 \text{ мг/кг.}$$

Отже, показники  $DL_{50}$ , визначеної різними методами майже не відрізняються.

Довірчі межі  $DL_{50}$  знаходимо за методом К. Міллера та М. Тейнтера, де розраховуємо  $\sigma$ ,  $m$ . Згідно з нашими даними  $2\sigma = DL_{84} - DL_{16} = 1749,3 - 749,7 = 999,6$ , тоді  $m = 144,87$ .

$$\text{Таким чином, } DL_{50} = 1258,33 \pm 144,87.$$

Отже, враховуючи отримані нами значення  $DL_{50}$  клатрохелату Феруму(IV) для білих мишей, параметри його гострої токсичності відповідають III класу небезпечності, згідно класифікації хімічних речовин за ступенем небезпечності (ГОСТ 12.1.007-76) [69], IV класу, згідно класифікації речовин за токсичністю, а за ступенем токсичності клатрохелат Феруму(IV) є малотоксичною речовиною.

#### 4.2 Гостра токсичність клатрохелату Феруму(IV) для білих щурів

Наступний етап визначення параметрів гострої токсичності клатрохелату Феруму(IV) передбачав їх дослідження на гризунах іншого виду – білих щурах.

За проведення орієнтовного дослідження в перші хвилини після внутрішнього введення білим щурам розчину клатрохелату Феруму(IV) у тварин усіх груп спостерігали стресову реакцію на проведене втручання. Відмічали незначне збудження з наступним заспокоєнням.

Тварини всіх дослідних груп, яким задавали розчин клатрохелату Феруму(IV) у дозах 50, 500, 1000, 2000 і 5000 мг/кг маси тіла, залишилися живими. У них реєстрували лише слабо виражені ознаки пригнічення впродовж перших двох годин, які надалі зникали і за поведінкою, споживанням корму та води тварини дослідних груп не відрізнялися від щурів контрольної групи.

Результати визначення гострої токсичності клатрохелату Феруму(IV) на щурах в попередньому досліді наведені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

#### Протокол результатів гострого дослідження за внутрішнього введення щурам клатрохелату Феруму(IV)

Доза, мг/кг м. т.	Кількість тварин у групі	Кількість загиблих тварин					
		За добами				Всього	У процентах
		1	2	5	15		
50	3	-	-	-	-	0	0
500	3	-	-	-	-	-	0
1000	3	-	-	-	-	-	0
2500	3	-	-	-	-	-	0
5000	3	-	-	-	-	-	0
Контроль	3	-	-	-	-	-	0

З наведених у таблиці 4.5 даних видно, що токсичний вплив клатрохелату Феруму(IV) за внутрішнього введення щурам не проявляється, тому можна стверджувати, що досліджувана речовина є нетоксичною для лабораторних тварин цього виду і, відповідно, проводити основний дослід з визначення  $DL_{50}$  було не доцільно.

Отже, встановлено, що досліджувана речовина клатрохелат Феруму(IV) у гострому експерименті на білих щурах не проявляла токсичності.

### **4.3 Гостра токсичність клатрохелату Феруму(IV) для перепелів**

Гостру токсичність клатрохелату Феруму визначали на перепелах. Наш вибір для досліджень птахів цього виду ґрунтувався на результатах досліджень інших авторів за останні роки, які доводять переваги використання перепелів як демонстраційної моделі в експериментах [91, 514].

У досліджах на перепелах у птахів усіх груп у перші хвилини після внутрішнього введення розчину клатрохелату Феруму(IV) спостерігали стресову реакцію на проведене втручання. Відмічали незначне збудження з наступним заспокоєнням.

На 3–4 годину після введення птахів I дослідної групи вже була активною, добре реагувала на зовнішні показники, активно споживала корм та воду. Перепела I дослідної групи не відрізнялися від особин контрольної групи.

Із клінічних симптомів отруєння слід відзначити наростаюче пригнічення перепелів з переходом у коматозний стан, відмову від корму і води, порушення координації руху, закидання голови на спину, лежання на одному боці, діарею.

Загибель птахів спостерігали у II–VI групах протягом 8 діб після введення препарату (таблиця 4.6).

**Протокол результатів гострого дослідження  
за внутрішнього введення перепелам клатрохелату Феруму (IV)**

Доза, мг/кг м. т.	Кількість тварин у групі	Кількість загиблих тварин					
		За добами				Всього	У процентах
		1	2	8	15		
500	7	-	-	-	-	0	0
600	7	-	1	-	-	1	14
700	7	1	1	-	-	2	29
800	7	2	1	1	-	4	57
900	7	2	2	2	-	6	86
1000	7	3	2	2	-	7	100

Протягом перших трьох годин у птиці II–VI дослідних груп (клатрохелат Феруму(IV) у дозах 600, 700, 800, 900, 1000 мг/кг маси тіла) з'являлися симптоми, зумовлені дією препарату. Спостерігали пригнічення, причому більш виражене у птиці V та VI груп, відмову від корму. Перепела сиділи на одному місці, за дії зовнішніх подразників вони намагалися вставати, однак координація руху була порушена: деякі особини падали на бік, переверталися на спину. Протягом першої доби у птиці цих груп пригнічення наростало, перепела закидали голову на спину, приймали бокове положення, відмовлялися від корму та води. Послід був білого кольору, водянистим з бульбашками газу.

На першу добу встановлено загибель однієї особини у III групі (клатрохелат Феруму(IV) у дозі 700 мг/кг маси тіла), по дві – у IV та V групах (клатрохелат Феруму(IV) у дозах 800 і 900 мг/кг маси тіла відповідно) та три – у VI групі (клатрохелат Феруму(IV) у дозі 1000 мг/кг маси тіла).

На другу добу спостерігали загибель по одному перепелу у II, III та IV групах (доза клатрохелату Феруму(IV) 600, 700 і 800 мг/кг маси тіла відповідно) та по два перепели у V та VI групах (клатрохелат Феруму(IV) у дозі 900 та 1000 мг/кг маси тіла відповідно).

Через 8 діб після внутрішнього введення розчину клатрохелату Феруму(IV) була загибель одного перепела у 4 групі (доза клатрохелату Феруму(IV) 800 мг/кг маси тіла), та по два – у V та VI групах (доза клатрохелату Феруму(IV) 900 та 1000 мг/кг маси тіла відповідно).

Клінічний стан птиці II та III груп (клатрохелат Феруму(IV) у дозах 600 і 700 мг/кг маси тіла відповідно) повністю відновлювався до нормального на 8–9 доби, а в перепелів у IV–V – груп (клатрохелат Феруму(IV) у дозах 800 і 900 мг/кг маси тіла відповідно) на 14–15 доби. Надалі загибелі перепелів не спостерігали.

З наведених у таблиці 4.7 даних видно, що клатрохелат Феруму(IV) спричиняє токсичний вплив на загибель перепелів за внутрішнього введення у дозі 600 і більше мг/кг маси тіла.

*Таблиця 4.7*

**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

За таких умов загибель перепелів у дослідних групах становила від однієї до семи особин (табл. 4.7).

На підставі отриманих результатів було проведено розрахунки  $DL_{50}$  клатрохелату Феруму(IV) для перепелів. Результати цих розрахунків за методом Кербера наведені в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

**Визначення токсичності клатрохелату Феруму(IV) за методом Кербера**

Доза, мг/кг м. т.	500	600	700	800	900	1000
Вижило	7	6	5	3	1	0
Загинуло	0	1	2	4	6	7
z	0,5	1,5	3,0	5,0	6,5	
d	100	100	100	100	100	
zd	50	150	300	500	650	

Отже,  $m = 7$ ;  $DL_{100} = 1000$  мг/кг;  $\Sigma zd = 50 + 150 + 300 + 500 + 650 = 1650$ .

$DL_{50} = DL_{100} - \Sigma zd / m = 1000 - 1650/7 = 764,29$  мг/кг.

Отримані дані були обраховані за методом Г. Першина (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

**Визначення токсичності клатрохелату Феруму(IV) за методом Г. Першина**

Доза, мг/кг м. т.	500	600	700	800	900	1000
Результати, що спостерігалися	0/7	1/6	2/5	4/3	6/1	7/0
Відсоток тварин, які загинули	0	14	29	57	86	100
a + b	1100	1300	1500	1700	1900	
m - n	14	15	28	29	14	
(a+b) (m-n)	15400	19500	42000	49300	26600	

$\Sigma [(a+b) (m-n)] = 15400 + 19500 + 42000 + 49300 + 26600 = 15280$ .

$DL_{50} = \Sigma [(a+b) (m-n)] / 200 = 764,0$  мг/кг.

Отже, результати  $DL_{50}$ , розрахованої різними методами майже не відрізняються.

Довірчі межі  $DL_{50}$  знаходимо за методом К. Міллера та М. Тейнтера:



$$2\sigma = DL_{84} - DL_{16} = 898 - 653,2 = 244,8, \text{ тоді } m = 32,71.$$

Таким чином,  $DL_{50} = 764,29 \pm 32,71$ .

Отже, згідно отриманих даних, 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, що відповідає параметрам гострої токсичності для білих мишей.

#### **4.4 Кумулятивні властивості клатрохелату Феруму(IV) в організмі білих щурів**

Ступінь кумулятивної активності є одним з найважливіших показників за доклінічних досліджень нових ветеринарних лікарських засобів. Для розуміння патогенезу інтоксикації, що є основою гострих і хронічних отруєнь, необхідно визначити здатність препарату накопичуватись в органах чи тканинах організму. З іншого боку, дослідження кумулятивних властивостей дає змогу за короткий проміжок часу встановити потенційну можливість лікарських засобів спричиняти хронічне отруєння та визначати гранично допустимі дози досліджуваних препаратів [136, 137, 331].

Кумуляція препарату пов'язана з формуванням токсичного ефекту за повторного прийому ліків у терапевтичних дозах. З традиційного клініко-фармакологічного погляду кумуляція означає сумацію дії повторних доз, коли наступна доза речовини потрапляє в організм раніше, ніж закінчується дія попередньої.

У свою чергу, з метою виявлення кумулятивних властивостей хімічних сполук найбільш розповсюдженим методом є інтегральний та відносно простий біологічний метод, який дозволяє здійснювати кількісну оцінку кумулятивних властивостей досліджуваних продуктів. У цьому разі визначають такий критерій як коефіцієнт кумуляції – відношення сумарної дози, яка спричиняє визначений ефект за багаторазового її введення до величини дози, що спричиняє цей же ефект за одноразового введення [136, 137, 331].

Аналіз таких вищезазначених характеристик лікарських речовин, що є важкими металами або містять їх у своєму складі, є необхідним, адже відомо, що важкі метали володіють вираженою кумуляцією в організмі тварин та людини.

Метою наших досліджень було дослідження кумулятивних властивостей клатрохелату Феруму(IV) в організмі білих щурів. Завданнями досліджень було встановити зміни маси та відносних коефіцієнтів маси внутрішніх органів, морфологічних та біохімічних показників крові за впливу клатрохелату Феруму(IV).

Під час дослідження кумулятивних властивостей клатрохелату Феруму(IV) тест-методом «субхронічної токсичності» упродовж усього періоду досліду загибелі тварин дослідної групи не було.

Слід зазначити, що тварини дослідної групи були активними, добре поїдали корм, волосся було густим, блискучим та добре прилягало до тіла. Шкіра була еластичною, блідо-рожевого кольору, запах – властивий тваринам даного виду. Слизові оболонки ротової та носової порожнин блискучі, блідо-рожевого кольору, секретія збережена. Будь-яких змін поведінки та зовнішнього вигляду (стану) не виявляли.

Сумарна середня введена доза ( $DL_{50n}$ ) для одного щура протягом усього експерименту становила:

$$DL_{50n} = (500 \times 4) + (750 \times 4) + (1100 \times 4) + (1700 \times 4) + (2500 \times 4) + (3750 \times 4) = 34400 \text{ мг/кг маси тіла.}$$

Згідно з формулою, коефіцієнт кумуляції ( $K_{\text{кум}}$ ) становить:

$$K_{\text{кум}} = 34400 : 5000 = 6,88 \text{ одиниць.}$$

Отже, за визначення кумулятивних властивостей клатрохелату Феруму(IV) в організмі щурів встановлено, що коефіцієнт кумуляції становив більше 6,88 одиниці, що вказувало на його слабо виражені кумулятивні властивості [12].

Протягом усього періоду досліду визначали зміни маси тіла щурів дослідної та контрольної груп (таблиця 4.10).

Таблиця 4.10

**Динаміка маси тіла білих щурів  
за застосування клатрохелату Феруму(IV) ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Група тварин	Маса тіла, г						
	На початок досліджу	На 4 добу	На 8 добу	На 12 добу	На 16 добу	На 20 добу	На 24 добу
Контрольна	290,67± 0,95	291,83± 1,28	295,5± 1,34	296,67± 1,61	298,67± 0,71	301,33± 0,61	304,83± 1,3
Дослідна	293,67 0,95*	294,67± 1,15	296,33± 1,94	294,83± 0,98	290,50± 2,59	284,00± 0,86*	282,83± 1,78*

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

Контроль динаміки змін маси тіла тварин дослідної групи впродовж 24 діб засвідчив, що за щоденного введення клатрохелату Феруму(IV) у наростаючій дозі спочатку маса тіла зростає, а з 12 доби поступово знижується порівняно з контролем, що засвідчує про пригнічення процесів синтезу в організмі.

Для виявлення здатності препарату нагромаджуватись в органах та тканинах визначали відносні коефіцієнти маси внутрішніх органів. Результати досліджень наведено у таблиці 4.11.

Таблиця 4.11

**Відносні коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів  
за застосування клатрохелату Феруму(IV), % ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Орган	Групи тварин	
	I (контрольна)	II (дослідна)
Печінка	3,36±0,15	4,10 ± 0,07*
Серце	0,44±0,01	0,34 ± 0,01*
Нирки	0,85 ± 0,02	1,12 ± 0,05*
Селезінка	0,48±0,05	0,28 ± 0,01

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

Проведеним аналізом відносної маси внутрішніх органів за 24 добового введення клатрохелату Феруму(IV) у зростаючих дозах встановили зміни відносних коефіцієнтів маси печінки, нирок і серця та селезінки. Зокрема, порівняно з контролем зменшився на 22,7 % ( $p \leq 0,01$ ) відносний коефіцієнт маси серця, тоді як зросли на 22,0 % ( $p \leq 0,01$ ) та 24 % ( $p \leq 0,05$ ) відносні коефіцієнти маси печінки та нирок відповідно. Зазначаємо, що відносний коефіцієнт маси селезінки щурів дослідної групи зменшився на 41 % порівняно з контролем. Такі зміни найбільш часто спостерігають за інтоксикацій хімічними речовинами і пояснюють атрофічними процесами в цьому органі та гемолітичними явищами.

Відмінності у масі внутрішніх органів білих щурів у контрольній та дослідній групах корелюють з розмірами відповідних органів тварин цих груп, що підтверджуються рисунками 4.1– 4.4.



а



б

Рис. 4.1 Серце щура (а – контрольна група; б – дослідна група)



а



б

Рис. 4.2 Нирки щура (а – контрольна група; б – дослідна група)



б

Рис. 4.3 Печінка щура (а – контрольна група; б – дослідна група)



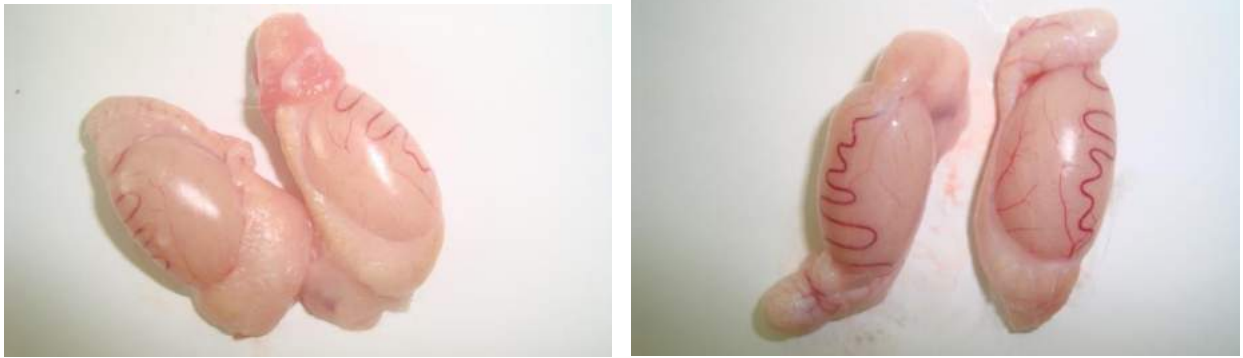
б

Рис. 4.4 Селезінка щура (а – контрольна група; б – дослідна група)

Також звертали увагу на стан інших органів (Рис. 4.5 – 4.8).



Рис. 4.5 Загальний вигляд деяких внутрішніх органів щура дослідної групи



а

б

Рис. 4.6 Сім'яники щура (а – контрольна група; б – дослідна група)



а

б



в

г

Рис. 4.7 Шлунок щура (а, б – контрольна група; в, г – дослідна група)

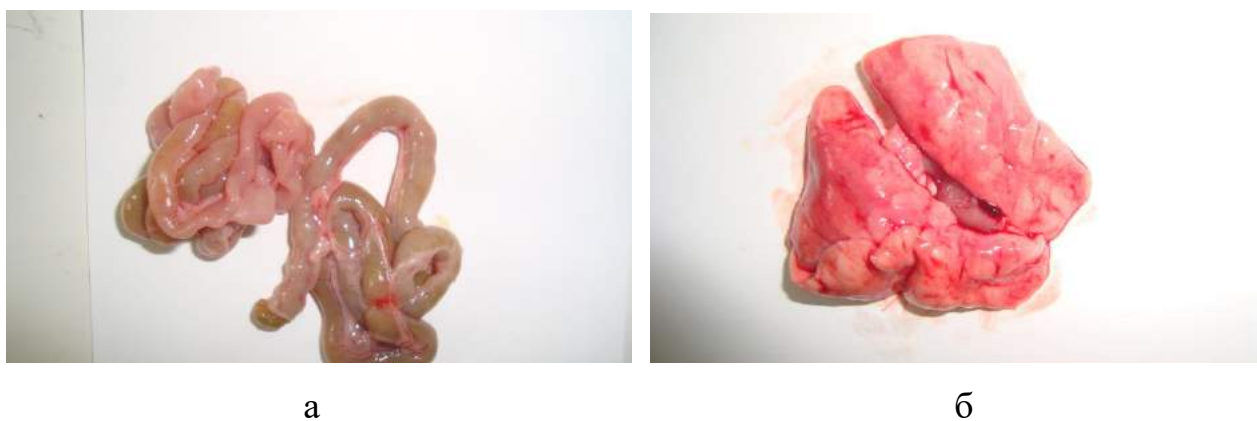


Рис. 4.8 Деякі внутрішні органи щура дослідної групи (а – кишечник; б – легені)

В основі біологічної дії хімічних факторів лежать зміни морфологічних показників крові (табл. 4.12) та біохімічних показників сироватки крові (табл. 4.13). Їх дослідження включають аналіз даних, які відображають функціональний стан як вцілому систем організму, так і окремих органів, що дуже важливо для визначення органу-мішені.

Таблиця 4.12

**Уміст гемоглобіну та морфологічні показники крові щурів через 24 доби після введення розчину клатрохелату Феруму(IV) ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Показник	Група тварин	
	I (контрольна)	II (дослідна)
Гемоглобін, Г/л	147,0±2,80	113,7±1,67*
Гематокрит, %	45,9±0,16	41,3±0,53
Еритроцити, Т/л	7,0±0,24	7,7 ± 0,18
Лейкоцити, г/л	10,8 ± 0,74	6,6 ± 0,40*
Базофіли, %	0,7±0,21	0,7±0,22
Еозинофіли, %	4,2±0,40	4,3 ± 0,76
Нейтрофіли, %	33,1+1,95	47,0±2,21*
Лімфоцити, %	58,5 ± 1,18	46,0 ± 0,58*
Моноцити,%	3,5±0,43	2,0±0,37

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

Застосування клатрохелату Феруму(IV) стимулювало функціональний стан кісткового мозку, що проявлялося збільшенням кількості еритроцитів на 9,6 % (табл. 4.12). Проте виявлена тенденція до еритроцитопоезу спостерігалася на фоні зниження рівня гемоглобіну ( $p \leq 0,05$ ) та показника гематокриту у тварин дослідної групи, відповідно на 22,7 % та 10 % порівняно з показниками у тварин контрольної групи. Кількість лейкоцитів у крові щурів дослідної групи зменшувалася на 39 % ( $p \leq 0,05$ ), що вказує на пригнічення Ферумом лейкоцитопоезу та розвиток лейкоцитопенії. Проте, за підрахунку лейкограми встановлено, що кількість базофілів та еозинофілів знаходилась у межах фізіологічних значень та на однаковому рівні у щурів обох груп, але в цьому разі встановлено збільшення кількості нейтрофілів у крові тварин дослідної групи на 42 % ( $p \leq 0,01$ ) і зменшення кількості лімфоцитів на 21 % ( $p \leq 0,01$ ) та моноцитів на 43 %, порівняно з контролем. Результати біохімічних досліджень сироватки крові щурів наведені у таблиці 4.13.

Таблиця 4.13

**Біохімічні показники сироватки крові 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
Сечовина, ммоль/л	7,44±0,50	7,35±0,56
Кальцій загальний, ммоль/л	2,54±0,14	2,50±0,11
Фосфор неорганічний, ммоль/л	1,68±0,07	1,73±0,05

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



Отримані результати біохімічних досліджень сироватки крові вказували на пригнічення протеїнсинтезувальної функції в організмі щурів. Уміст протеїну загального у сироватці крові щурів дослідної групи знижувався на 21 % ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з показником у контролі. До того ж ступінь гіпопротеїнемії є показником тяжкості перебігу процесу в печінці. Рівень альбумінів у сироватці крові щурів дослідної групи був у 1,7 разів меншим ( $p \leq 0,05$ ), ніж у контролі, що засвідчувало про зниження адаптаційної здатності та резистентності організму.

Про інтенсивність обміну білків у різних тканинах засвідчують також показники активності амінотрансфераз, які переносять аміногрупи від аміно- до кетокислот, а також лужної фосфатази, яка бере участь в обміні білків і нуклеїнових кислот, вуглеводів, ліпідів та інших біологічно важливих сполук і відображає функціональну здатність печінки та інших органів. Переважне підвищення активності аланінової трансамінази спостерігається частіше за ураження печінки, в тому числі і за безсимптомного перебігу патології, а аспарагінової – за ураження серця.

У проведеному нами експерименті встановлено, що активність аспартат- та аланінамінотрансферази у сироватці крові щурів дослідної групи залишалися без змін порівняно з такими у тварин контрольної групи, а активність лужної фосфатази зростала в 1,7 рази ( $p \leq 0,001$ ), що можливо є наслідком холестазу, закупорки чи ураження жовчних протоків. Пригнічення протеїнсинтезувальної функції печінки часто корелює із зниженням у крові вмісту загального протеїну. Підтвердженням цього є отримані нами результати щодо активності лужної фосфатази та змін рівня загального протеїну.

Стан глікогентрансформуючої функції печінки ґрунтується на її здатності синтезувати з глюкози глікоген та розщеплювати його за необхідності з утворенням глюкози. Процеси синтезу та розпаду глікогену, крім печінки, регулюються центральною нервовою системою, підшлунковою залозою, гормонами гіпофіза, наднирників. Стан обміну вуглевів оцінювали за вмістом глюкози у сироватці крові. Встановлено, що даний показник у сироватці крові

щурів дослідної групи зростав на 36,6 % ( $p \leq 0,01$ ) порівняно з контролем, що є свідченням розвитку гіперглікемії.

Незначне зростання рівня креатиніну (на 8,6 %) засвідчує про порушення функції нирок, а також, можливо, про зменшення використання амінокислот для відновлення пошкоджених тканин токсичними сполуками на фоні підвищення їх використання для енергетичних потреб організму.

Змін показників, що характеризують функціональний стан багатьох інших органів та систем організму, таких як вміст сечовини, Кальцію та Фосфору нами не відмічено.

Отже, за визначення кумулятивних властивостей клатрохелату Феруму(IV) методом-тестом “субхронічної токсичності” встановлено, що коефіцієнт кумуляції становить 6,88 одиниць, що вказує на його слабо виражені кумулятивні властивості. Маса тіла щурів дослідної групи зменшувалася і на 24 добу становила 93 % від показника маси тіла щурів дослідної групи. Відносні коефіцієнти маси органів, що забезпечують метаболізм та виведення токсичних речовин (печінка, нирки) зростали, тоді як серця та нирок знижувалися.

Зміни морфологічного складу крові щурів дослідної групи характеризувалися лейкоцитопенією, а в лейкограмі крові спостерігали нейтрофілію, лімфоцитопенію та моноцитопенію.

Біохімічні показники крові характеризувалися зниженням рівня гемоглобіну, а сироватки крові – гіпопротеїнемією за рахунок зниження рівня альбумінів, гіперглікемією та зростанням активності лужної фосфатази.

#### **4.5 Функціональний стан печінки щурів за впливу клатрохелату Феруму(IV)**

Фармако-токсикологічна характеристика нових препаратів потребує дослідження функціонального стану печінки за впливу їх складників (речовин, сполук). Для цього використовують гексеналову пробу на лабораторних тваринах. У зв'язку з тим, що гексенал нині є важкодоступним, нами було

розроблено пропофолову пробу, у якій використовується пропофол (2,6-диізопропілфенол) – засіб для наркозу короткої дії та зі швидким настанням ефекту.

Щурам дослідної групи згідно методики визначення «субхронічної токсичності» протягом 24 діб внутрішньо вводили розчин клатрохелату Феруму(IV) у наростаючих дозах; щурам контрольної групи – ізотонічний розчин NaCl. Через 24 доби тваринам обох груп підшкірно ін'єкували емульсію пропофолу з розрахунку 100 мг/кг м.т.

Після введення емульсії пропофолу відмічали настання сну, коли тварини приймали бокове положення, та його тривалість. Згідно результатів наших досліджень (табл. 4.14) та даних літератури, час дії препарату можна розділити на 4 періоди:

1. початковий період (загальна реакція організму на введення препарату);
2. період заспокоєння за збереженої чутливості (тварина приймає бокове положення, чутливість збережена);
3. сон (тварина не реагує на подразнення);
4. період відновлення (пробудження).

Таблиця 4.14

#### Пропофолова проба ( $M \pm m$ , $n=6$ )

Групи тварин	Показники, хв			
	Початковий період	Період заспокоєння	Період сну	Період відновлення
I (контроль)	5,1±0,34	26,7±0,31	57,8±2,51	46,3±2,16
II (дослід)	4,7±0,36	12,8±1,08*	221,0±8,76*	14,2±1,17*

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

Наведені у таблиці 4.14 показники засвідчують про те, що початковий період у тварин обох груп був однаковим за тривалістю; не відзначали також загальної реакції організму на дію препарату. Період заспокоєння у тварин дослідної групи тривав у 2,1 рази менше, ніж у контролі, а період сну був у

3,6 рази довшим. Скорочення періоду заспокоєння та подовження періоду сну у тварин дослідної групи, на нашу думку, є результатом зниження дезінтоксикаційної функції печінки внаслідок впливу клатрохелату Феруму(IV). Зазначаємо, що період відновлення у щурів дослідної групи був у 3,3 рази коротшим, а тварини швидко ставали активними та приймали корм.

Для більш повної характеристики дезінтоксикаційної здатності печінки слід визначати і відносний коефіцієнт маси печінки піддослідних тварин. Встановлено, що відносний коефіцієнт маси печінки щурів дослідної групи був на 22 % більшим від показника у тварин контрольної групи (таблиця 4.15).

Таблиця 4.15

**Відносні коефіцієнти маси печінки білих щурів, % ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Орган	Групи тварин	
	I (контроль)	II (дослід)
Печінка	3,36 $\pm$ 0,15	4,10 $\pm$ 0,07*

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

Отже, збільшення на 22 % відносного коефіцієнту маси печінки тварин, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV), порівняно з показником у щурів контрольної групи засвідчує про зміни у розмірах (рис. 4.9). та структурі органу.



а



б

Рис. 4.9 Печінка щура (а – контрольна група; б – дослідна група)

Вищеописані зміни показників дезінтоксикаційної функції печінки вказують на те, що клатрохелат Феруму(IV) за тривалого надходження в організм щурів проявляє токсичну дію.

#### 4.6 Хронічна токсичність клатрохелату Феруму(IV) для білих мишей

Хронічну токсичність клатрохелату Феруму(IV) досліджували на двох видах гризунів (білі миші, білі щури) та одному виду негризунів (перепела).

Перший етап дослідження хронічної токсичності клатрохелату Феруму(IV) оснований на його тривалому застосуванні білим мишам.

Дослідженнями встановлено, що вполювання 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 піддослідних тварин був збережений апетит, поведінкові реакції були адекватними та відображали нормальний функціональний стан центральної нервової системи. На 30 добу відмічали кореляційну закономірність між застосованою дозою досліджуваної речовини та пригніченим станом мишей дослідних груп. Волосся мишей втрачало блиск, було скуйовдженим, фекалії м'якої консистенції, маса тіла зменшувалася порівняно з показниками у мишей контрольної групи (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

#### Динаміка маси тіла білих мишей за тривалого застосування розчину клатрохелату Феруму(IV) ( $M \pm m$ , $n=5$ )

Група тварин	Маса тіла, г			
	На початок досліджу	На 10 добу	На 20 добу	На 30 добу
I Контрольна	22,2±1,16	23,6±1,12	25,0±1,05	27,2±1,16
II Дослідна	21,8±0,58	22,6±0,51	23,8±0,37	22,8±0,37*
III Дослідна	22,0±1,00	23,0±1,0	24,0±0,84	21,6±0,93*

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

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 достовірно зменшувалася на 16 % у мишей, які отримували клатрохелат Феруму(IV) у дозі 125,8 мг/кг м. т., та на 21 % у мишей, які отримували клатрохелат Феруму(IV) у дозі 251,6 мг/кг м. т.

Окрім зміни маси тіла важливими показниками, що відображають рівень метаболічних процесів в організмі тварин за їх інтоксикації, є зміни маси окремих органів (табл. 4.17).

Таблиця 4.17

**Відносні коефіцієнти маси внутрішніх органів білих мишей за тривалого застосування розчину клатрохелату Феруму(IV), % (M±m, n=5)**

Орган	Група тварин	Час проведення дослідю		
		10 доба	20 доба	30 доба
Печінка	I Контрольна	6,2±0,13	6,3±0,29	6,7±0,32
	II Дослідна	7,2±0,18*	6,6±0,23	6,4±0,21
	III Дослідна	7,8±0,68	5,9±0,59	5,8±0,23*
Серце	I Контрольна	0,6±0,04	0,7±0,04	0,7±0,03
	II Дослідна	0,7±0,03	0,6±0,03	0,5±0,03*
	III Дослідна	0,7±0,05	0,6±0,05	0,4±0,06*
Нирки	I Контрольна	1,9±0,08	2,0±0,15	1,9±0,26
	II Дослідна	2,2±0,09*	2,3±0,30	1,8±0,07
	III Дослідна	2,3±0,10*	2,5±0,07*	1,7±0,12
Селезінка	I Контрольна	1,2±0,17	1,0±0,07	1,2±0,20
	II Дослідна	1,3±0,12	1,1±0,12	1,0±0,12
	III Дослідна	1,4±0,18	0,7±0,12*	0,9±0,11

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

За аналізу коефіцієнтів маси внутрішніх органів білих мишей на 10 добу відмічали тенденцію до збільшення відносних коефіцієнтів маси серця та селезінки, вірогідне збільшення – печінки та нирок у тварин дослідних груп,

причому за дози 251,6 мг/кг м. т. (III дослідна група) ці зміни були вираженішими, ніж за дози 125,8 мг/кг м. т. (II дослідна група).

На 20 добу встановлено лише вірогідне зменшення відносного коефіцієнту маси печінки на 6 % та селезінки на 30 % ( $p \leq 0,05$ ) у тварин III дослідної групи порівняно з показниками у тварин контрольної групи.

Зміни відносних коефіцієнтів маси внутрішніх органів мишей дослідних груп на 30 добу характеризувалися зниженням показника печінки та серця, тоді як відносні коефіцієнти маси інших органів мали тенденцію до зниження, порівняно з показниками у тварин контрольної групи.

Зокрема, у цей період досліджень відносний коефіцієнт маси печінки був меншим на 5 % у мишей II дослідної групи (доза 125,8 мг/кг м. т.) і на 13 % ( $p \leq 0,05$ ) – у мишей III дослідної групи (доза 251,6 мг/кг м. т.); відносний коефіцієнт маси серця був меншим на 29 % ( $p \leq 0,05$ ) у мишей II дослідної групи і на 43 % ( $p \leq 0,05$ ) – у мишей III дослідної групи порівняно з показниками у тварин контрольної групи. Відносні коефіцієнти маси нирок та селезінки у мишей обох дослідних груп мали тенденцію до зменшення.

Отже, отримані показники відносних коефіцієнтів маси внутрішніх органів мишей засвідчують про помірну токсичну дію клатрохелату Феруму(IV) у хронічному досліді.

Результати дослідження морфологічних показників та вмісту гемоглобіну у крові білих мишей за тривалого впливу клатрохелату Феруму (IV) наведені в таблиці 4.18.

Таблиця 4.18

**Уміст гемоглобіну та морфологічні показники крові білих мишей за тривалого застосування розчину клатрохелату Феруму(IV) ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )**

Показник	Група тварин	Час проведення досліді		
		10 доба	20 доба	30 доба
Гемоглобін, г/л	I Контрольна	105,9±1,45	103,9±0,61	104,5±0,47
	II Дослідна	99,3±1,26*	102,1±0,75	103,1±0,84
	III Дослідна	96,9±0,70*	100,7±0,38**	102,2±0,75*

Еритроцити, Т/л	I Контрольна	6,9±0,11	7,4±0,12	7,7±0,05
	II Дослідна	7,5±0,13*	7,3±0,11	7,6±0,06
	III Дослідна	7,9±0,16*	7,6±0,12	7,8±0,15*
Гематокрит, %	I Контрольна	35,6±0,96	33,7±0,87	36,4±0,53
	II Дослідна	36,0±1,41	33,6±1,03	34,9±0,37*
	III Дослідна	39,0±0,71*	37,42±0,74*	38,3±0,49*
Лейкоцити, Г/л	I Контрольна	5,6±0,28	6,2±0,34	6,1±0,34
	II Дослідна	9,1±0,24*	7,6±0,31*	7,4±0,29*
	III Дослідна	11,8±1,01*	9,3±0,24*	7,6±0,36*
Колірний показник	I Контрольна	0,9±0,05	1,0±0,07	1,0±0,04
	II Дослідна	0,8±0,03	1,0±0,03	0,9±0,02*
	III Дослідна	0,9±0,04	1,0±0,07	0,9±0,02*

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

Уміст гемоглобіну в крові мишей II та III дослідних груп був вірогідно меншим від показника тварин контрольної групи на 10 добу на 6 та 8 % відповідно; на 20 та 30 доби – майже не відрізнялися від таких у мишей контрольної групи.

Кількість еритроцитів у крові мишей II та III дослідних груп на 10 добу була більшою на 9 і 14 % ( $p \leq 0,01$ ) відповідно, порівняно з контролем, а на 20 та 30 доби кількість еритроцитів у крові мишей контрольної та дослідних груп була майже однаковою і знаходилась у межах фізіологічних значень.

Показник гематокриту у тварин II дослідної групи протягом 30 діб був на рівні контролю, а у тварин III дослідної групи перевищував контроль на 10 добу – на 10 %, на 20 добу – на 11 %, на 30 добу – на 5 % ( $p \leq 0,01$ ).

Під впливом розчину клатрохелату Феруму(IV) кількість лейкоцитів у крові мишей дослідних груп була вірогідно більшою, ніж у контролі впродовж усього періоду досліджень, що є свідченням активації лейкоцитопоезу. Так, на 10 добу їх кількість у крові тварин II та III дослідних груп була більшою від показника у контролі в 1,6 ( $p \leq 0,001$ ) та 2,1 ( $p \leq 0,01$ ) рази відповідно. На 20 добу



їх кількість у крові тварин II дослідної групи була більшою, ніж у мишей контрольної групи в 1,2 рази ( $p \leq 0,05$ ), у крові мишей III дослідної групи – в 1,5 рази ( $p \leq 0,001$ ). На 30 добу лейкоцитоз у мишей дослідних груп хоч і був менше вираженим, кількість лейкоцитів у їх крові перевищувала показник контролю в 1,2 рази ( $p \leq 0,05$ ).

Колірний показник, який показує рівень вмісту гемоглобіну в еритроцитах, у тварин контрольної та дослідних груп був на однаковому рівні упродовж 30 діб.

Серед біохімічних показників сироватки крові мишей за тривалого вживання розчину клатрохелату Феруму(IV) найбільших змін зазнавали показники обміну білків та небілкових сполук Нітрогену, активність ензимів, уміст глюкози та Фосфору неорганічного (табл. 4.19).

Таблиця 4.19

**Біохімічні показники сироватки крові мишей  
за тривалого застосування розчину клатрохелату Феруму(IV) ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )**

Показник	Група тварин	Час проведення досліду		
		10 доба	20 доба	30 доба
Протеїн загальний, г/л	I Контрольна	65,9±0,21	64,4±0,37	65,0±0,64
	II Дослідна	60,1±0,61*	61,1±0,40*	63,5±1,86
	III Дослідна	55,0±1,0*	56,4±1,51*	58,6±0,86*
Альбуміни, %	I Контрольна	22,8±0,52	25,9±0,64	26,3±0,41
	II Дослідна	24,3±0,17*	26,4±0,82	26,0±0,32
	III Дослідна	25,3±0,49*	27,6±0,28*	26,4±0,13
Глюкоза, ммоль/л	I Контрольна	4,8±0,08	4,4±0,10	4,6±0,02
	II Дослідна	4,5±0,16	3,7±0,05*	4,5±0,24
	III Дослідна	4,1±0,16*	3,4±0,05*	4,9±0,09*
АлАТ, ммоль / (год · л)	I Контрольна	10,3±0,23	9,7±0,19	10,3±0,19
	II Дослідна	11,1±0,29*	10,6±0,43	10,0±0,07
	III Дослідна	12,3±0,06*	11,4±0,37**	11,0±0,27*

АсАТ, ммоль / (год · л)	I Контрольна	136,6±1,77	130,3±0,66	140,8±0,97
	II Дослідна	173,4±1,12*	155,4±1,29*	145,5±1,64*
	III Дослідна	230,5±1,42*	211,2±1,51*	204,5±1,11*
ЛФ, ммоль / (год · л)	I Контрольна	198,4±0,48	208,3±0,75	181,5±0,66
	II Дослідна	246,7±2,03*	221,2±3,44*	180,4±2,25
	III Дослідна	254,2±1,80*	240,7±3,31*	214,2±0,66*
Креатинін, мкмоль/л	I Контрольна	182,5±1,1	180,2±0,79	178,4±0,43
	II Дослідна	173,9±1,58*	165,2±1,66*	160,6±0,71*
	III Дослідна	163,3±2,11*	158,6±0,93*	155,6±1,30*
Сечова кислота, ммоль/л	I Контрольна	277,7±3,99	302,9±2,77	320,8±3,06
	II Дослідна	173,9±1,58*	246,7±1,75*	301,8±0,77*
	III Дослідна	172,9±0,99*	229,6±0,18*	254,1±1,54*
Кальцій загальний, ммоль/л	I Контрольна	2,5±0,07	2,4±0,09	2,5±0,09
	II Дослідна	2,5±0,05	2,4±0,10	2,5±0,08
	III Дослідна	2,6±0,11	2,5±0,03	2,5±0,13
Фосфор неорганічний, ммоль/л	I Контрольна	5,9±0,07	6,1±0,11	6,2±0,12
	II Дослідна	5,4±0,04*	5,6±0,13*	6,2±0,15
	III Дослідна	5,2±0,08*	5,5±0,11*	6,1±0,04

Примітка: ступінь вірогідності – \* –  $p \leq 0,05$ , \*\* –  $p \leq 0,01$ , \*\*\* –  $p \leq 0,001$ .

Білки виконують численні функції: підтримують постійність онкотичного тиску, величину рН крові та рівень катіонів у ній, відіграють важливу роль у формуванні імунітету, комплексів із вуглеводами, ліпідами, гормонами та іншими речовинами.

Як видно із наведених у таблиці 4.19 показників, уміст протеїну загального у сироватці крові мишей дослідних груп був вірогідно меншим від показника у мишей контрольної групи. Так, у сироватці крові мишей II дослідної групи (доза клатрохелату Феруму(IV) 125,8 мг/кг м. т.) уміст протеїну загального на 10 добу був меншим на 9 % ( $p \leq 0,05$ ); на 20 добу – на 5 % ( $p \leq 0,05$ ); на 30 добу – на 2 % від показників у тварин контрольної групи. Уміст протеїну

загального у сироватці крові мишей III дослідної групи (доза клатрохелату Феруму(IV) 251,6 мг/кг м. т.) був меншим від показника контролю на 17, 12 та 10 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно, що засвідчує про розвиток гіпопротеїнемії під впливом клатрохелату Феруму(IV).

За впливу клатрохелату Феруму(IV) у тварин дослідних груп розвивалась гіперальбумінемія, ступінь вираженості якої залежав від дози досліджуваної речовини. Так, у сироватці крові мишей II дослідної групи уміст альбумінів на 10 добу був вищим на 7 % ( $p \leq 0,05$ ); на 20 добу – на 2 % ( $p \leq 0,05$ ) від показників у тварин контрольної групи. Уміст альбумінів у сироватці крові мишей III дослідної групи був більшим від показника контролю на 11 та 7 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно. На 30 добу вміст альбумінів у сироватці крові мишей обох дослідних груп був на рівні показника у тварин контрольної групи.

Рівень глюкози у сироватці крові засвідчує стан обміну вуглеводів в організмі. Застосування клатрохелату Феруму(IV) спричинило зниження рівня глюкози у сироватці крові мишей II та III дослідних груп. Так, на 10 добу її рівень був нижчим показника у контролі на 6 та 15 %; на 20 добу – на 16 та 23 % відповідно. На 30 добу у сироватці крові мишей дослідних груп рівень глюкози майже не відрізнявся від показника контролю.

Ензимам належить вирішальна роль у забезпеченні нормального обміну речовин, що має визначальне значення для підтримання гомеостазу.

Згідно результатів наших досліджень активність АлАТ у сироватці крові мишей II дослідної групи вірогідно перевищувала показник у тварин контрольної групи лише на 10 добу, тоді як у мишей III дослідної групи в усі періоди досліджень. Так, у щурів II дослідної групи активність АлАТ на 10 добу була вищою від показника контролю на 8 % ( $p \leq 0,05$ ), а у сироватці крові мишей III дослідної групи активність АлАТ на 10, 20 та 30 добу була вищою, ніж у контролі на 19, 18 та 7 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно.

Активність АсАТ у сироватці крові мишей обох дослідних груп зростала і перевищувала показник контролю в усі періоди досліджень. Так, у мишей II дослідної групи на 10, 20 та 30 доби її активність була вірогідно більшою, ніж

у контролі на 27, 20 та 3 % відповідно; у мишей III дослідної групи на 69, 62 та 45 % відповідно.

Активність ЛФ у сироватці крові щурів II та III дослідних груп зазнавала суттєвих змін. Так, на 10 добу після застосування клатрохелату Феруму(IV) її активність була вірогідно вищою у сироватці крові мишей обох дослідних груп відповідно у 1,2 і 1,3 раза; на 20 добу – у 1,1 і 1,2 раза. На 30 добу у сироватці крові мишей II дослідної групи активність ЛФ майже не відрізнялася від показника контролю, а в сироватці крові мишей III дослідної групи була вищою у 1,2 раза ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з показником мишей контрольної групи.

Суттєвих змін під впливом клатрохелату Феруму(IV) зазнавали показники креатиніну та сечової кислоти. Так, на 10 добу після застосування досліджуваного препарату вміст креатиніну у сироватці крові мишей II дослідної групи був меншим від показника у тварин контрольної групи майже на 5 % ( $p \leq 0,05$ ); через 20 діб – на 8 % ( $p \leq 0,05$ ), через 30 діб – на 10 % ( $p \leq 0,05$ ). У мишей II дослідної групи вміст креатиніну у сироватці крові мишей був нижчим від показників контролю відповідно на 11, 12 та 13 % ( $p \leq 0,05$ ).

Уміст сечової кислоти у сироватці крові мишей обох дослідних груп знижувався, що засвідчувало розвиток стійкої гіпоурикемії. Так, її рівень у сироватці крові мишей II та III дослідних груп на 10, 20 та 30 доби був вірогідно нижчим на 37, 8 і 10% та 38, 24 і 21 % відповідно порівняно з показником у контролі.

Вважаємо, що основними причинами зниження умісту небілкових сполук Нітрогену (креатинін, сечова кислота) у сироватці крові мишей дослідних груп є порушення всмоктування амінокислот у кишечнику, зниження їх розкладу. Цілком можливим є порушення функції нирок, зумовлене тривалим надходженням клатрохелату Феруму(IV).

Уміст Кальцію загального у сироватці крові білих мишей дослідних груп був на рівні показників у тварин контрольної групи. Умісту Фосфору неорганічного був вірогідно нижчим у сироватці крові мишей II та III дослідних груп відповідно на 10 добу – на 8 і 12 %; на 20 добу – на 8 і 10 % порівняно з

показниками вмісту Фосфору неорганічного у сироватці крові мишей контрольної групи. На 30 добу дані показники не відрізнялися від показників контролю.

Гістологічними дослідженнями [92] печінки мишей за хронічного отруєння клатрохелатом Феруму(IV) у різних дозах були виявлені мікроскопічні зміни, ступінь вираженості яких залежав від дозипрепарату та тривалості його надходження.

У печінці мишей, які одержували  $1/5 DL_{50}$  клатрохелату Феруму(IV), на 10 добу реєструвались зерниста дистрофія гепатоцитів, а в частині печінкових клітин – заповнені рідиною вакуолі в цитоплазмі (гідропічна дистрофія) (рис. 4.10).

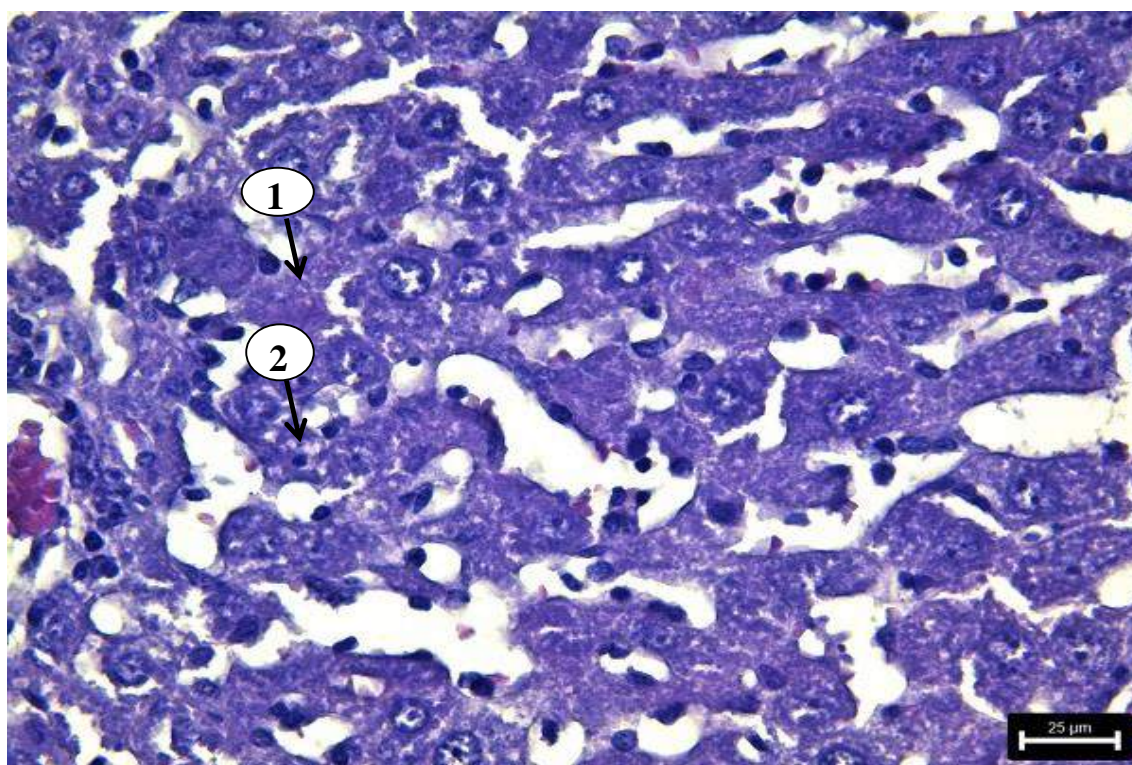


Рис. 4.10 Печінка миші за хронічного експериментального токсикозу клатрохелатом Феруму(IV) ( $1/5 DL_{50}$ ) на 10 добу: 1 – зерниста дистрофія гепатоцитів; 2 – заповнені рідиною вакуолі в цитоплазмі гепатоциту. Гематоксилін Караці та еозин.

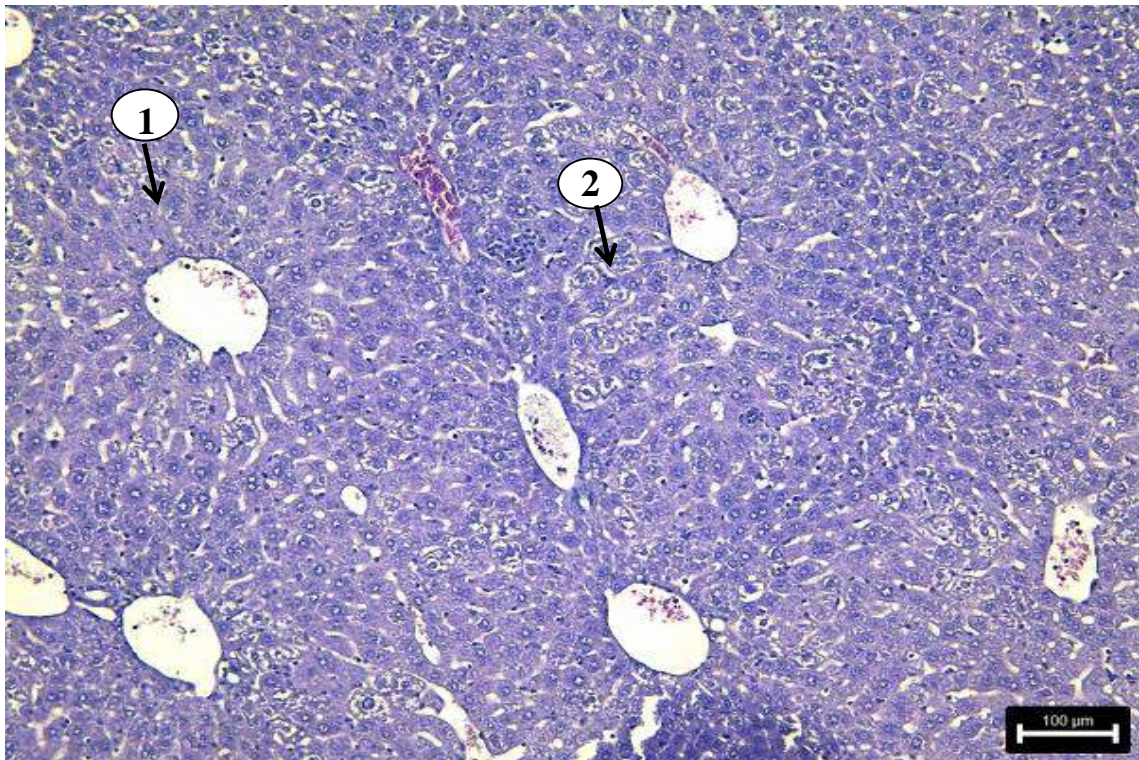


Рис. 4.11 Печінка миші за хронічного експериментального токсикозу клатрохелатом Феруму(IV) ( $1/5 DL_{50}$ ) на 20 добу: 1 – зерниста дистрофія гепатоцитів; 2 – гідропічна дистрофія гепатоцитів. Гематоксилін Караці та еозин.

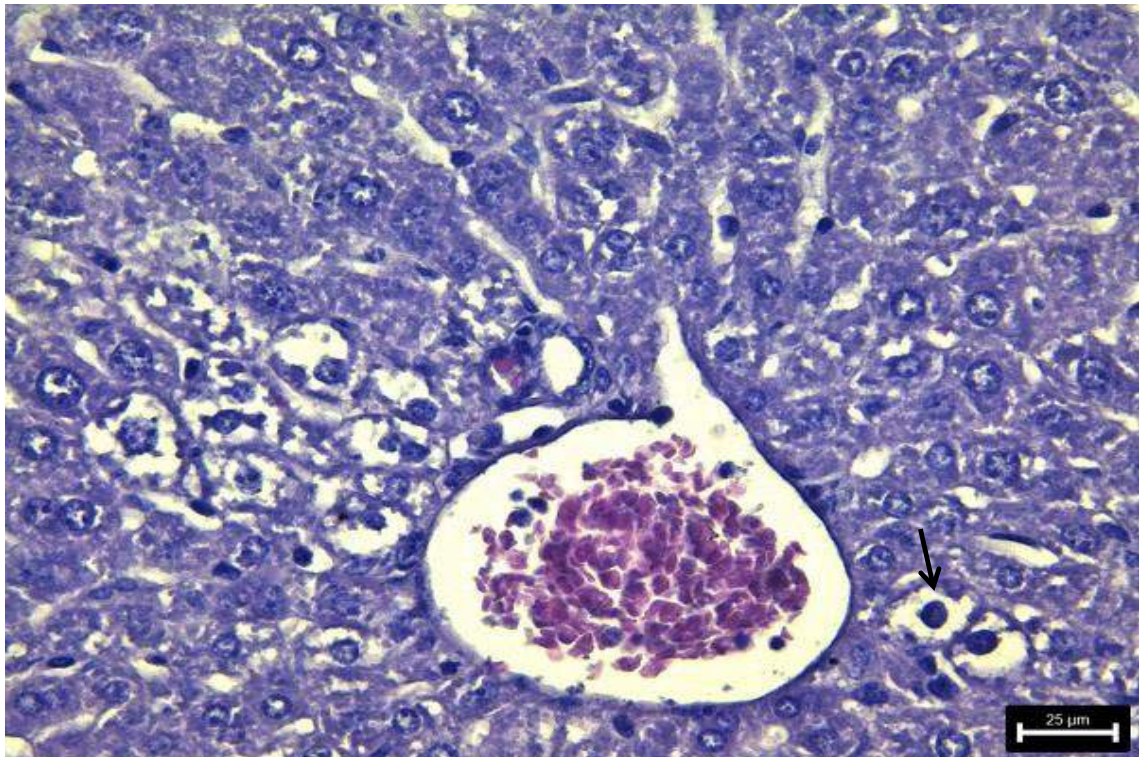


Рис. 4.12 Печінка миші за хронічного експериментального токсикозу клатрохелатом Феруму(IV) ( $1/5 DL_{50}$ ) на 20 добу: повний лізис цитоплазми (показано стрілкою). Гематоксилін Караці та еозин.

На 20 добу виявлялись прогресування гідропічної дистрофії в гепатоцитах (рис. 4.11), яке в частини печінкових клітин призводило до повного лізису цитоплазми (рис. 4.12).

На 30 добу кількість гепатоцитів у стані гідропічної дистрофії помітно збільшувалась, але фрагментація печінкових пластинок і дезорганізація структури печінкових часточок, як і на 10 добу, не виявлялися (рис. 4.13).

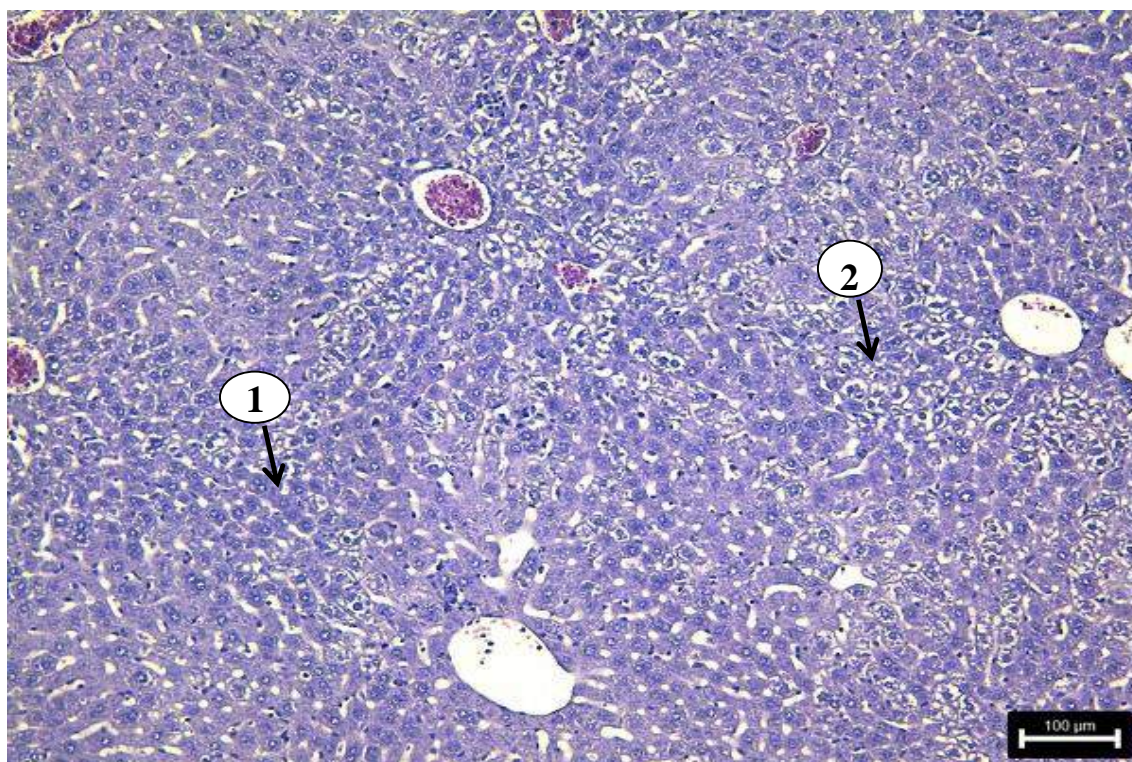


Рис. 4.13 Печінка миші за хронічного експериментального токсикозу клатрохелатом Феруму(IV) ( $1/5 DL_{50}$ ) на 30 добу: 1 – печінкова пластинка; 2 – гідропічна дистрофія гепатоцитів. Гематоксилін Караці та еозин.

У печінці мишей, які одержували  $1/10 DL_{50}$  клатрохелату Феруму(IV), на 10 добу, як і за застосування клатрохелату Феруму(IV) у дозі  $1/5 DL_{50}$  реєструвались зерниста дистрофія гепатоцитів, а в частині печінкових клітин – ознаки гідропічної дистрофії. Проте кількість печінкових клітин з ознаками гідропічної дистрофії була помітно меншою (рис. 4.14).

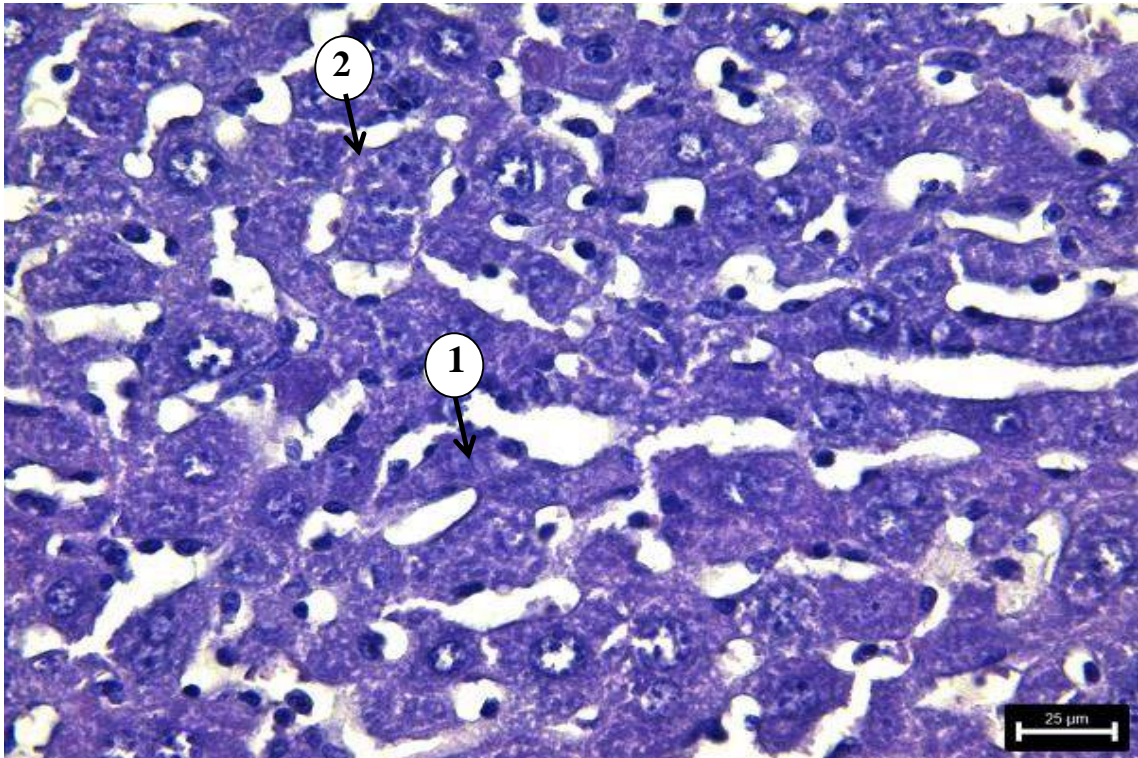


Рис. 4.14 Печінка миші за хронічного експериментального токсикозу клатрохелатом Феруму(IV) (1/10  $DL_{50}$ ) на 10 добу: 1 – зерниста дистрофія гепатоцитів; 2 – заповнені рідиною вакуолі в цитоплазмі гепатоциту. Гематоксилін Караці та еозин.

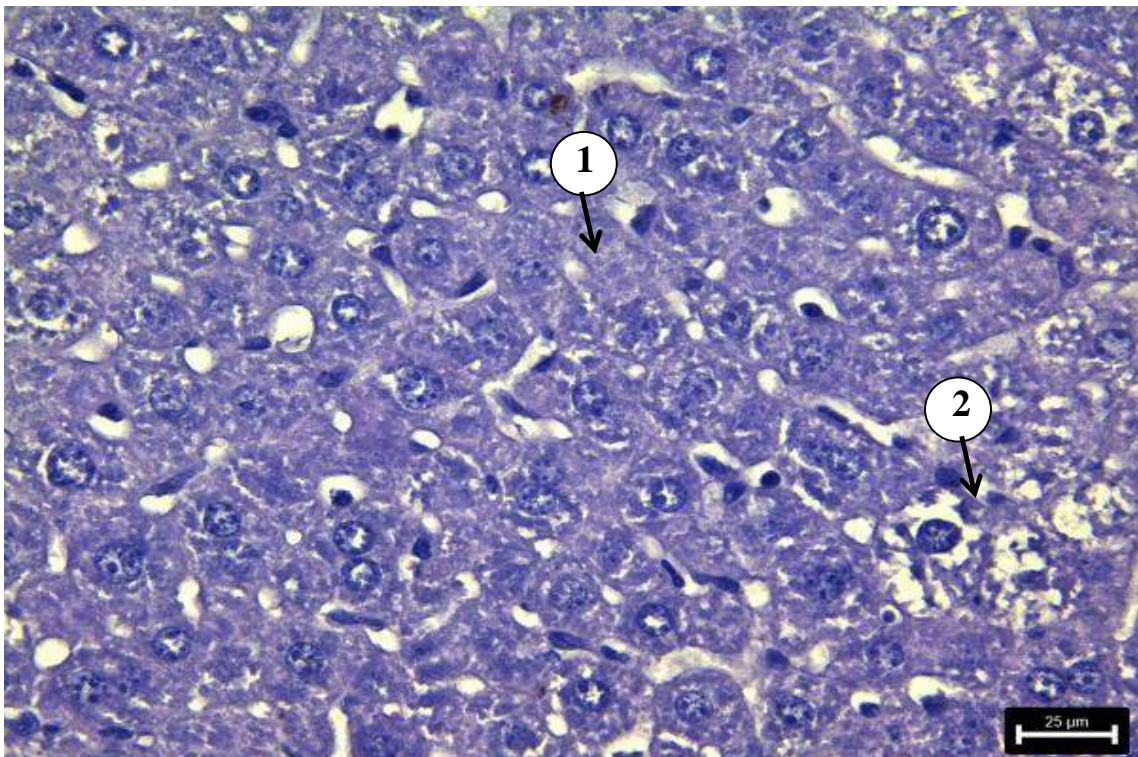


Рис. 4.15 Печінка миші за хронічного експериментального токсикозу клатрохелатом Феруму(IV) (1/10  $DL_{50}$ ) на 30 добу: 1 – зерниста дистрофія гепатоцитів; 2 – гідропічна дистрофія гепатоцитів. Гематоксилін Караці та еозин.



На 20 добу кількість клітин з гідропічною дистрофією дещо збільшувалась, а на 30 добу виявлялась невелика кількість гепатоцитів з повним лізисом цитоплазми (рис. 4.15).

Таким чином, за хронічної інтоксикації у печінці мишей, які одержували клатрофелат Феруму(IV) у дозі  $1/10 DL_{50}$ , мікроскопічні зміни були подібними до мікроскопічних змін у печінці мишей, яким застосовували досліджуваний препарат у дозі  $1/5 DL_{50}$ . Проте ступінь виразності цих змін була меншою, що відображало менший ступінь пошкодження органу.

Під час проведення гістологічних досліджень нирок мишей за хронічного отруєння клатрохелатом Феруму(IV) у різних дозах також були виявлені мікроскопічні зміни.

У нирках мишей, які одержували клатрохелат Феруму(IV) у дозі  $1/5 DL_{50}$ , на 10 добу реєструвались зерниста дистрофія клітин епітелію звивистих і прямих каналців, а в частині каналців – вогнища руйнування епітеліоцитів (рис. 4.16).

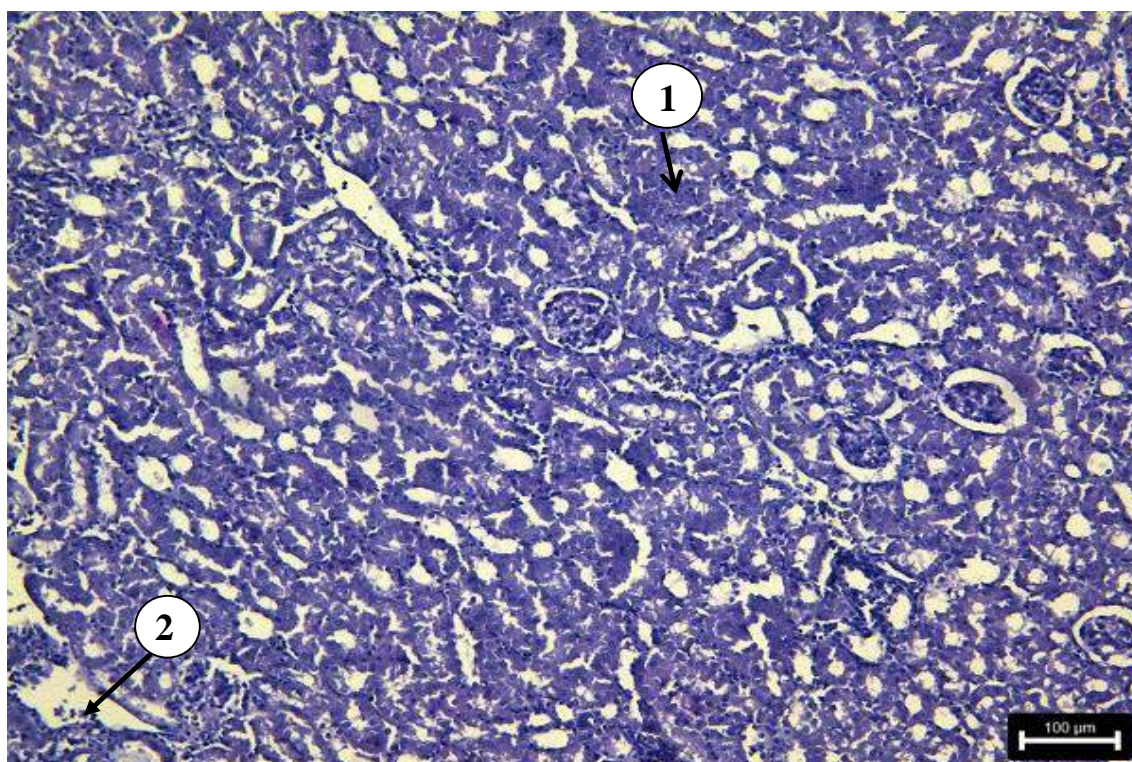


Рис. 4.16 Нирка миші за хронічного експериментального токсикозу клатрохелатом Феруму(IV) ( $1/5 DL_{50}$ ) на 10 добу: 1 – зерниста дистрофія епітелію звивистого каналця; 2 – руйнування епітелію звивистого каналця. Гематоксилін Караці та еозин.

На 20 добу виникав серозний екстракапілярний гломерулонефрит (рис. 4.17).

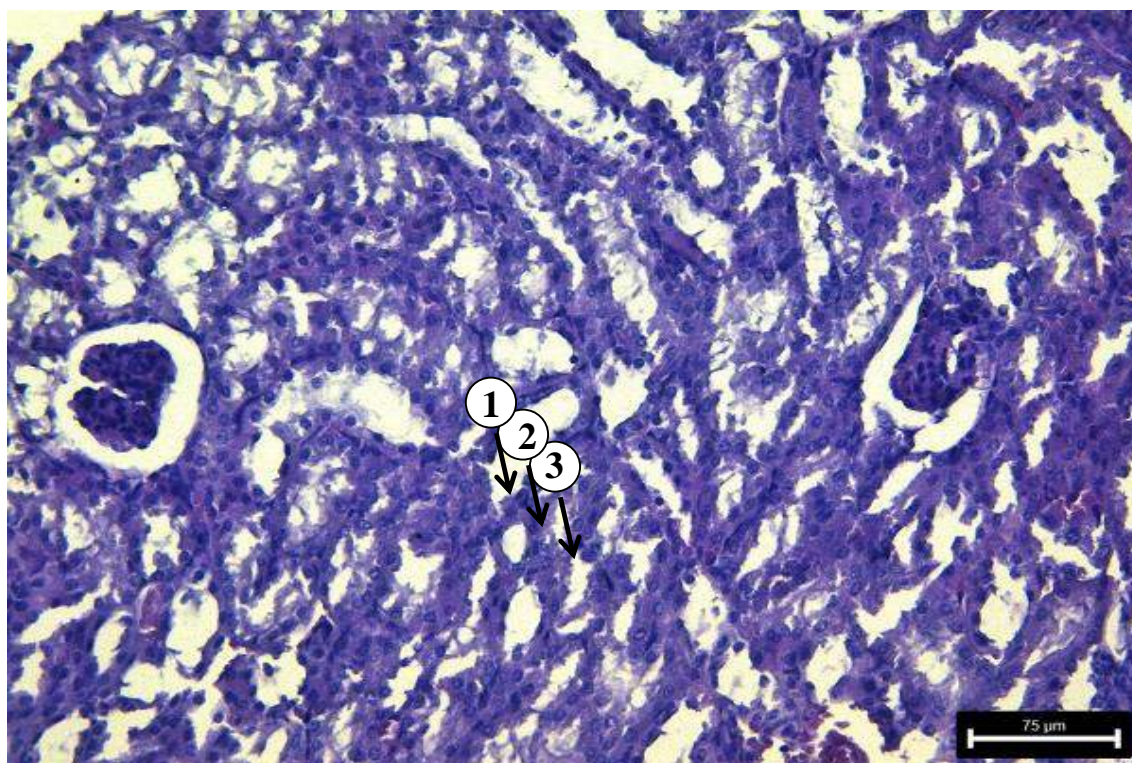


Рис. 4.17 Нирка миші за хронічного експериментального токсикозу клатрохелатом Феруму(IV) ( $1/5 DL_{50}$ ) на 20 добу: 1 – серозний екстракапілярний гломерулїт; 2 – зерниста дистрофія епітелію звивистого каналця; 3 – руйнування клітин епітелію звивистого каналця. Гематоксилін Караці та еозин.

У подальшому некроз клітин епітелію каналців нирки не розвивався (рис. 4.18). У нирках мишей, які одержували клатрохелат Феруму(IV) у дозі  $1/10 DL_{50}$ , з 10 по 30 добу встановлено лише зернисту дистрофію й руйнування клітин епітелію каналців (рис. 4.19, 4.20).

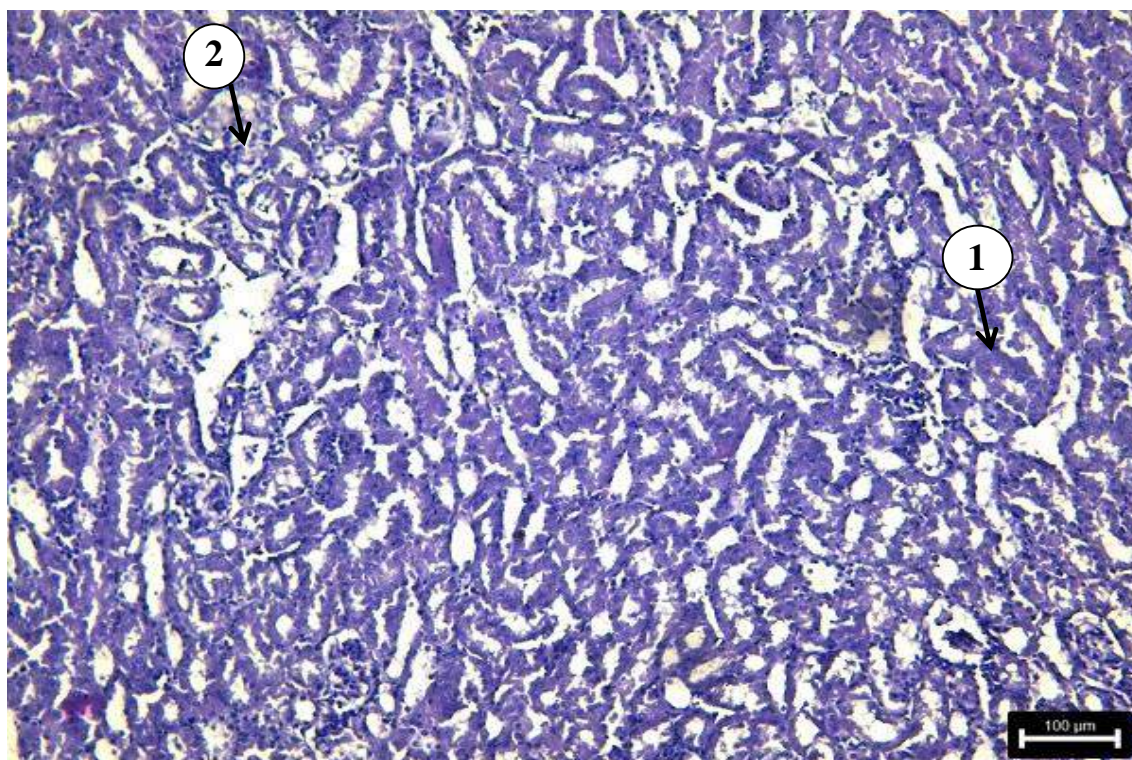


Рис. 4.18 Нирка миші за хронічного експериментального токсикозу клатрохелатом Феруму(IV) ( $1/5 DL_{50}$ ) на 30 добу: 1 – зерниста дистрофія епітелію звивистого каналця; 2 – руйнування клітин епітелію звивистого каналця. Гематоксилін Караці та еозин.

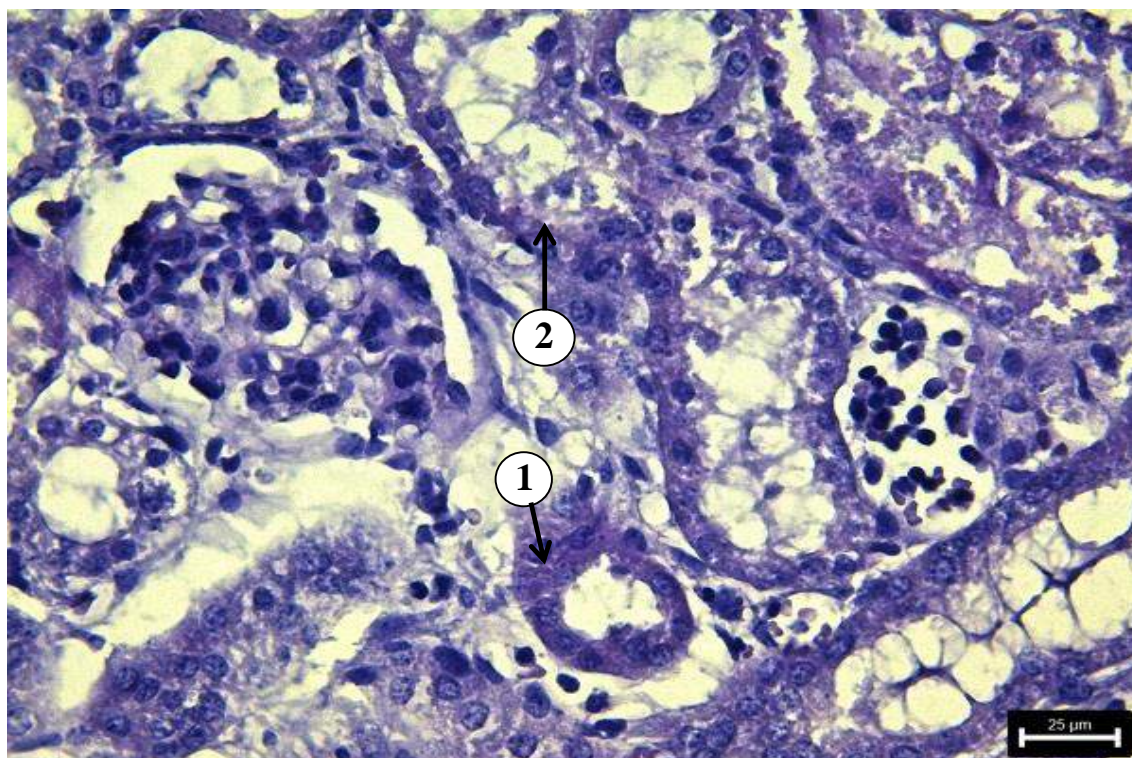


Рис. 4.19 Нирка миші за хронічного експериментального токсикозу клатрохелатом Феруму(IV) ( $1/10 DL_{50}$ ) на 10 добу: 1 – зерниста дистрофія епітелію звивистого каналця; 2 – руйнування клітин епітелію звивистого каналця. Гематоксилін Караці та еозин.

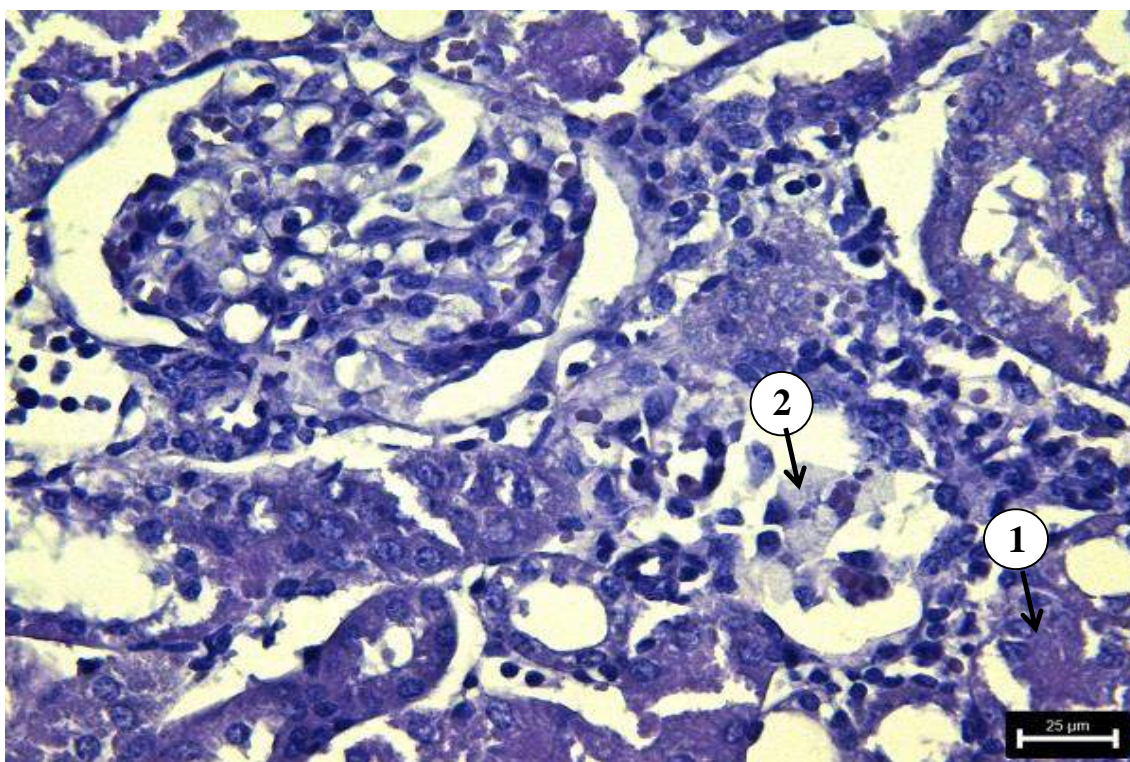


Рис. 4.20 Нирка миші за хронічного експериментального токсикозу клатрохелатом Феруму(IV) ( $1/10 DL_{50}$ ) на 30 добу: 1 – зерниста дистрофія епітелію звивистого каналця; 2 – руйнування клітин епітелію звивистого каналця. Гематоксилін Караці та еозин.

Таким чином, за хронічного отруєння у нирках мишей, які одержували клатрохелат Феруму(IV) у дозі  $1/10 DL_{50}$ , мікроскопічні зміни були подібними до мікроскопічних змін у нирках мишей, які одержували клатрохелату Феруму(IV) у дозі  $1/5 DL_{50}$ . Проте вираженість цих змін була меншою, що відображало менший ступінь пошкодження органу.

Гістологічними дослідженнями серця мишей за хронічного токсикозу, зумовленого клатрохелатом Феруму(IV) у різних дозах, нами також були виявлені мікроскопічні зміни, які залежали від дози та періоду досліджень

У міокарді мишей, які одержували клатрохелат Феруму(IV) у дозі  $1/5 DL_{50}$ , на 10 добу реєструвався набряк (рис. 4.21). На 20 добу реєструвалась зерниста дистрофія міокардіоцитів і руйнування частини дистрофічно змінених клітин (рис. 4.22), а на 30 добу – зернистий розпад саркоплазми м'язових волокон (рис. 4.23).

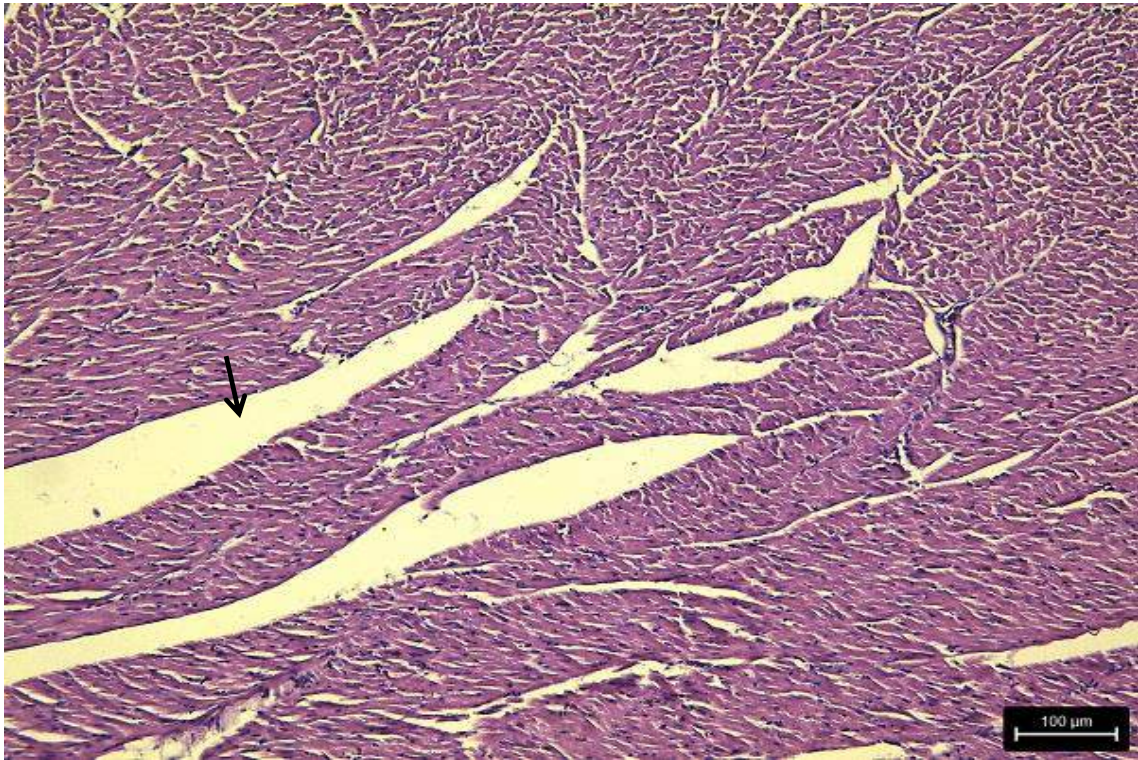


Рис. 4.21 Серце миші за хронічного експериментального токсикозу клатрохелатом Феруму(IV) (1/5 DL<sub>50</sub>) на 10 добу: набряк (показано стрілкою). Гематоксилін Караці та еозин.

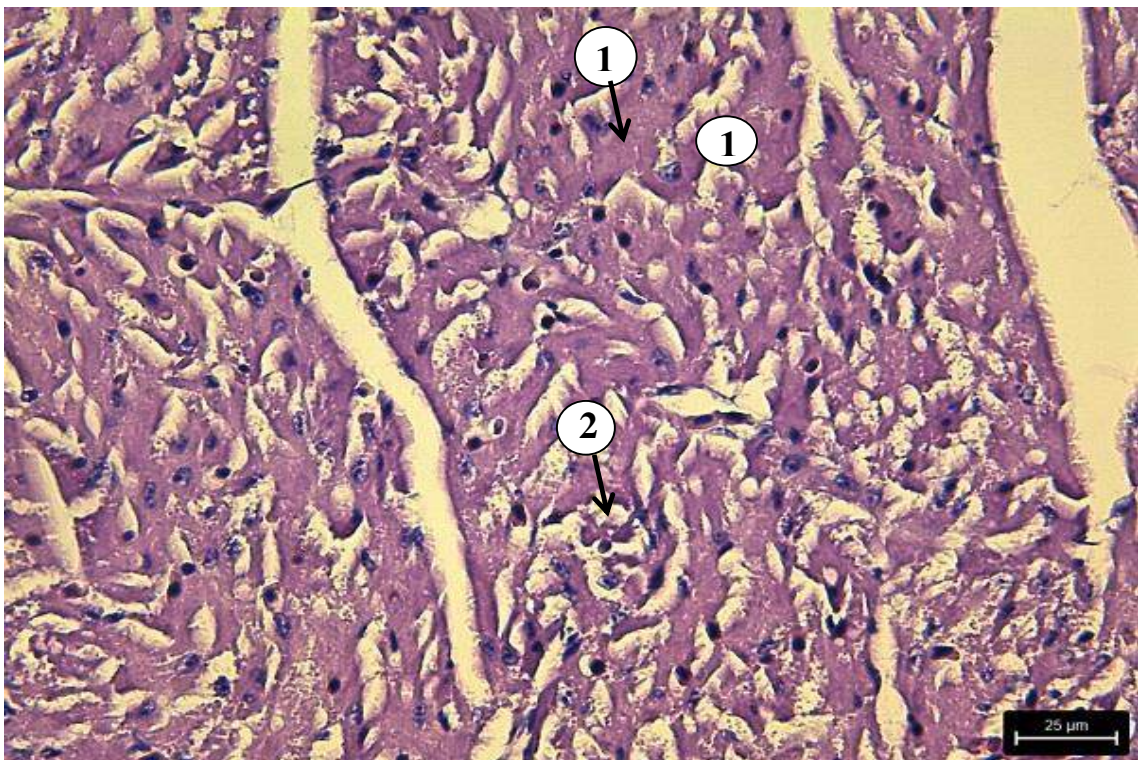


Рис. 4.22 Серце миші за хронічного експериментального токсикозу клатрохелатом Феруму(IV) (1/5 DL<sub>50</sub>) на 20 добу: 1 – зерниста дистрофія м'язових волокон; 2 – руйнування м'язових волокон. Гематоксилін Караці та еозин.

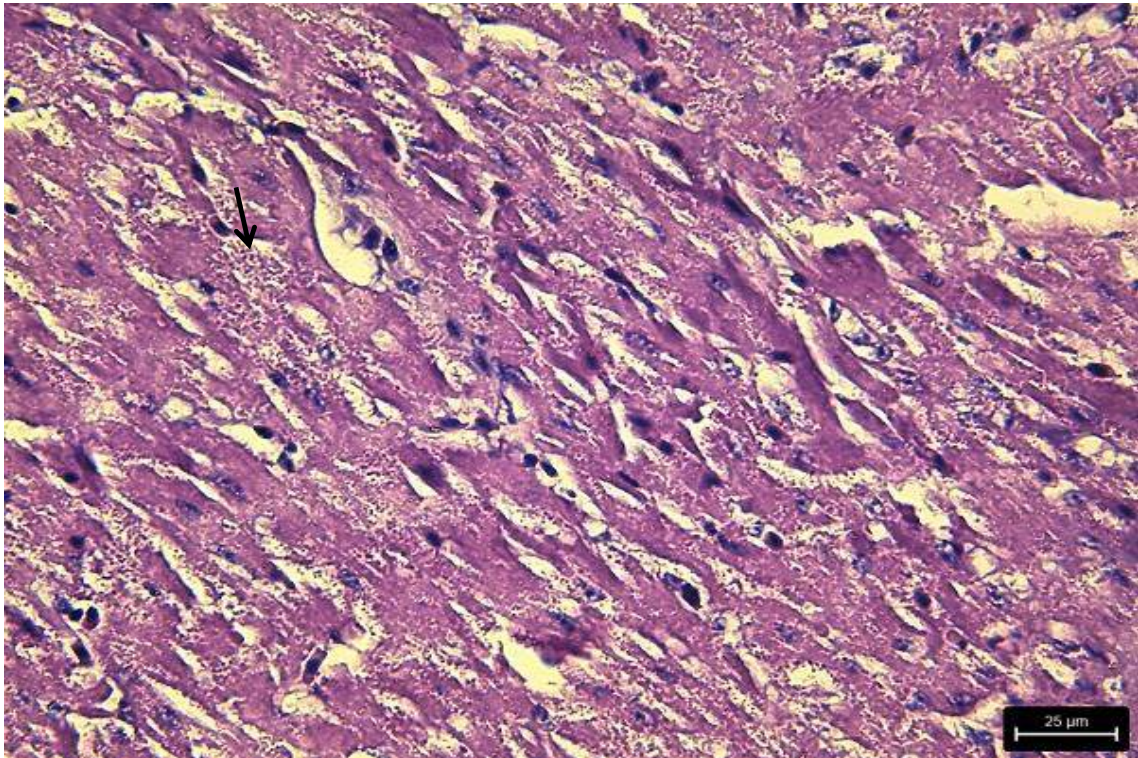


Рис. 4.23 Серце миші за хронічного експериментального токсикозу клатрохелатом Феруму(IV) ( $1/5 DL_{50}$ ) на 30 добу: зернистий розпад саркоплазми м'язових волокон (показано стрілкою). Гематоксилін Караці та еозин.

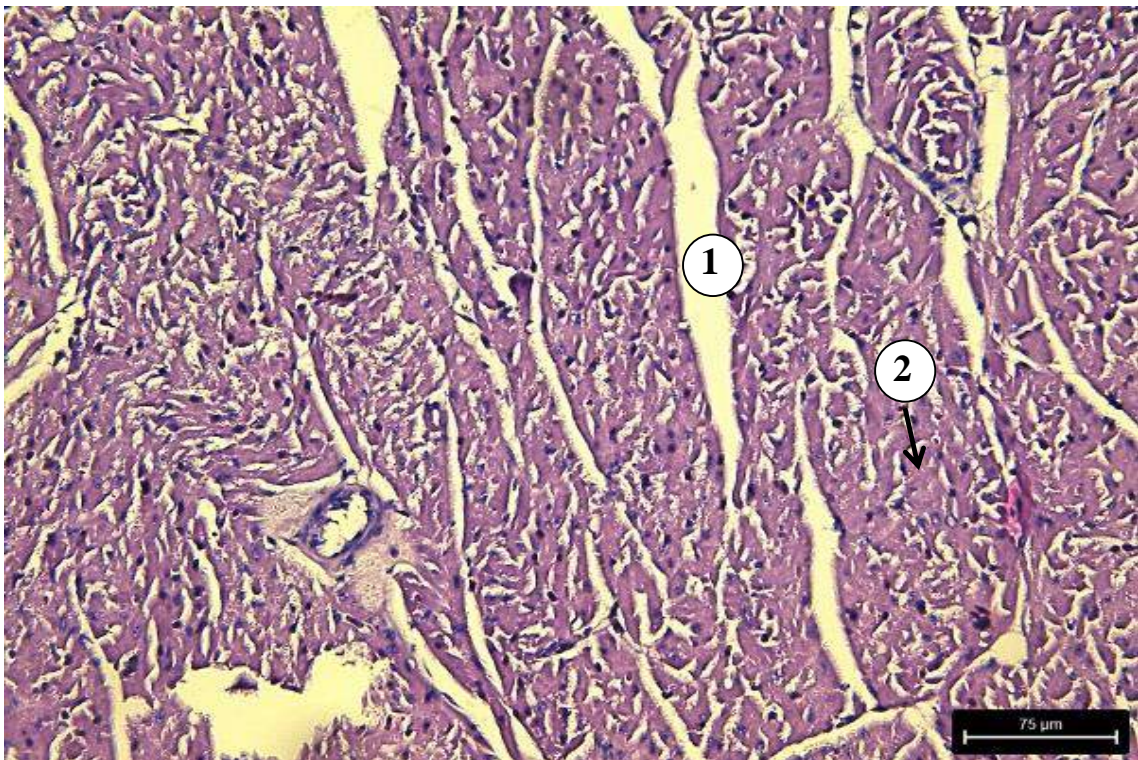


Рис. 4.24 Серце миші за хронічного експериментального токсикозу клатрохелатом Феруму(IV) ( $1/10 DL_{50}$ ) на 20 добу: 1 – набряк; 2 – зерниста дистрофія міокардіоцитів. Гематоксилін Караці та еозин.

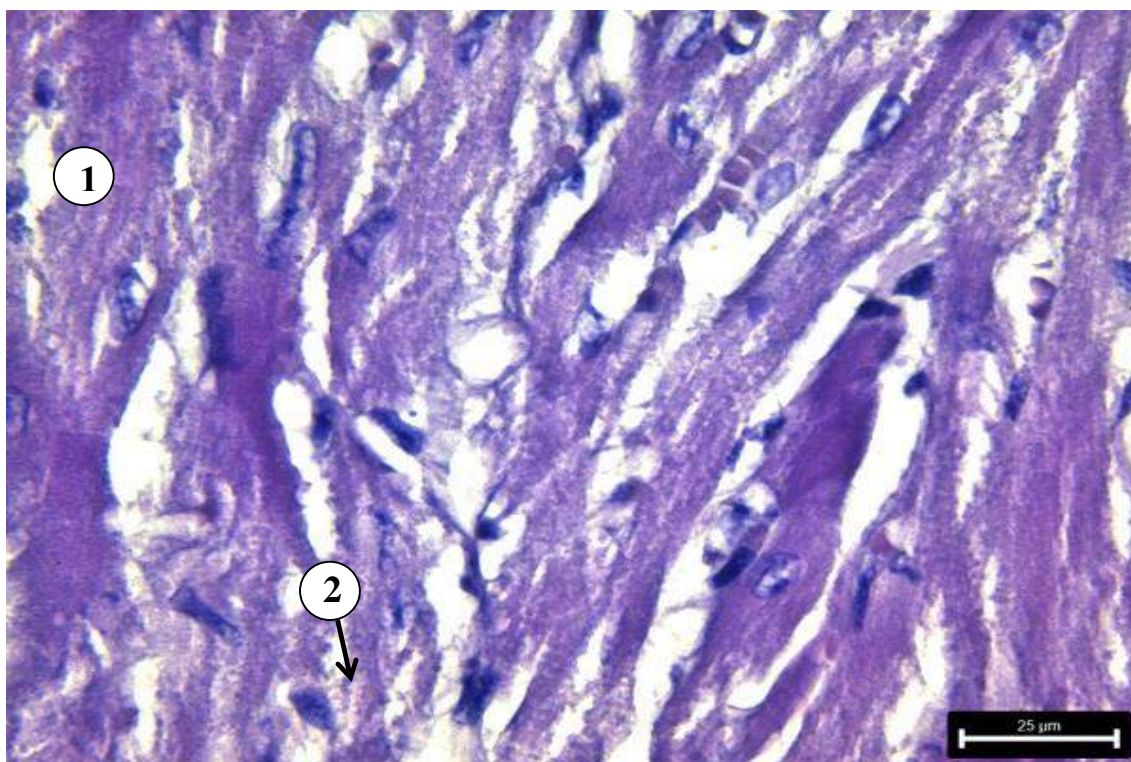


Рис. 4.25 Серце миші за хронічного експериментального токсикозу клатрохелатом Феруму(IV) ( $1/10 DL_{50}$ ) на 30 добу: 1 – зерниста дистрофія міокардіоцитів; 2 – руйнування міокардіоцитів. Гематоксилін Караці та еозин.

У міокарді мишей, які одержували клатрохелат Феруму(IV) у дозі  $1/10 DL_{50}$ , на 10 добу було виявлено набряк, на 20 добу – окрім того й зернисту дистрофію міокардіоцитів (рис. 4.24), а на 30 добу – ще й руйнування частини дистрофічно змінених клітин серцевого м'яза (рис. 4.25).

Мікроскопічних змін в епікарді й ендокарді за хронічної інтоксикації клатрохелатом Феруму(IV) не було встановлено.

Таким чином, за хронічної інтоксикації в міокарді мишей, які одержували клатрохелат Феруму(IV) у дозах  $1/5$  і  $1/10 DL_{50}$ , мікроскопічні зміни були подібними, проте ступінь виразності цих змін залежала від дози клатрохелату Феруму (IV), яку одержували миші.

#### 4.7 Хронічна токсичність клатрохелату Феруму(IV) для білих щурів

Проведеними експериментальними дослідженнями встановлено, що вживання щурам розчину клатрохелату Феруму(IV) у дозах 500 мг/кг м. т. та 1000 мг/кг м. т. не спричиняло видимих ознак інтоксикації та загибелі тварин.

На 10 і 20 доби спостереження піддослідні тварини зберігали апетит, поведінкові реакції були адекватними та відображали нормальний функціональний стан центральної нервової системи. На 30 добу відмічали дещо пригнічений стан у щурів дослідних груп. Волосся втрачало блиск, було скуйовдженим, фекалії були м'якої консистенції, маса тіла зменшувалася, порівняно з показниками тварин контрольної групи. Показники маси тіла щурів за вживання розчину клатрохелату Феруму(IV) наведено у таблиці 4.20.

Таблиця 4.20

#### Динаміка маси тіла щурів за тривалого застосування розчину клатрохелату Феруму(IV) ( $M \pm m$ , $n=5$ )

Група тварин	Маса тіла, г			
	На початок досліджу	На 10 добу	На 20 добу	На 30 добу
I Контрольна	289,6±2,5	293,2±3,26	302,2±4,63	328,8±6,37
II Дослідна	291,6±1,36	298,6±3,71	301,4±3,11	300,2±4,03*
III Дослідна	290,2±0,97	298,8±4,32	303,4±5,06	291,8±6,65*

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

Встановлено, що маса тіла щурів дослідних груп була дещо більшою на 10 добу, не відрізнялась від показника у тварин контрольної групи на 20 добу, тоді як на 30 добу вірогідно зменшувалася майже на 9 % у щурів, які отримували клатрохелат Феруму(IV) у дозі 500 мг/кг м. т., та на 11 % у щурів, які отримували клатрохелат Феруму(IV) у дозі 1000 мг/кг м. т.



Окрім зміни маси тіла важливими показниками, що відображають рівень метаболічних процесів в організмі тварин за їх інтоксикації, є зміни маси окремих органів. Коефіцієнти маси внутрішніх органів щурів за визначення хронічної токсичності клатрохелату Феруму(IV) наведено у таблиці 4.21.

Таблиця 4.21

**Відносні коефіцієнти маси внутрішніх органів щурів за тривалого застосування розчину клатрохелату Феруму(IV), % ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )**

Орган	Група тварин	Час проведення дослідю		
		10 доба	20 доба	30 доба
Печінка	I Контрольна	3,3±0,16	3,4±0,17	3,5±0,12
	II Дослідна	3,6±0,05	3,7±0,17	4,6±0,05*
	III Дослідна	3,8±0,06*	3,9±0,06	4,7±0,08*
Серце	I Контрольна	0,4±0,01	0,4±0,01	0,5±0,01
	II Дослідна	0,3±0,03	0,3±0,02*	0,4±0,02
	III Дослідна	0,3±0,02*	0,2±0,02*	0,3±0,02*
Нирки	I Контрольна	0,7±0,03	0,8±0,03	0,8±0,03
	II Дослідна	0,8±0,03	0,8±0,02	0,9±0,02
	III Дослідна	1,0±0,05*	1,1±0,06*	1,0±0,03*
Селезінка	I Контрольна	0,5±0,02	0,5±0,03	0,5±0,02
	II Дослідна	0,4±0,03	0,4±0,06	0,4±0,05
	III Дослідна	0,3±0,02*	0,3±0,06	0,3±0,03*

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

За аналізу коефіцієнтів маси внутрішніх органів щурів на 10 добу відмічали достовірне 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 є вираженішими, ніж за дози 500 мг/кг м. т.

На 20 добу встановлено лише вірогідне зменшення відносного коефіцієнту маси серця у щурів обох дослідних груп та збільшення відносного коефіцієнту нирок у тварин III дослідної групи.

Зміни відносних коефіцієнтів маси внутрішніх органів 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 щурів II дослідної групи і на 40 % ( $p \leq 0,05$ ) – у щурів III дослідної групи порівняно з показниками у тварин контрольної групи, що засвідчує про розвиток змін у будові цих органів.

На 10 добу уміст шлунка щурів обох дослідних груп був зеленого кольору. Слизова оболонка без видимих ознак запалення. На 20 добу слизова оболонка шлунка у щурів обох дослідних груп була темно-червоного кольору, а у щурів III групи з ознаками некрозу. На 30 добу слизова оболонка шлунка була нерівномірно забарвленою, її кардіальна частина з синювато-зеленуватим відтінком, пілорична частина – з синім відтінком. Кровоносні судини серозної оболонки розширені, переповнені кров'ю. У щурів III групи вищеописані ознаки були вираженішими, а слизова оболонка тонкою.

Аналіз морфологічних показників крові дозволяє оцінити функціональний стан кровотворної системи та загальний стан організму. Результати дослідження морфологічних показників крові наведено в таблиці 4.22

Таблиця 4.22

**Уміст гемоглобіну та морфологічні показники крові щурів  
за тривалого застосування розчину клатрохелату Феруму(IV) ( $M \pm m, n=5$ )**

Показник	Група тварин	Час проведення дослідю		
		10 доба	20 доба	30 доба
Гемоглобін, г/л	I Контрольна	123,8±1,62	128,6±2,27	131,8±1,13
	II Дослідна	118,4±0,81*	117,64±0,86*	127,8±0,74*
	III Дослідна	82,7±1,81*	68,28±1,2*	97,6±1,82*
Еритроцити, Т/л	I Контрольна	5,7±0,05	6,0 ± 0,19	6,4±0,21
	II Дослідна	5,2±0,12*	5,1±0,24*	6,9±0,32
	III Дослідна	6,8±0,06*	6,2±0,23	7,1±0,25
Гематокрит, %	I Контрольна	35,1±1,39	37,9±1,88	40,5±1,88
	II Дослідна	33,3±0,57	35,4±0,31*	38,4±0,94
	III Дослідна	40,5±0,57*	40,7±0,78	42,7±1,09
Лейкоцити, Г/л	I Контрольна	16,5±0,29	18,2 ± 0,66	18,0±0,66
	II Дослідна	17,6±0,56	11,5±0,59***	17,0±0,66
	III Дослідна	14,5±0,68*	8,4±0,43***	14,9±0,36*

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

Уміст гемоглобіну у крові щурів II та III дослідних груп був вірогідно меншим від показника тварин контрольної групи на 10 добу на 5 та 33 % відповідно; на 20 добу – на 9 та 47 %; на 30 добу – на 3 та 26 % відповідно.

Кількість еритроцитів у крові щурів II дослідної групи на 10 і 20 доби спостереження була дещо меншою від показника контролю, тоді як у тварин III дослідної групи незначно його перевищувала. На 30 добу спостерігали незначну тенденцію до збільшення кількості еритроцитів у крові щурів дослідних груп. Показник гематокриту у тварин контрольної та дослідних груп протягом 30 діб був у межах фізіологічних значень, однак мав тенденцію до збільшення у щурів III дослідної групи.

За впливу розчину клатрохелату Феруму(IV) кількість лейкоцитів у крові щурів дослідних груп була меншою, ніж у контролі впродовж усього періоду досліджень, що є свідченням пригнічення лейкоцитопоезу. Так, на 10 добу їх кількість у крові тварин III дослідної групи була меншою від показника у контролі на 12 % ( $p \leq 0,05$ ). На 20 добу їх кількість у крові тварин II дослідної групи становила 63%, у крові III дослідної групи – 46 % відносно показника у щурів контрольної групи ( $p \leq 0,001$ ). На 30 добу кількість лейкоцитів у крові щурів II дослідної групи не відрізнялась від показника у контролі, тоді як у тварин III дослідної групи була меншою на 17 % ( $p \leq 0,01$ ).

Серед біохімічних показників сироватки крові щурів найбільших змін зазнавали показники обміну білків та небілкових сполук Нітрогену, активність ензимів та уміст глюкози (табл. 4.23).

Таблиця 4.23

**Біохімічні показники сироватки крові щурів  
за тривалого застосування розчину клатрохелату Феруму(IV) ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )**

Показник	Група тварин	Час проведення дослідю		
		10 доба	20 доба	30 доба
Протеїн загальний, г/л	I Контрольна	65,4±1,62	67,0±0,98	66,6±0,61
	II Дослідна	60,6±0,43*	62,4±1,36*	66,0±0,89
	III Дослідна	66,7±0,83	64,1±0,82*	65,3±0,79
Альбуміни, %	I Контрольна	48,6±0,51	50,4±0,78	49,9±0,94
	II Дослідна	35,3±0,97*	32,9±1,23*	27,1±1,33*
	III Дослідна	33,2±1,39*	25,3±0,86*	23,1±1,37*
Глюкоза, ммоль/л	I Контрольна	6,9±0,34	7,0±0,29	7,4±0,16
	II Дослідна	16,2±0,36*	16,9±0,46*	10,3±0,38*
	III Дослідна	8,3±0,44*	6,7±0,21	6,5±0,39
АлАТ, ммоль / (год · л)	I Контрольна	0,5±0,03	0,5±0,03	0,4±0,03
	II Дослідна	0,3±0,03*	0,4±0,04	0,3±0,03*
	III Дослідна	0,1±0,01*	0,3±0,04*	0,2±0,02*

АсАТ, ммоль / (год · л)	I Контрольна	0,9±0,03	0,8±0,04	0,9±0,02
	II Дослідна	1,2±0,09*	0,9±0,07	0,8±0,03*
	III Дослідна	1,3±0,13*	0,5±0,03*	0,7±0,03*
ЛФ, ммоль / (год · л)	I Контрольна	22,0±0,71	23,2±1,88	26,4±1,48
	II Дослідна	26,6±2,22	29,0±1,41*	32,1±1,89*
	III Дослідна	21,7±1,28	24,5±1,30	13,8±2,29*
Креатинін, мкмоль/л	I Контрольна	65,2±1,38	67,0±0,49	69,5±0,33
	II Дослідна	89,4±1,16*	75,2±1,36*	69,9±1,21
	III Дослідна	151,2±1,07*	166,7±2,20*	146,0±1,76*
Сечова кислота, ммоль/л	I Контрольна	68,4±0,75	69,1±0,71	70,5±0,74
	II Дослідна	65,7±0,76*	85,3±0,46*	112,6±4,08*
	III Дослідна	64,8±0,26*	93,1±0,41*	125,7±3,14*
Кальцій загальний, ммоль/л	I Контрольна	3,0±0,15	2,7±0,20	2,4±0,23
	II Дослідна	3,2±0,33	2,8±0,12	2,3±0,22
	III Дослідна	2,6±0,19	2,1±0,13*	2,2±0,13
Фосфор неорганічний, ммоль/л	I Контрольна	2,3±0,16	2,6±0,16	2,2±0,15
	II Дослідна	3,0±0,11**	2,4±0,18	2,3±0,22
	III Дослідна	2,2±0,07	2,9±0,11	2,6±0,20
Ферум, ммоль/л	I Контрольна	0,036±0,0017	0,035±0,0019	0,034±0,0012
	II Дослідна	0,035±0,0017	0,036±0,0011	0,035±0,0016
	III Дослідна	0,038±0,0013	0,035±0,0013	0,035±0,0010

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

Уміст протеїну загального в сироватці крові залежить, в основному, від синтезу і розпаду його двох основних складових – альбуміну та глобулінів. Роль білків крові різноманітна: зв'язують воду, зберігаючи стабільний об'єм крові; беруть участь у процесах згортання крові; підтримують кислотно-лужний баланс крові; з'єднуючись із окремими речовинами (холестерин, білірубін тощо) та лікарськими засобами, доставляють їх до тканин; підтримують нормальний рівень деяких макро- і мікроелементів (Кальцій, Магній, Ферум, Купрум) у крові;

мають важливе значення в імунних процесах; є джерелом амінокислот; входять до складу біологічно активних речовин (гормонів, ензимів тощо).

Як видно із даних наведених у таблиці 3.23, уміст протеїну загального вірогідно зменшувався у сироватці крові щурів II дослідної групи (доза клатрохелату Феруму(IV) 500 мг/кг м. т.) уже через 10 діб, а через 20 діб – гіпопротеїнемія була встановлена у щурів обох дослідних груп ( $p \leq 0,05$ ). На 30 добу уміст протеїну загального у сироватці крові тварин контрольної та дослідних груп був на однаковому рівні.

Під впливом клатрохелату Феруму(IV) у тварин дослідних груп розвивалась стійка гіпоальбумінемія, ступінь вираженості якої залежала від дози досліджуваної речовини. Так, у сироватці крові щурів II дослідної групи (доза клатрохелату Феруму(IV) 500 мг/кг м. т.) уміст альбумінів на 10 добу був меншим майже в 1,4 рази ( $p \leq 0,05$ ); на 20 добу – в 1,5 рази ( $p \leq 0,05$ ); на 30 добу – 1,8 рази ( $p \leq 0,05$ ) від показників у тварин контрольної групи. Уміст альбумінів у сироватці крові щурів III дослідної групи (доза клатрохелату Феруму(IV) 1000 мг/кг м. т.) був меншим від показника контролю у 1,5, 1,9 та 2,2 рази ( $p \leq 0,05$ ) відповідно.

Тривале надходження клатрохелату Феруму(IV) в організм спричинило стійке підвищення рівня глюкози у сироватці крові щурів II дослідної групи. Так, на 10 добу її рівень перевищував показник контролю у 2,3 раза, на 20 добу – у 2,4 рази, на 30 добу – в 1,4 рази ( $p \leq 0,05$ ). У сироватці крові щурів III дослідної групи рівень глюкози був вищим від показника контролю лише на 10 добу ( $p \leq 0,05$ ).

Ензимам належить вирішальна роль у забезпеченні нормального обміну речовин, що має визначальне значення для підтримання гомеостазу.

Згідно результатів наших досліджень активність АлАТ у сироватці крові щурів дослідних груп знижувалась, що, на нашу думку, зумовлено гіпопротеїнемією. Так, у щурів II дослідної групи активність АлАТ на 10 добу була меншою від показника контролю на 40 %, на 20 добу – на 20 %, на 30 добу – на 15 % ( $p \leq 0,05$ ). У щурів III дослідної групи активність АлАТ у

сироватці крові була меншою, ніж у контролі на 80, 40 та 50 % відповідно за вірогідної різниці.

Активність АсАТ у сироватці крові тварин II та III дослідних груп вірогідно зростала на 10 добу, тоді як у послідуючі періоди знижувалася і становила на 30 добу 88 та 77 % від показника у щурів контрольної групи ( $p \leq 0,05$ ).

Активність ЛФ у сироватці крові щурів дослідних груп не зазнавала суттєвих змін через 10 діб після застосування клатрохелату Феруму(IV). Через 20 діб її активність у сироватці крові тварин II дослідної групи була більшою, ніж у контролі на 25 % ( $p \leq 0,05$ ), а через 30 діб – на 21 % ( $p \leq 0,05$ ). У тварин III дослідної групи активність ЛФ на 10 та 20 доби була такою, як і в контролі, а через 30 діб становила лише 52 % від показника щурів контрольної групи ( $p \leq 0,05$ ).

Суттєвих змін під впливом клатрохелату Феруму(IV) зазнавали показники креатиніну та сечової кислоти. Так, на 10 добу після застосування досліджуваного препарату вміст креатиніну у сироватці крові щурів II дослідної групи був більшим від показника у тварин контрольної групи майже в 1,4 рази ( $p \leq 0,05$ ); через 20 діб – в 1,1 рази ( $p \leq 0,05$ ), через 30 діб – не відрізнявся від показника контролю. У щурів III дослідної групи (доза клатрохелату Феруму(IV) 1000 мг/кг м. т.) вміст креатиніну у сироватці крові був більшим від показників контролю відповідно у 2,3, 2,5 та 2,1 рази ( $p \leq 0,05$ ).

Рівень сечової кислоти у сироватці крові щурів обох дослідних груп на 10 добу був вірогідно меншим, ніж у контролі, а через 20 діб зростав та перевищував показник контролю на 21 % ( $p \leq 0,05$ ) у щурів II дослідної групи та на 34 % ( $p \leq 0,05$ ) у щурів III дослідної групи. На 30 добу вміст сечової кислоти у сироватці крові тварин II дослідної групи був більшим, ніж у контролі на 60 % ( $p \leq 0,05$ ), у тварин III дослідної групи – на 78 % ( $p \leq 0,05$ ).

Вважаємо, що основними причинами зростання вмісту небілкових сполук Нітрогену (креатинін, сечова кислота) у сироватці крові щурів дослідних груп є порушення всмоктування амінокислот у кишечнику, посилення їх розкладу та

утворення аміаку, який знешкоджується шляхом утворення сечовини та сечової кислоти. Цілком можливим є порушення функції нирок, зумовлене тривалим надходженням клатрохелату Феруму(IV), зменшенням фільтраційної здатності ниркових клубочків, що призводить до затримання виділення сечової кислоти та креатиніну.

Уміст Кальцію загального, Фосфору неорганічного та Феруму у сироватці крові щурів дослідних груп був на рівні показників у тварин контрольної групи.

#### 4.8 Хронічна токсичність клатрохелату Феруму(IV) для перепелів

У дослідженнях хронічної токсичності на перепелах встановлено, що вживання перепелам розчину клатрохелату Феруму(IV) у дозах 76,43 мг/кг м. т. та 152,86 мг/кг м. т. не спричиняло видимих ознак інтоксикації та загибелі птиці.

На 10 і 20 доби спостереження у піддослідних перепелів апетит був збережений, поведінкові реакції були адекватними та відображали нормальний функціональний стан центральної нервової системи. На 30 добу відмічали кореляційну залежність пригнічення перепелів дослідних груп та дозою клатрохелату Феруму(IV). Пір'яний покрив перепелів втрачав блиск, був скуйовдженим, послід м'якої консистенції, маса тіла зменшувалася порівняно з показниками у птиці контрольної групи (табл. 4.24).

Таблиця 4.24

#### Динаміка маси тіла перепелів за тривалого застосування розчину клатрохелату Феруму(IV) ( $M \pm m$ , $n=5$ )

Група перепелів	Маса тіла, г			
	На початок досліджу	На 10 добу	На 20 добу	На 30 добу
I Контрольна	167,4±2,62	241,0±3,82	321,8±3,2	387,8±1,69
II Дослідна	164,4±1,91	242,2±2,29	322,7±2,91	375,4±2,41**
III Дослідна	165,8±1,70	243,0±1,78	324,7±0,84	370,4±3,65**

Примітка:\*\* –  $p \leq 0,01$  по відношенню до показників у птиці контрольної групи.



Встановлено, що маса тіла перепелів дослідних груп була незначно більшою на 10 добу, не відрізнялася від показника у перепелів контрольної групи на 20 добу, тоді як на 30 добу достовірно зменшувалася на 3 % у перепелів, які отримували клатрохелат Феруму(IV) у дозі 76,43 мг/кг м. т., та на 5 % у перепелів, які отримували клатрохелат Феруму(IV) у дозі 152,86 мг/кг м. т.

Для оцінки ступеня інтоксикації організму ксенобіотиками важливе значення також має визначення відносних коефіцієнтів маси внутрішніх органів (табл. 4.25).

Таблиця 4.25

**Відносні коефіцієнти маси внутрішніх органів перепелів  
за тривалого застосування розчину клатрохелату Феруму(IV) ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )**

Орган	Група перепелів	Час проведення досліджу		
		10 доба	20 доба	30 доба
Печінка	I Контрольна	7,8±0,22	8,1±0,39	8,4±0,35
	II Дослідна	4,9±0,36*	3,1±0,32*	3,0±0,37*
	III Дослідна	4,1±0,12*	2,9±0,14*	2,6±0,24*
Серце	I Контрольна	0,2±0,02	0,2±0,01	0,2±0,01
	II Дослідна	0,1±0,02	0,2±0,01	0,2±0,02
	III Дослідна	0,1±0,02	0,2±0,02	0,1±0,02
Нирки	I Контрольна	6,0±0,26	6,4±0,22	6,8±0,15
	II Дослідна	6,4±0,42	6,6±0,33	7,4±0,14*
	III Дослідна	6,6±0,45	6,8±0,15	7,6±0,15*
Селезінка	I Контрольна	0,5±0,02	0,6±0,01	0,7±0,01
	II Дослідна	0,5±0,03	0,5±0,03**	0,6±0,01*
	III Дослідна	0,4±0,02*	0,5±0,03**	0,6±0,02*

Примітка: \* –  $p \leq 0,05$ ; по відношенню до показників у птиці контрольної групи.

Дослідженнями встановлено дозозалежне вірогідне збільшення відносних коефіцієнтів маси нирок перепелів на 30 добу та зменшення відносних коефіцієнтів маси печінки і селезінки птиці дослідних груп на 10, 20 та 30 доби.

Зокрема, відносний коефіцієнт маси нирок перепелів дослідних груп на 30 добу був більшим від показника у птиці контрольної групи на 9 % ( $p \leq 0,05$ ) (II дослідна група) і на 12 % (III дослідна група), тоді як відносний коефіцієнт маси печінки був у 2,8 рази ( $p \leq 0,05$ ) (II дослідна група) та у 3,2 рази ( $p \leq 0,05$ ) (III дослідна група) меншим порівняно з контролем.

Відносний коефіцієнт селезінки перепелів обох дослідних груп на 20 та 30 доби був меншим від показника у птиці контрольної групи на 17 ( $p \leq 0,05$ ) та 15 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно. Відносний коефіцієнт маси серця на 10 добу у птиці обох дослідних груп та на 30 добу у перепелів III дослідної групи був на 50 % ( $p \leq 0,05$ ) меншим, ніж у контролі.

Найбільш інформативною за проведення доклінічних досліджень є система крові, що відображає зміни гомеостазу організму внаслідок токсичного впливу досліджуваних речовин (табл. 4.26).

Таблиця 4.26

**Уміст гемоглобіну та морфологічні показники крові перепелів за тривалого застосування розчину клатрохелату Феруму(IV) ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )**

Показник	Група перепелів	Час проведення дослідіу		
		10 доба	20 доба	30 доба
Гемоглобін, г/л	I Контрольна	121,7 $\pm$ 3,48	130,3 $\pm$ 2,19	123,3 $\pm$ 3,66
	II Дослідна	99,0 $\pm$ 3,60*	112,9 $\pm$ 5,64*	121,0 $\pm$ 3,63
	III Дослідна	80,2 $\pm$ 4,21*	93,5 $\pm$ 3,68*	107,8 $\pm$ 1,25*
Еритроцити, Т/л	I Контрольна	3,0 $\pm$ 0,16	3,6 $\pm$ 0,08	4,0 $\pm$ 0,04
	II Дослідна	2,4 $\pm$ 0,14*	3,0 $\pm$ 0,05*	3,9 $\pm$ 0,06
	III Дослідна	3,2 $\pm$ 0,17	3,1 $\pm$ 0,04*	3,6 $\pm$ 0,09*
Гематокрит, %	I Контрольна	47,8 $\pm$ 1,11	51,2 $\pm$ 0,89	49,3 $\pm$ 0,49
	II Дослідна	45,6 $\pm$ 0,54	44,8 $\pm$ 0,44*	47,2 $\pm$ 0,51*
	III Дослідна	43,1 $\pm$ 1,88	42,4 $\pm$ 0,44*	46,1 $\pm$ 0,73*

Лейкоцити, Г/л	I Контрольна	57,3±0,41	66,1±1,08	61,2±0,23
	II Дослідна	54,1±2,22	60,5±2,29	61,6±0,31
	III Дослідна	46,2±2,79*	56,4±1,38*	62,8±1,05
Тромбоцити, Г/л	I Контрольна	34,3±2,19	44,4±1,45	47,7±0,66
	II Дослідна	29,9±0,78	33,7±0,61*	40,0±0,74*
	III Дослідна	24,8±2,19	29,9±0,94*	36,8±0,95*

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$ ; по відношенню до показників у птиці контрольної групи.

Уміст гемоглобіну у крові перепелів II та III дослідних груп був вірогідно меншим від показника птиці контрольної групи через 10 діб на 19 ( $p \leq 0,01$ ) та 34 % ( $p \leq 0,001$ ) відповідно; через 20 діб – на 13 ( $p \leq 0,05$ ) та 28 % ( $p \leq 0,001$ ); через 30 діб – на 2 та 13 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно. Кількість еритроцитів у крові перепелів контрольної та дослідних груп протягом 30 діб була у межах фізіологічних значень, але дещо меншою у птиці дослідних груп.

За впливу розчину клатрохелату Феруму(IV) показник гематокриту у крові птиці II та III дослідних груп упродовж усього періоду досліджень був вірогідно меншим, ніж у контролі: через 10 діб на 5 та 10 % відповідно; через 20 діб – на 13 та 17 % ( $p \leq 0,001$ ); через 30 діб – на 4 ( $p \leq 0,05$ ) та 6 % ( $p \leq 0,01$ ) відповідно.

Встановлено зменшення кількості лейкоцитів у крові перепелів дослідних III дослідної групи через 10 та 20 діб на 19 ( $p \leq 0,05$ ) та 15 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно. На 30 добу кількість лейкоцитів у крові перепелів дослідних груп була на рівні показника у птиці контрольної групи.

Кількість тромбоцитів у крові перепелів як контрольної, так і дослідних груп збільшувалася впродовж 30 діб спостереження, однак у крові птиці дослідних груп їх кількість була меншою від показника контролю. Так, на 30 добу кількість тромбоцитів у крові перепелів II дослідної групи становила 84 % ( $p \leq 0,05$ ) та у крові перепелів III дослідної групи – 77 % ( $p \leq 0,05$ ) від показника у птиці контрольної групи.

Серед біохімічних показників сироватки крові перепелів найбільших змін зазнавали показники вмісту креатиніну, сечової кислоти, активності лужної фосфатази, умісту глюкози та макроелементів (табл. 4.27).

Таблиця 4.27

**Біохімічні показники сироватки крові перепелів  
за тривалого застосування розчину клатрохелату Феруму(IV) ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )**

Показник	Група перепелів	Час проведення досліджу		
		10 доба	20 доба	30 доба
Протеїн загальний, г/л	I Контрольна	26,6±0,70	25,8±0,19	26,3±0,34
	II Дослідна	25,6±0,46	25,9±0,63	27,0±0,28
	III Дослідна	25,0±0,79	25,1±0,38	25,2±0,18*
Альбуміни, %	I Контрольна	14,8±0,71	14,2±0,53	15,1±0,78
	II Дослідна	15,3±1,46	15,6±0,96	15,4±1,12
	III Дослідна	14,1±1,86	15,2±1,04	14,9±0,14
Глюкоза, ммоль/л	I Контрольна	15,2±0,70	19,7±0,46	17,3±0,33
	II Дослідна	13,4±0,74	18,5±0,56	16,8±0,17
	III Дослідна	11,9±0,36*	16,5±0,32*	17,8±0,19
АлАТ, ммоль / (год · л)	I Контрольна	0,3±0,01	0,2±0,01	0,2±0,01
	II Дослідна	0,2±0,01	0,3±0,02*	0,3±0,01*
	III Дослідна	0,3±0,2	0,3±0,02	0,3±0,01*
АсАТ, ммоль / (год · л)	I Контрольна	2,5±0,13	3,3±0,19	3,4±0,18
	II Дослідна	2,3±0,17	3,0±0,20	3,3±0,14
	III Дослідна	2,1±0,11*	2,7±0,17*	3,0±0,17
ЛФ, ммоль / (год · л)	I Контрольна	341,3±14,4	338,4±5,28	319,7±17,08
	II Дослідна	391,2±16,5*	436,8±18,4*	463,7±17,2*
	III Дослідна	414,5±12,8*	441,3±10,17*	467,1±18,7*
Креатинін, мкмоль/л	I Контрольна	61,8±1,73	64,7±1,10	59,9±0,82
	II Дослідна	66,4±3,06	64,9±1,05	60,5±0,70
	III Дослідна	78,2±1,43*	71,6±1,26*	64,3±1,24*

Сечова кислота, моль/л	I Контрольна	253,2±5,39	269,1±4,02	277,9±3,85
	II Дослідна	239,9±6,81	349,2±3,04*	336,0±6,92*
	III Дослідна	219,0±3,97*	362,2±3,84*	354,6±7,68*
Кальцій загальний, ммоль/л	I Контрольна	1,6±0,09	1,8±0,05	2,1±0,07
	II Дослідна	2,3±0,24*	3,2±0,17*	2,6±0,18*
	III Дослідна	2,5±0,09*	3,4±0,21*	2,7±0,28
Фосфор неорганічний, ммоль/л	I Контрольна	1,3±0,06	1,0±0,05	1,2±0,02
	II Дослідна	2,2±0,12*	2,7±0,39*	1,2±0,11
	III Дослідна	2,4±0,22*	2,8±0,15*	1,4±0,18

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$ ; по відношенню до показників у птиці контрольної групи.

Як видно із даних наведених у таблиці 4.27, уміст протеїну загального та альбумінів у сироватці крові перепелів дослідних груп впродовж 30 діб були на рівні показників у птиці контрольної групи.

Застосування клатрохелату Феруму(IV) спричинило зниження рівня глюкози у сироватці крові перепелів III дослідної групи впродовж 20 діб. Так, на 10 добу даний показник був меншим від показника контролю на 22 % ( $p \leq 0,05$ ), а на 20 добу – на 16 % ( $p \leq 0,05$ ).

Активність АЛАТ та АсАТ у сироватці крові перепелів дослідних груп впродовж 30 діб достовірно не відрізнялася від показників їх активності у сироватці крові перепелів контрольної групи.

Активність ЛФ у сироватці крові перепелів дослідних груп була вірогідно вищою порівняно з показниками контролю впродовж усього періоду досліджень. Зокрема, її активність на 10 добу перевищувала показник контролю у сироватці крові перепелів II дослідної групи на 15 % ( $p \leq 0,05$ ), III дослідної групи – на 21 % ( $p \leq 0,05$ ); через 20 діб – на 29 ( $p \leq 0,05$ ) та 30 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно, а через 30 діб на 45 ( $p \leq 0,05$ ) та 46 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно.

Суттєвих змін під впливом клатрохелату Феруму(IV) зазнавали показники креатиніну та сечової кислоти. Відомо, що уміст креатиніну в

сироватці крові залежить від двох процесів: його утворення і виведення. На утворення креатиніну впливає стан м'язової тканини. Креатинін повністю (на відміну від сечовини) виводиться нирками, тому його визначення широко використовується за діагностики хвороб нирок. Сечова кислота є кінцевим продуктом обміну пуринових основ, які входять до складу нуклеопротейдів. Вона виводиться з організму нирками, проте її невелика кількість постійно міститься у тканинах мозку, печінки, у крові тощо.

У наших дослідженнях на 10 добу після застосування досліджуваного препарату вміст креатиніну у сироватці крові перепелів II дослідної групи був більшим від показника у птиці контрольної групи майже на 7 %, а у сироватці крові перепелів III дослідної групи – на 27 % ( $p \leq 0,05$ ). Упродовж наступних періодів досліджень уміст креатиніну у сироватці крові перепелів II дослідної групи майже не відрізнявся від показника контролю, тоді як у перепелів III дослідної групи (доза клатрохелату Феруму(IV) 152,86 мг/кг м. т.) був достовірно більшим від показника контролю через 20 діб на 11 % ( $p \leq 0,05$ ), через 30 діб – на 7 % ( $p \leq 0,05$ ).

Рівень сечової кислоти у сироватці крові перепелів обох дослідних груп на 10 добу був дещо меншим, ніж у контролі, а через 20 діб зростав та перевищував показник контролю на 30 % ( $p \leq 0,05$ ) у перепелів II дослідної групи та на 35 % ( $p \leq 0,05$ ) у перепелів III дослідної групи. На 30 добу вміст сечової кислоти у сироватці крові птиці II дослідної групи був більшим, ніж у контролі на 21 % ( $p \leq 0,05$ ), у птиці III дослідної групи – на 28 % ( $p \leq 0,05$ ).

Отже, як і в попередніх дослідах, проведених на білих мишах та щурах, тривале надходження в організм перепелів розчину клатрохелату Феруму(IV) призводило до зростання умісту в їх сироватці крові креатиніну та сечової кислоти, що є наслідком порушення всмоктування амінокислот у кишечнику, посиленого їх розкладу та утворення аміаку, який знешкоджується шляхом утворення сечовини та сечової кислоти. Припускаємо, що в організмі перепелів порушення функції нирок, зумовлене тривалим надходженням клатрохелату Феруму(IV), зменшенням фільтраційної здатності ниркових клубочків,

спричиняє затримання виділення сечової кислоти та креатиніну, а також розлади обміну пуринів.

Встановлено порушення обміну Кальцію загального та Фосфору неорганічного, що проявлялося гіперкальціємією та гіперфосфатемією. Так, уміст Кальцію загального, який бере участь у багатьох метаболічних процесах та підтримує функціональний стан органів та систем організму, засвідчив, що ступінь вираженості гіперкальціємії залежав від дози клатрохелату Феруму(IV). Так, у сироватці крові перепелів II дослідної групи (доза клатрохелату Феруму(IV) 76,43 мг/кг м. т.) уміст Кальцію загального на 10 добу був більшим майже в 1,4 рази ( $p \leq 0,05$ ); на 20 добу – в 1,7 рази ( $p \leq 0,05$ ); на 30 добу – 1,2 рази ( $p \leq 0,05$ ) від показників у птиці контрольної групи. Уміст Кальцію загального у сироватці крові перепелів III дослідної групи (доза клатрохелату Феруму(IV) 152,86 мг/кг м. т.) був більшим від показника контролю у 1,6 ( $p \leq 0,05$ ), 1,9 ( $p \leq 0,05$ ) та 1,3 рази відповідно.

Одночасно спостерігали зростання вмісту Фосфору неорганічного: у сироватці крові перепелів II дослідної групи його уміст на 10 добу був більшим в 1,7 рази ( $p \leq 0,05$ ); у сироватці крові перепелів III дослідної групи в 1,8 ( $p \leq 0,05$ ) рази від показника контролю. На 20 добу в сироватці крові птиці обох дослідних груп уміст Фосфору неорганічного достовірно зростав майже у 3 рази відносно показника контролю, а на 30 добу знижувався до фізіологічних значень.

Проведеними гістологічними дослідженнями печінки перепелів контрольної групи в усі періоди досліджень було встановлено, що цей орган має типову для птиці мікроскопічну будову. У печінці чітко візуалізувались порталні тракти, в яких проходили артерії, вени та жовчні протоки печінкових триад. Поділ на часточки був недосить виразним. У центрі кожної печінкової часточки локалізувалась центральна вена. Усі гепатоцити мали типову мікроскопічну будову – вони являли собою досить великі полігональні клітини з центральним розташованим великим округлим ядром. Будь-які патологічні зміни в печінці перепелів контрольної групи були відсутні (рис. 4.26).

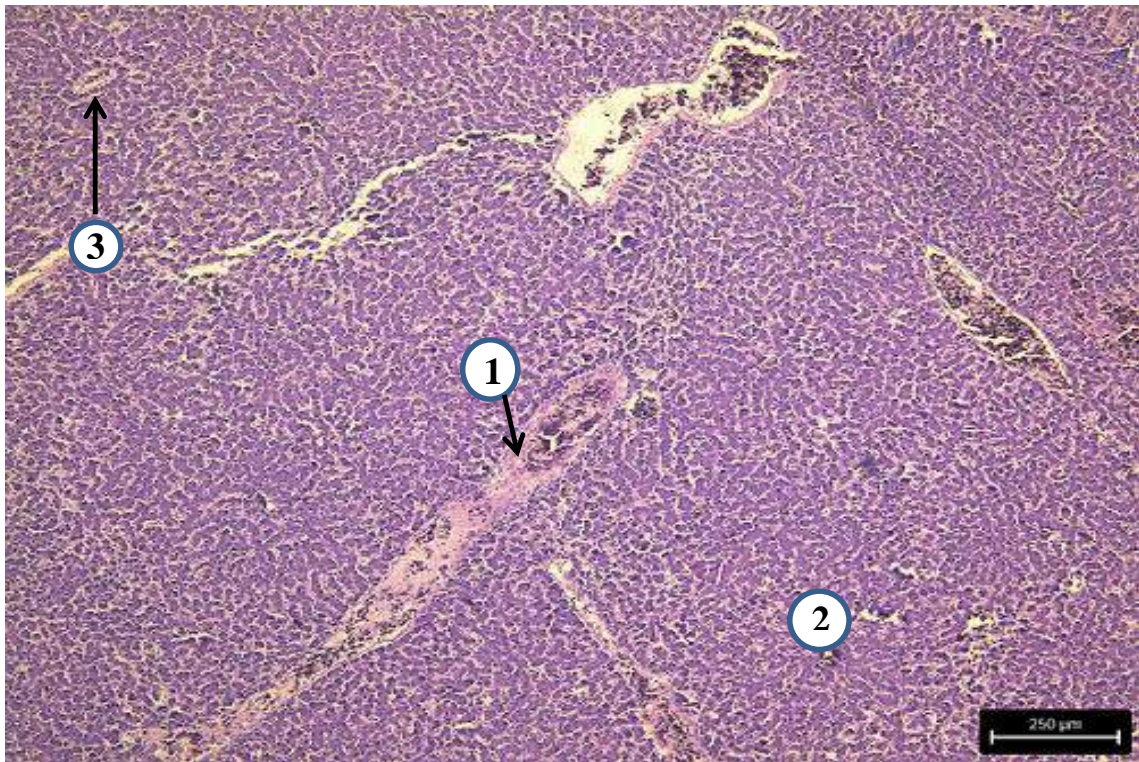


Рис. 4.26 Печінка перепела контрольної групи на 10 добу досліджень: 1 – портальний тракт; 2 – печінкова часточка; 3 – центральна вена. Гематоксилін Караці та еозин.

Гістологічними дослідженнями печінки перепелів за хронічної токсичності клатрохелатом Феруму(IV) у різних дозах нами також були виявлені мікроскопічні зміни, проте ступінь їх вираженості залежав від дози клатрохелату Феруму(IV) та періоду досліджень.

У перепелів, які одержували клатрохелату Феруму(IV) у дозі  $1/5 DL_{50}$ , на 10 добу реєструвався незначний венозний застій крові, а більшість гепатоцитів перебувала в стані зернистої дистрофії (рис. 4.26). На 20 добу у частини гепатоцитів починала реєструватись гідропічна дистрофія, що засвідчувало про наростання дистрофічних змін. Також виявлялась гіперплазія купферівських клітин (рис. 4.27). На 30 добу кількість гепатоцитів у стані гідропічної дистрофії помітно збільшувалась, гіперплазія купферівських клітин зберігалась, а місцями виявлялись невеликі скупчення лейкоцитів (рис. 4.28).



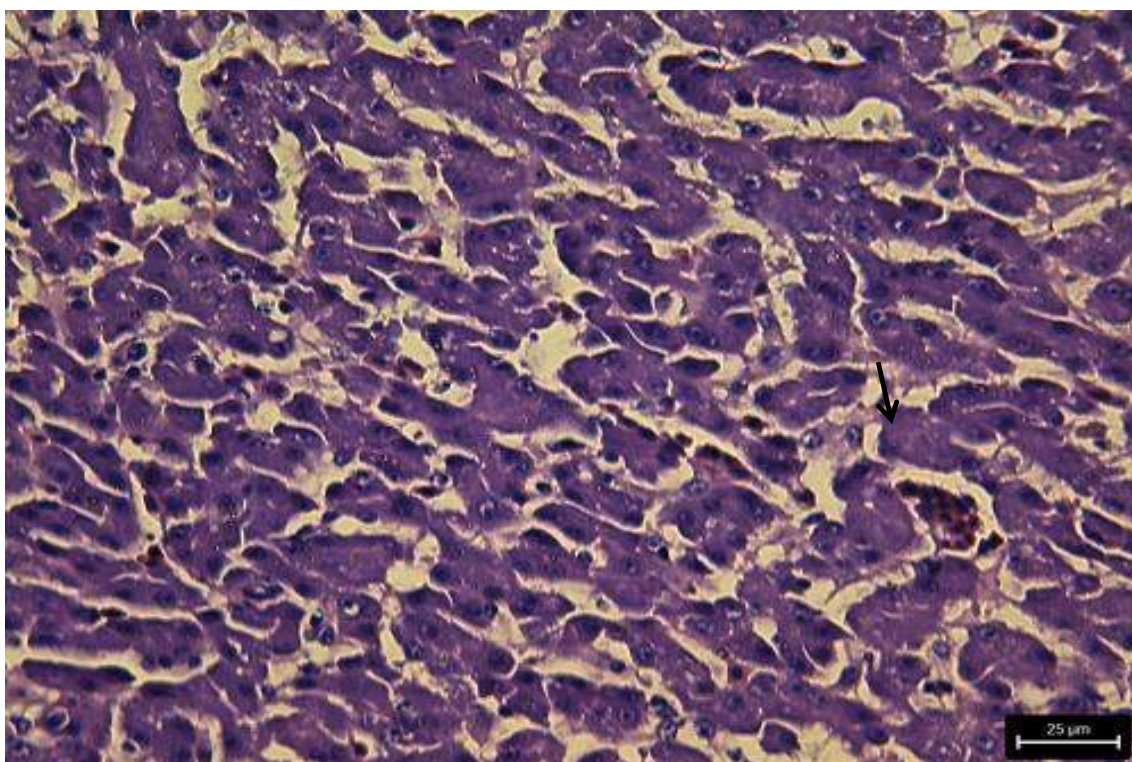


Рис. 4.26 Печінка перепела за хронічної токсичності клатрохелатом Феруму(IV) ( $1/5 DL_{50}$ ) на 10 добу: зерниста дистрофія гепатоцитів (показано стрілкою). Гематоксилін Караці та еозин.

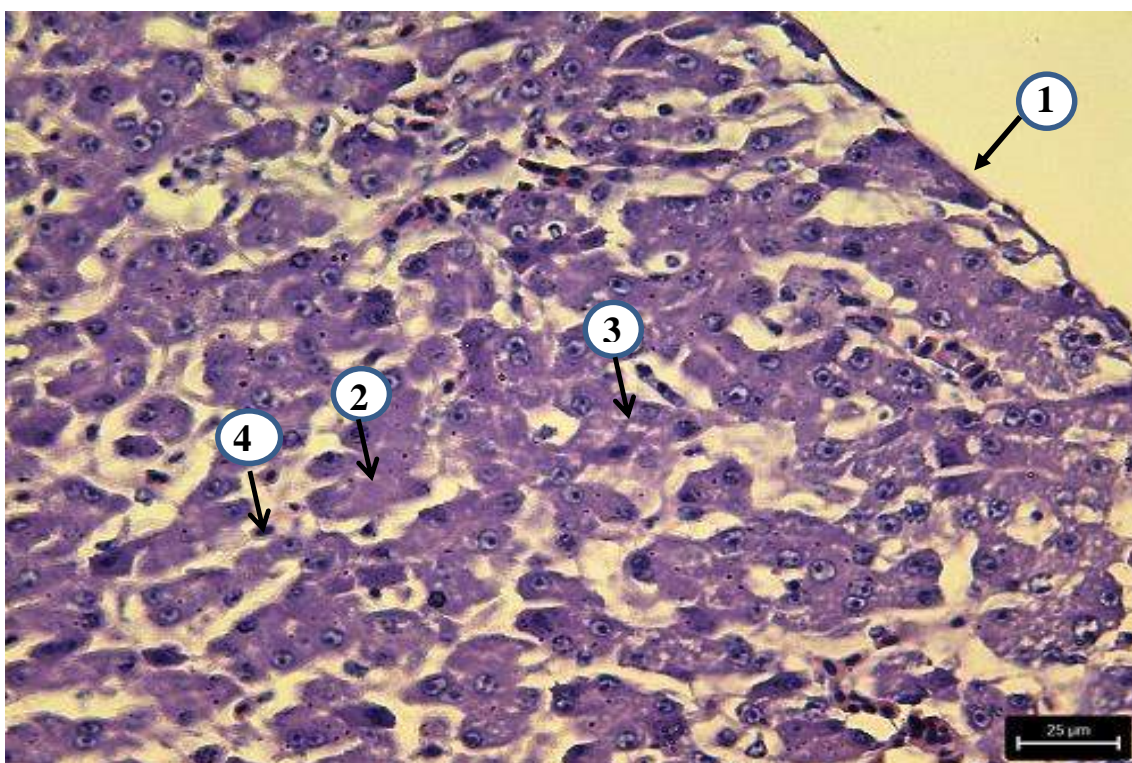


Рис. 4.27 Печінка перепела за хронічної токсичності клатрохелатом Феруму(IV) ( $1/5 DL_{50}$ ) на 20 добу: 1 – капсула печінки; 2 – зерниста дистрофія гепатоцитів; 3 – гідропічна дистрофія гепатоцитів; 4 – купферівська клітина. Гематоксилін Караці та еозин.

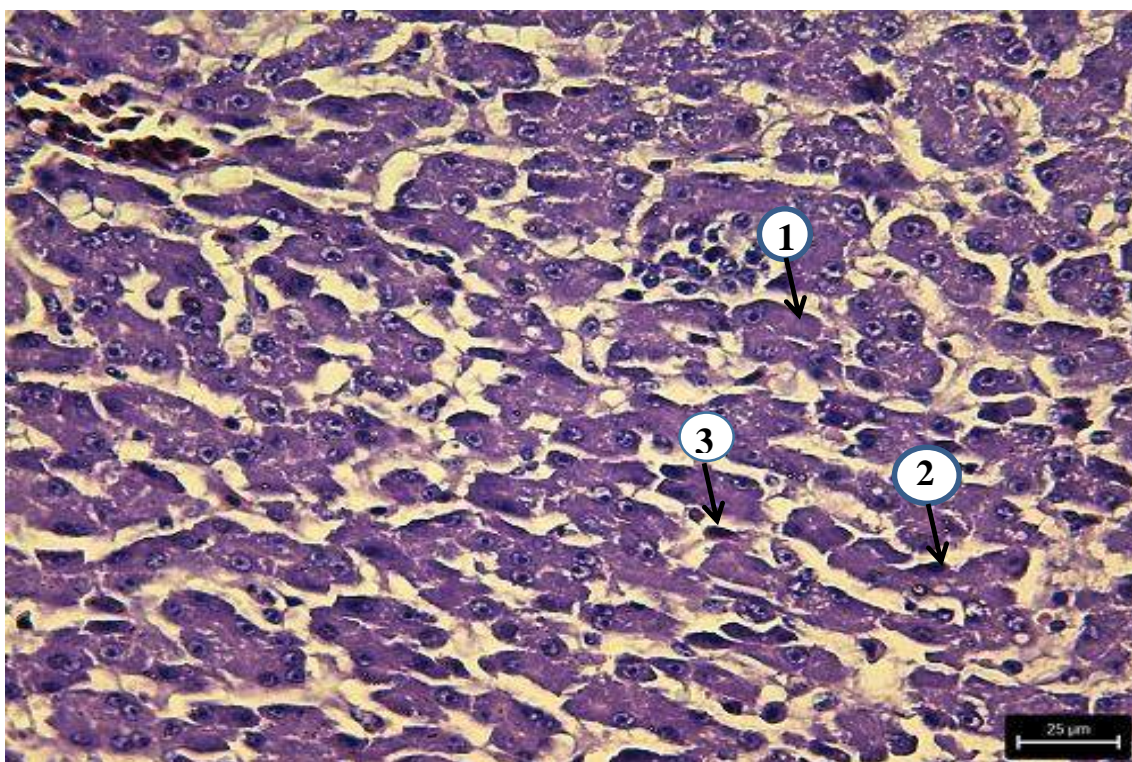


Рис. 4.28 Печінка перепела за хронічної токсичності клатрохелатом Феруму(IV) ( $1/5 DL_{50}$ ) на 30 добу: 1 – зерниста дистрофія гепатоцитів; 2 – гідропічна дистрофія гепатоцитів; 3 – купферівська клітина. Гематоксилін Караці та еозин.

Такі зміни засвідчували про наявність білкового гепатозу та можливий початок розвитку гепатиту. Проте гепатоз у перепелів, які одержували клатрохелат Феруму(IV) у дозі  $1/5 DL_{50}$ , був слабо вираженим.

У перепелів, які одержували клатрохелату Феруму(IV) у дозі  $1/10 DL_{50}$ , гістологічними дослідженнями на 10 добу реєстрували лише венозний застій крові (рис. 4.29). На 20 добу нами було встановлено зернисту дистрофію переважної більшості гепатоцитів (рис. 4.30), а на 30 добу на окремих ділянках печінки починали виявлятися гепатоцити в стані гідропічної дистрофії (рис. 4.31).

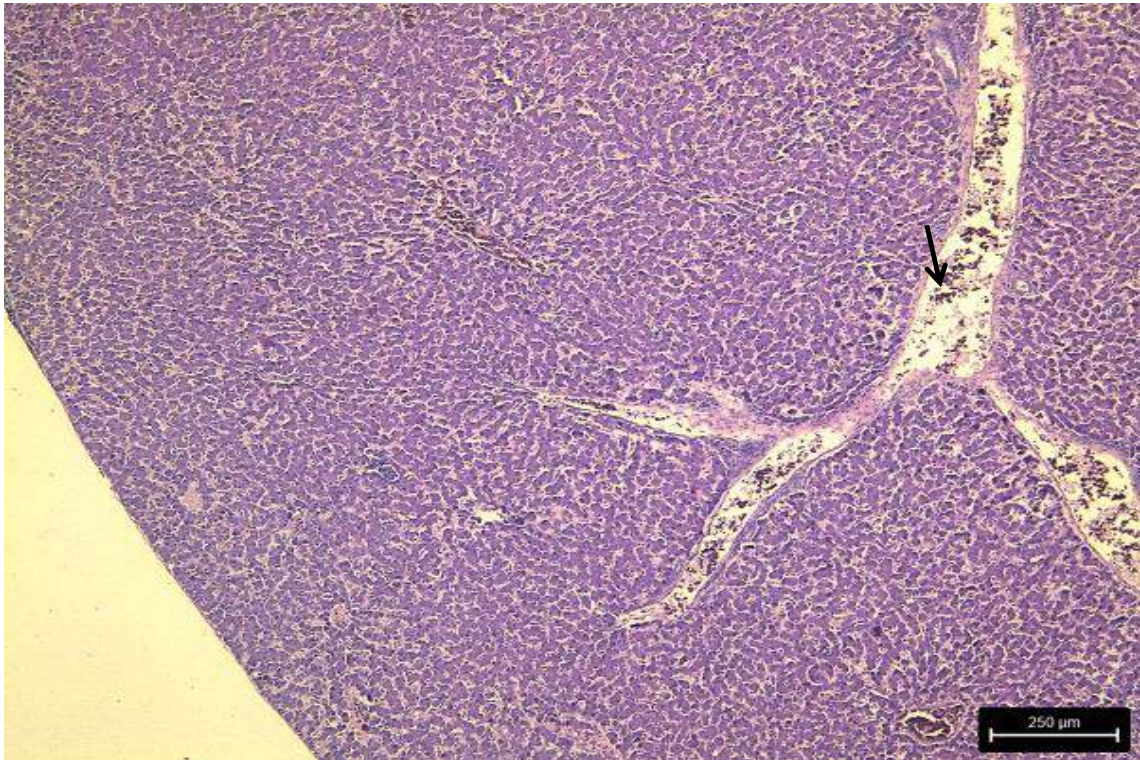


Рис. 4.29 Печінка перепела за хронічної токсичності клатрохелатом Феруму(IV) (1/10  $DL_{50}$ ) на 10 добу: розширені, переповнені кров'ю печінкові вени (показано стрілкою). Гематоксилін Караці та еозин.

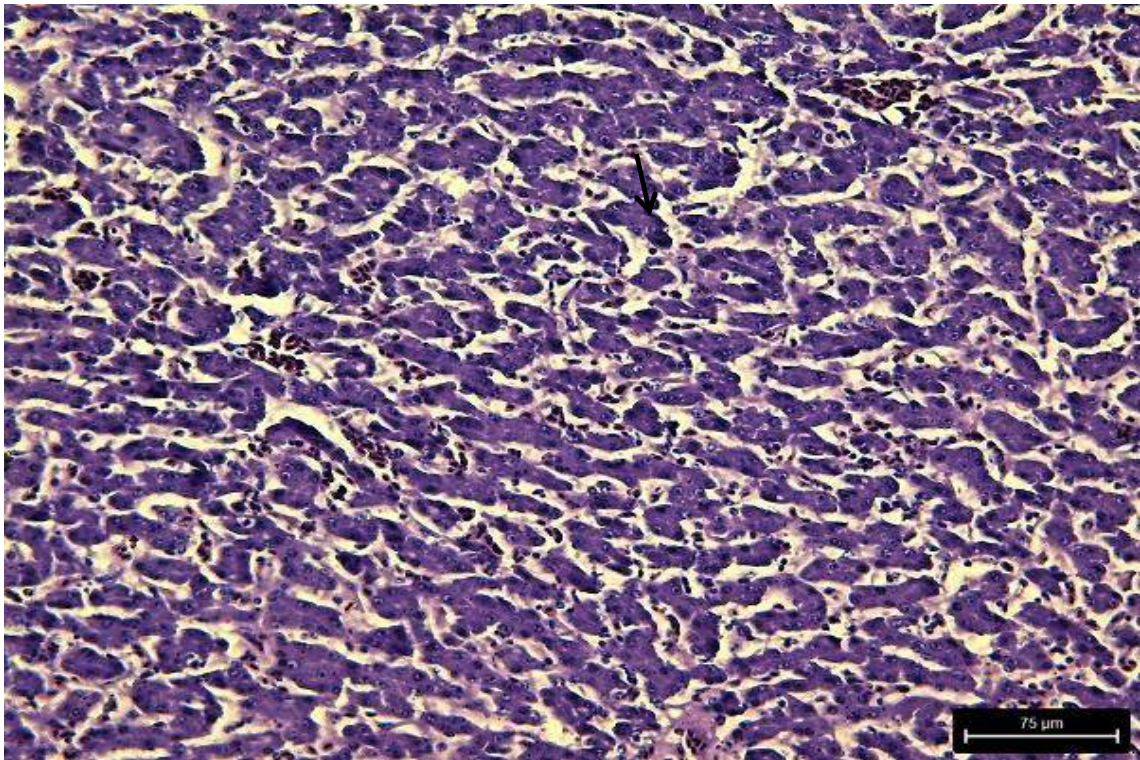


Рис. 4.30 Печінка перепела за хронічної токсичності клатрохелатом Феруму(IV) (1/10  $DL_{50}$ ) на 20 добу: зерниста дистрофія гепатоцитів (показано стрілкою). Гематоксилін Караці та еозин.

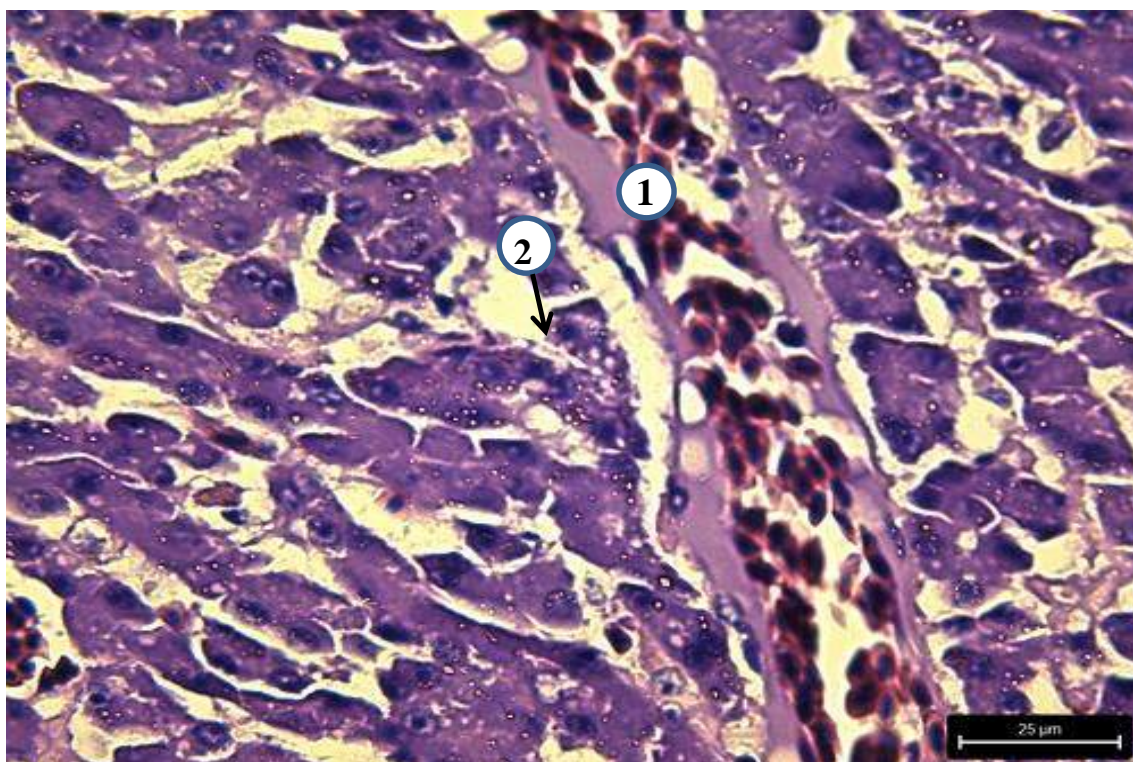


Рис. 4.31 Печінка перепела за хронічної токсичності клатрохелатом Феруму(IV) ( $1/10 DL_{50}$ ) на 30 добу: 1 – розширена, переповнена кров'ю вена; 2 – гідропічна дистрофія гепатоцитів. Гематоксилін Караці та еозин.

Гіперплазія купферівських клітин і інфільтрація печінки лейкоцитами не реєструвались. Такі зміни свідчили про наявність у перепелів, які одержували клатрохелат Феруму(IV) у дозі  $1/10 DL_{50}$  лише білкового гепатозу. Проте гепатоз у цієї групи перепелів був менш виразним, ніж у перепелів, які одержували клатрохелат Феруму (IV) у дозі  $1/5 DL_{50}$ . Поряд з цим мікроскопічні ознаки гепатиту в перепелів, які одержували клатрохелат Феруму(IV) у дозі  $1/10 DL_{50}$  були відсутні.

Узагальнюючи мікроскопічні зміни в печінці перепелів за дії клатрохелату Феруму(IV) можна зробити висновок, що ця сполука спричиняє значне порушення обміну білків, яке ускладнюється розвитком гепатиту. Тяжкість ураження печінки перепелів залежить від дози клатрохелату Феруму(IV) – чим більша доза, тим більш тяжкі ураження виникають.

Гістологічними дослідженнями серця перепелів контрольної групи в усі періоди досліджень було встановлено, що цей орган має типову мікроскопічну

будову. Будь-які патологічні зміни у серці усіх досліджених нами перепелів контрольної групи були відсутні.

У перепелів, які одержували клатрохелат Феруму(IV) у дозі  $1/5 DL_{50}$  проведеними гістологічними дослідженнями серця на 10 добу було встановлено венозний застій крові та набряк міокарду (рис. 4.32). Набряк призводив до дисконтаксації частини пучків волокон серцевого м'яза. Частина міокардіоцитів перебувала в стані зернистої дистрофії (рис. 4.33). Епікард і ендокард мікроскопічних змін не мали. На 20 добу крім застою крові та набряку міокарду нами було встановлено тотальну зернисту дистрофію міокардіоцитів і вогнища зернистого розпаду саркоплазми в частині м'язових волокон (рис. 4.34).

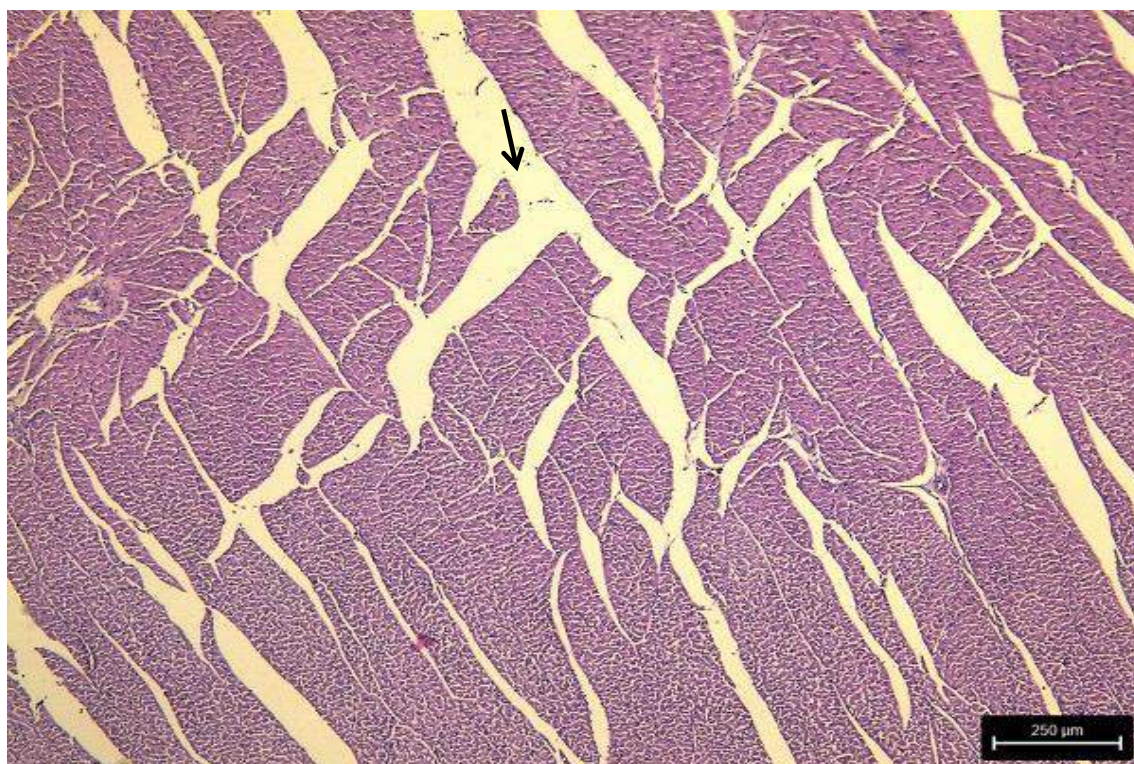


Рис. 4.32 Серце перепела за хронічної токсичності клатрохелатом Феруму IV) ( $1/5 DL_{50}$ ) на 10 добу: набряк міокарду (показано стрілкою). Гематоксилін Караці та еозин.

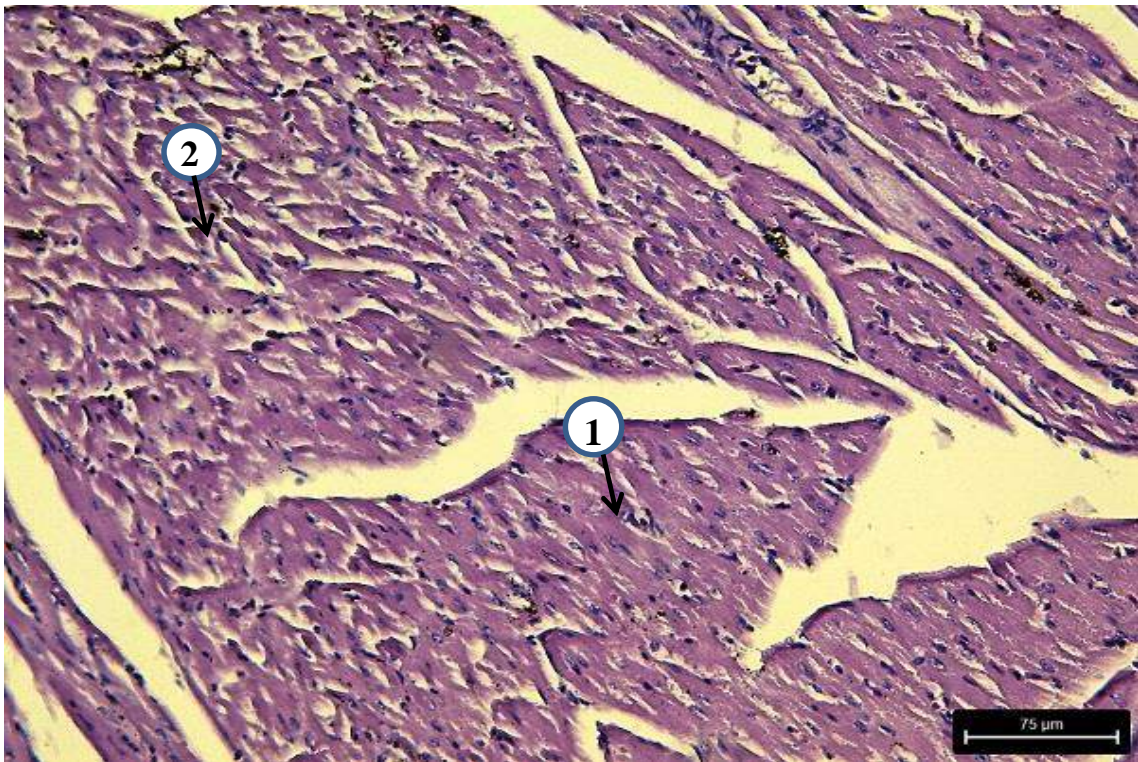


Рис. 4.33 Серце перепела за хронічної токсичності клатрохелатом Феруму(IV) ( $1/5 DL_{50}$ ) на 10 добу: 1 – зерниста дистрофія міокардіоцитів; 2 – дисконкомплексція пучків міокардіоцитів. Гематоксилін Караці та еозин.

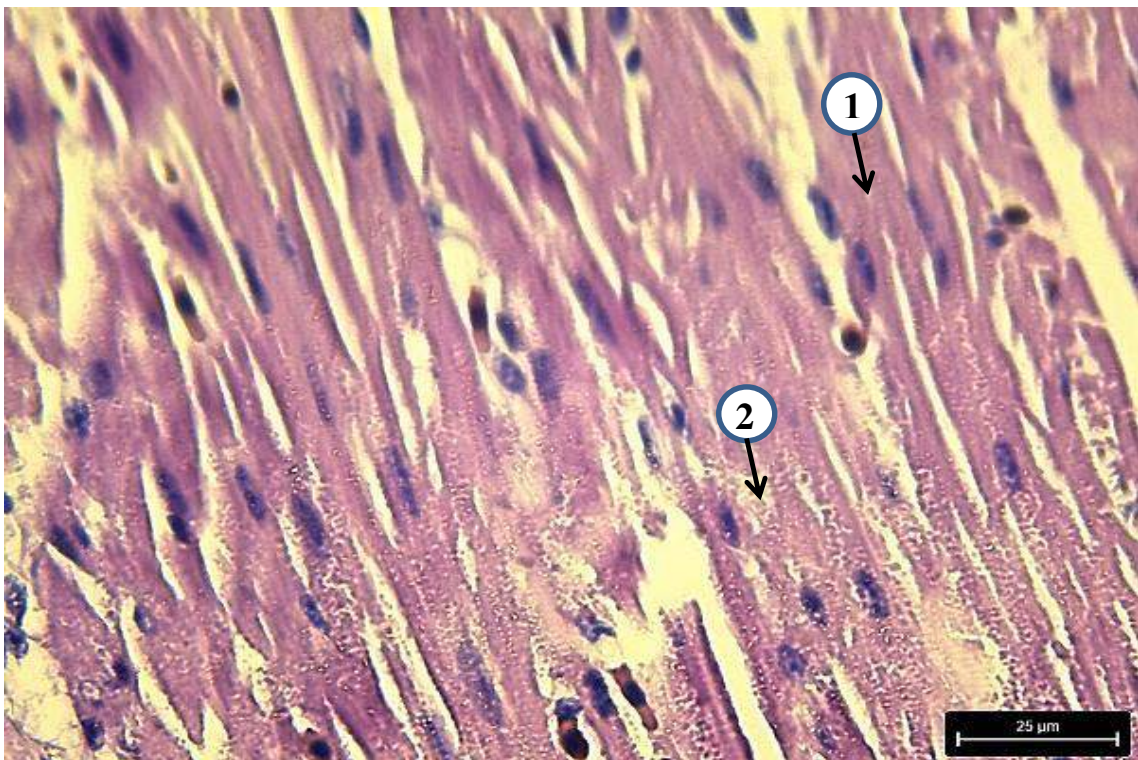


Рис. 4.34 Серце перепела за хронічної токсичності клатрохелатом Феруму(IV) ( $1/5 DL_{50}$ ) на 20 добу: 1 – зерниста дистрофія гепатоцитів; 2 – зернистий розпад саркоплазми. Гематоксилін Караці та еозин.

На 30 добу в міокарді на фоні зернистої дистрофії та зернистого розпаду саркоплазми міокардіоцитів (рис. 4.35) вже реєструвалась тотальна дисконкомплексація та фрагментація пучків м'язових волокон (рис. 4.36).

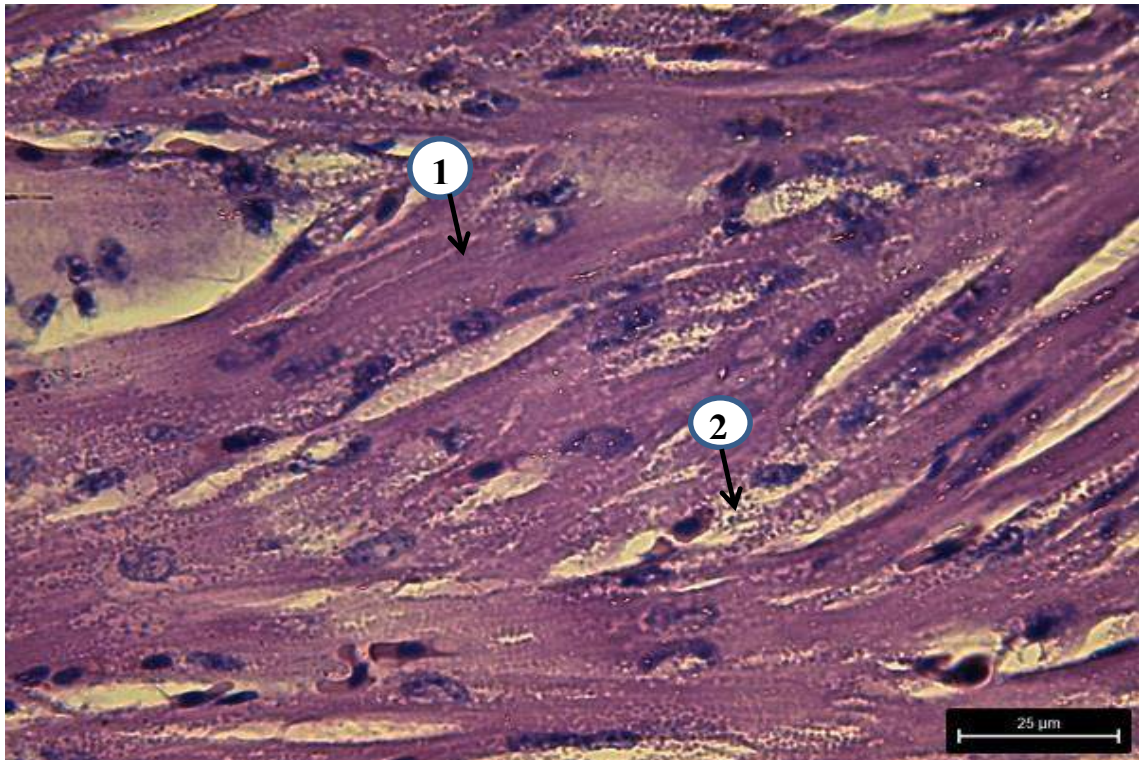


Рис. 4.35 Серце перепела за хронічної токсичності клатрохелатом Феруму(IV) ( $1/5 DL_{50}$ ) на 30 добу: 1 – зерниста дистрофія міокардіоцитів; 2 – зернистий розпад саркоплазми. Гематоксилін Караці та еозин.

Гістологічними дослідженнями серця на 10 добу у перепелів, які одержували клатрохелат Феруму(IV) у дозі  $1/10 DL_{50}$ , як і в перепелів, які одержували клатрохелат Феруму(IV) у дозі  $1/5 DL_{50}$ , реєструвався венозний застій крові та набряк міокарду (рис. 4.36). На 20 добу на фоні венозного застою крові та набряку міокарду нами було встановлено зернисту дистрофію міокардіоцитів (рис. 4.37), але вогнища зернистого розпаду саркоплазми в частині м'язових волокон, як це мало місце в перепелів, які одержували клатрохелат Феруму(IV) у дозі  $1/5 DL_{50}$ , не виявлялися. На 30 добу мікроскопічні зміни в міокарді були подібні таким на 20 добу.

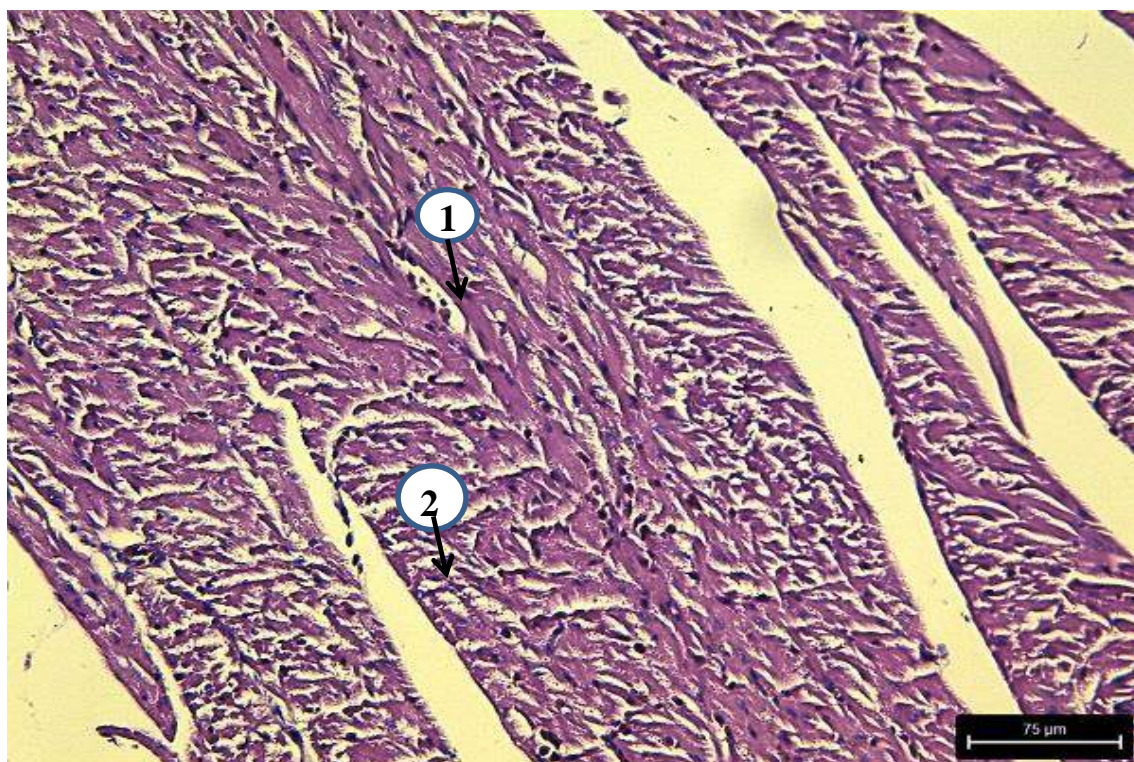


Рис. 4.35 Серце перепела за хронічної токсичності клатрохелатом Феруму(IV) (1/5  $DL_{50}$ ) на 30 добу: 1 – зерниста дистрофія міокардіоцитів; 2 – дисконплексація та фрагментація пучків м'язових волокон. Гематоксилін Караці та еозин.



Рис. 4.36 Серце перепела за хронічної токсичності клатрохелатом Феруму(IV) (1/10  $DL_{50}$ ) на 10 добу: набряк міокарду (показано стрілкою). Гематоксилін Караці та еозин.



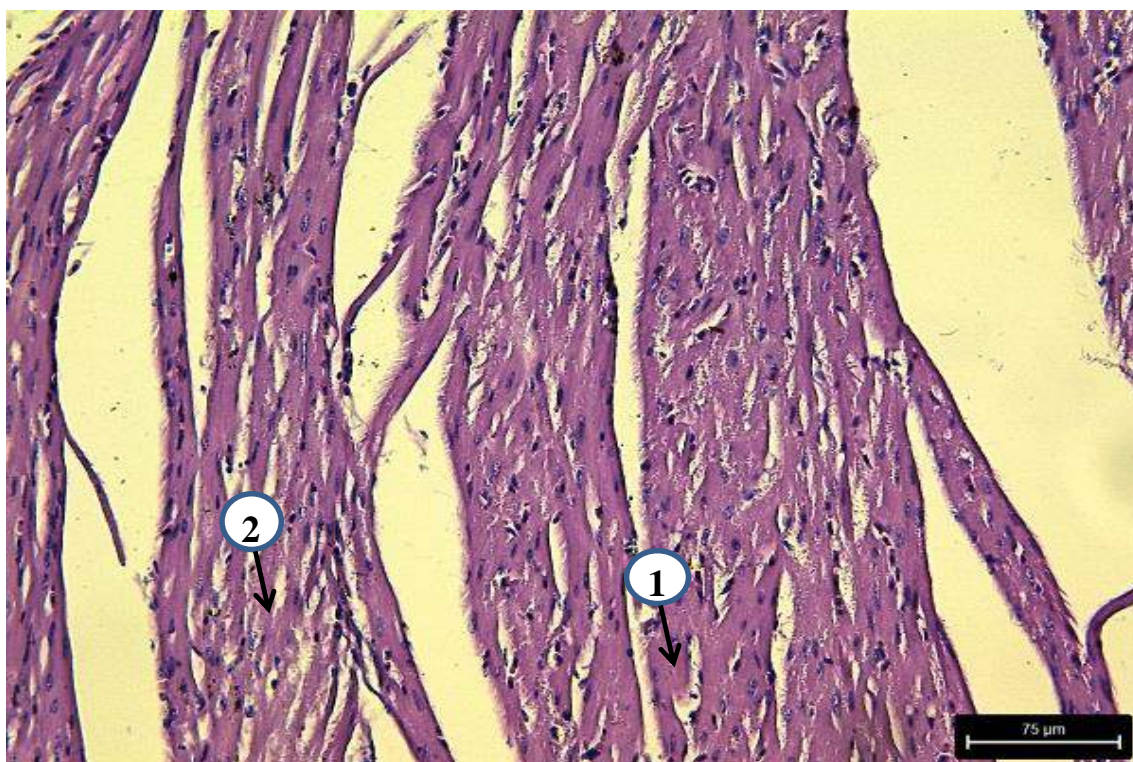


Рис. 4.37 Серце перепела за хронічної токсичності клатрохелатом Феруму(IV) (1/10  $DL_{50}$ ) на 10 добу: 1 – зерниста дистрофія міокардіоцитів; 2 – дисконкомплексція та фрагментація пучків м'язових волокон. Гематоксилін Караці та еозин.

Отже, тривале надходження клатрохелату Феруму(IV) в організм перепелів у «субтоксичних дозах» (1/5 та 1/10  $DL_{50}$ ) спричиняє порушення обміну та призводить до розвитку зернистої дистрофії й часткового руйнування саркоплазми м'язових волокон з порушенням їх взаємозв'язку. Тяжкість ураження серцевого м'яза перепелів як і їх печінки, залежить від дози клатрохелату Феруму(IV) – чим більша доза, тим більш тяжкі ураження виникають. У ендокарді та епікарді мікроскопічно помітні зміни не виникають.

#### 4.9 Подразнювальна дія клатрохелату Феруму(IV)

Токсичність клатрохелату Феруму(IV) досліджували за показниками подразнювальної дії (за шкірною та кон'юнктивальною пробами), алергенної дії (метод аплікації на шкіру).

За дослідження подразнювальної дії на кролях упродовж перших годин експерименту тварини проявляли неспокій, що можна розглядати як стресову відповідь на втручання.

Через 24 год стан тварин нормалізувався, відновився апетит та рухова активність. Загибелі тварин не спостерігали.

Встановлено, що за показниками гіперемії і набряку шкіри та товщини шкірної складки клатрохелат Феруму(IV) за аплікацій на шкіру та підшкірної ін'єкції не спричиняв у кролів місцевої подразнювальної дії (табл. 4.28–4.29).

Таблиця 4.28

**Характеристика подразнювальної дії клатрохелату Феруму(IV)  
на шкірі кролів ( $M \pm m$ ;  $n = 5$ )**

Група тварин	Середній бал вираженості	
	Набряк	Еритема
I Контрольна	0	0
II Дослідна	0	0
III Дослідна	0	0
IV Дослідна	0	0

Таблиця 4.29

**Товщина складки шкіри кролів після застосування  
клатрохелату Феруму(IV) ( $M \pm m$ ;  $n = 5$ )**

Група тварин	Товщина складки шкіри, мм		
	6 год	24 год	48 год
I Контрольна	2,04±0,01	2,05±0,03	2,08±0,02
II Дослідна	2,06±0,27	2,06±0,01	2,07±0,01
III Дослідна	2,05±0,32	2,06±0,01	2,06±0,03
IV Дослідна	2,06±0,01	2,07±0,01	2,07±0,02

Результати досліджень, представлені в таблицях, підтверджують, що клатрохелат Феруму(IV) не володіє подразнювальними властивостями за зовнішнього застосування та не спричиняє місцевої реакції за підшкірної ін'єкції.

Не встановлено реакції кон'юнктиви кролів на дію розчину клатрохелату Феруму(IV) через 30 хв, 1, 3, 6, 12, 24 і 48 год після його інстиляції (табл. 4.30).

Таблиця 4.30

**Вплив клатрохелату Феруму(IV) на кон'юнктиву,  
рогівку та повіки очей кролів ( $M \pm m$ ;  $n = 5$ )**

Час досліджу	Оцінка в балах	Подразнювальний ефект
До введення	0	Відсутній
Через 30 хв	0	Відсутній
Через 1 год	0	Відсутній
Через 3 год	0	Відсутній
Через 6 год	0	Відсутній
Через 12 год	0	Відсутній
Через 24 год	0	Відсутній
Через 48 год	0	Відсутній

Отже, клатрохелат Феруму(IV) не проявляє подразнювальної дії на шкіру та кон'юнктиву кролів.

#### **4.10 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 (табл. 4.31).

*Таблиця 4.31*

**Характеристика алергенних властивостей клатрохелату Феруму(IV)  
у сенсibilізованих мурчаків ( $M \pm m$ ;  $n = 5$ )**

Група тварин	Середній бал вираженості		
	Свербіж	Набряк	Гіперемія
I Контрольна	0	0	0
II Дослідна	0	0	0

Результати досліджень, представлені в таблиці 4.31, підтверджують, що клатрохелат Феруму(IV) не володіє алергенними властивостями.

Також не встановлено реакції кон'юнктиви у сенсibilізованих та інтактних мурчаків через 1 і 12 годин після інстиляції досліджуваної сполуки.

## РОЗДІЛ 5

### ПРОТИАНЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ КЛАТРОХЕЛАТУ ФЕРУМУ(IV) ЗА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПОРОСЯТАМ-СИСУНАМ

Отримані результати доклінічних досліджень клатрохелату Феруму(IV) стали передумовою проведення клінічних досліджень на свинях з метою встановлення його протианемічної ефективності.

Клінічні дослідження проводили у кілька етапів: за умов введення клатрохелату Феруму(IV) поросяттам-сисунам; за умов введення клатрохелату Феруму(IV) супоросним свиноматкам; за умов введення клатрохелату Феруму(IV) одночасно з ціанокобаламіном супоросним свиноматкам.

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. Нами не встановлено блідості слизових оболонок, скуйовдженості щетини, сухості чи зморщення шкіри поросят, прискорення пульсу чи ритму дихання, відставання у рості, розладів травлення, малорухливості, що характерно за анемії. Натомість поросята активно ссали свиноматок, природньо конкуруючи за соски з більшим рівнем лактації, що закономірно впливало їх ріст та розвиток, а у подальшому – на підвищення продуктивності. Причому тварини дослідної групи були більш активними, ніж поросята контрольної групи (рис. 5.1 (а, б)).



а



б

Рис. 5.1 (а, б) Поросята дослідних груп.

Початковий етап клінічних досліджень, який ґрунтувався на оцінці ефективності клатрохелату Феруму(IV) за введення його розчину поросятм-сисунам, передбачав дослідження динаміки їх маси тіла, умісту гемоглобіну та морфологічних показників крові, біохімічних показників сироватки крові, визначення масової частки Феруму у крові, печінці та селезінці.

### **5.1. Маса тіла поросят за впливу препаратів Феруму у валентностях III та IV**

Зміна маси тіла тварин порівняно з контролем, є дуже важливим показником, порушення якого засвідчує про ступінь порушення біохімічних процесів та фізіологічних функцій в організмі. Зміни маси тіла особливо важливі для молодих тварин; зі збільшенням віку приріст маси відбувається значно повільніше.

Нами встановлено, що динаміка змін маси тіла поросят контрольної та дослідних груп майже не відрізняється протягом періоду дослідження.

На 30 добу досліджень показник маси тіла поросят I контрольної групи та III дослідної групи, у якій тваринам застосовували 10 % водний розчин клатрохелату Феруму(IV) у дозі 2 мл, були однаковими.

Натомість, показник маси тіла поросят II дослідної групи, у якій тваринам застосовували 10 % розчин клатрохелату Феруму(IV) на реополіглюкіні у дозі 2 мл, на 30 добу після народження поросят був найвищим, порівняно з контролем та показником у III дослідній групі (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Динаміка маси тіла поросят за впливу препаратів Феруму  
у валентностях III та IV, г (M±m, n=10)**

Час зважування	Група поросят		
	I контрольна	II дослідна	III дослідна
До застосування препаратів	1795,0±30,95	1788,0±25,60	1779,0±60,41
На 7 добу	2950,0±38,64	3526,4±66,71*	3680,0±67,36*
На 14 добу	3627,0±53,36	3920,0 ±142,63*	3892,0±33,36*
На 30 добу	6500,0±164,24	6683,2±47,53	6500,0±47,14

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

Результати досліджень (табл. 5.1) засвідчують, що 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, а 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 %.

## **5.2 Умісту гемоглобіну та морфологічні показники крові поросят за впливу препаратів Феруму у валентностях III та IV**

Система крові є однією з найбільш мобільних та швидко реагує на зміни гомеостазу організму [142], що особливо важливо для новонароджених поросят за «фізіологічного» дефіциту Феруму у перші доби життя.

Морфологічні показники крові поросят дослідних груп порівнювали з контролем, аналізували динаміку змін кількості еритроцитів, умісту гемоглобіну, показника гематокриту, індексів крові (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Динаміка умісту гемоглобіну та морфологічних показників крові поросят  
за впливу препаратів Феруму у валентностях III та IV (M±m, n=10)**

Показники	I контрольна	II дослідна	III дослідна
14 доба			
Еритроцити RBC, Т/л	4,0±0,05	6,7±0,10*	6,6±0,03*
Середній об'єм еритроцитів MCV, мкм <sup>3</sup>	62,9±0,31	67,1±1,03*	64,2±0,34
Ширина розподілу еритроцитів, %	14,7±0,08	15,3±0,19*	15,2±0,08*
Гемоглобін HGB, г/л	79,6±0,96	102,0±6,00*	123,5±0,58*
Середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті MCH, пкг	18,7±0,08	19,2±0,48	18,4±0,09
Концентрація гемоглобіну в еритроцитах MCHC, г/дл	29,5±0,13	28,7±0,11*	28,6±0,21*
Гематокрит HCT, %	37,5±0,97	42,8±1,38*	41,5±0,53*
Лейкоцити WBC, тис./мкл	8,0±0,38	10,0±0,48*	12,6±0,50*
Тромбоцити PLT, тис./ мм <sup>3</sup>	419,0±4,27	427,9±10,25	464,2±4,54*
Середній об'єм тромбоцитів MPV мкм <sup>3</sup>	9,0±0,47	9,1±0,17	8,8±0,13
ШОЕ	4,0±0,15	3,3±0,15*	3,0±0,21*
30 доба			
Еритроцити RBC, Т/л	6,9±0,05	7,54±0,10*	6,9±0,07
Середній об'єм еритроцитів MCV, мкм <sup>3</sup>	58,6±0,73	62,2±0,82*	62,0±0,81
Ширина розподілу еритроцитів, %	13,3±0,14	13,6±0,05*	13,2±0,03
Гемоглобін HGB, г/л	121,6 ±0,73	132,0±0,50*	127,0±0,50*
Середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті MCH, пкг	17,2±0,08	17,9±0,13*	17,6±0,21*



Концентрація гемоглобіну в еритроцитах МСНС, г/дл	29,3±0,22	29,7±0,25	29,1±0,09
Гематокрит НСТ, %	42,0±0,42	45,9±0,38*	42,7±0,18
Лейкоцити WBC, тис./мкл	10,6±0,98	11,6±0,46	13,3±0,71*
Тромбоцити PLT, тис. / мм <sup>3</sup>	458,4±1,97	441,4±10,85	468,7±6,05*
Середній об'єм тромбоцитів MPV мкм <sup>3</sup>	9,8±0,43	9,8±0,11	10,2±0,34
ШОЕ	4,0±0,14	3,0±0,15*	3,5±0,16*

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

З даних, наведених у таблиці 5.2, випливає, що на 14 добу після застосування препаратів Феруму(IV) у крові поросят II дослідної групи кількість еритроцитів, уміст гемоглобіну та показник гематокриту зростали у 1,7, 1,3, 1,1 ( $p \leq 0,05$ ) рази відповідно, а у крові поросят III дослідної групи у 1,7, 1,6, 1,1 ( $p \leq 0,05$ ) рази відповідно, порівняно з контролем. У поросят віком 14 діб організм вичерпує резервні запаси Феруму (до 7 доби), а надходження його з молоком матері задовольняє потребу лише на 10–15 %. Тому застосування ферумовмісних препаратів на основі клатрохелату Феруму(IV) попередило розвиток еритроцитопенії та гіпогемоглобінемії, зумовлених недостатністю гемоцитопоетичної функції кісткового мозку.

На 30 добу у крові поросят II дослідної групи кількість еритроцитів та показник гематокриту були більшими від показників контролю на 9 % ( $p \leq 0,05$ ), уміст гемоглобіну – на 8,5 % ( $p \leq 0,05$ ), а у крові поросят III дослідної групи лише уміст гемоглобіну був більшим на 4,0 % ( $p \leq 0,05$ ).

Динаміка вірогідних змін показників середнього об'єму еритроцитів MCV, ширини розподілу еритроцитів, середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті МСН та концентрації гемоглобіну в еритроцитах МСНС доповнюють вищеописані зміни та засвідчують високий профілактичний протианемічний

вплив клатрохелату Феруму(IV), розчиненого в таких розчинниках, як вода для ін'єкцій та реополіглюкін.

На 14 добу після застосування препаратів Феруму(IV) у крові поросят II дослідної групи кількість лейкоцитів збільшувалася в 1,3 ( $p \leq 0,05$ ) рази, а у крові поросят III дослідної групи – у 1,6 ( $p \leq 0,05$ ) рази, порівняно з контролем. На 30 добу цей показник майже не відрізнявся від контролю.

Також не зазнавали суттєвих змін упродовж 30 діб показники кількості та середнього об'єму тромбоцитів у поросят дослідних груп.

Показник ШОЕ у поросят обох дослідних груп був меншим у 1,2–1,3 рази від контролю протягом періоду експерименту, що засвідчує про збільшення вмісту протеїну загального та відсутність анемії.

### **5.3 Лейкограма крові поросят за впливу препаратів Феруму у валентностях III та IV**

Лейкограма – це співвідношення різних форм лейкоцитів, яке виражають у відсотках. Спосіб її визначення оснований на підрахунку клітин у зафарбованих мазках крові під мікроскопом. У цьому разі на дослідження одного зразка крові потрібно 5–7 хв, оскільки клітини крові треба підрахувати і описати їх морфологічні особливості (форма, розмір тощо). За допомогою сучасних автоматичних гематологічних аналізаторів можна дослідити лейкограму у 60–120 зразках крові за годину, крім того, такий спосіб визначення лейкограми є більш точним [178].

Дослідження лейкограми крові має велике значення в діагностиці більшості хвороб крові, інфекційних хвороб, а також для оцінки ступеня тяжкості стану хворої тварини та ефективності проведення терапії. Слід мати на увазі, що зміни в лейкограмі крові відповідають багатьом захворюванням і не можуть трактуватися як ознака конкретної хвороби.

Лейкоцити на основі властивостей протоплазми та характеру зернистості поділяються на дві основні групи: клітини з гранулами у протоплазмі –

гранулоцити та клітини без гранул – агранулоцити. До гранулоцитів належать базофіли, еозинофіли та нейтрофіли (мієлоцити, юні, паличкоядерні й сегментноядерні). Агранулоцити представлені лімфоцитами та моноцитами.

У наших дослідженнях за впливу препаратів клатрохелату Феруму(IV) лейкограма крові поросят зазнавала суттєвих змін (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Лейкограма крові поросят за впливу препаратів Феруму  
у валентностях III та IV, % (M±m, n=10)**

Показники	I контрольна	II дослідна	III дослідна
14 доба			
Базофіли	-	-	-
Еозинофіли	4,0±0,33	5,1±0,82	4,4±0,40
Нейтрофіли паличкоядерні	5,0±0,23	2,3±0,25*	4,0±0,21*
Нейтрофіли сегментоядерні	45,0±0,47	48,7±0,25	47,1±0,29*
Лімфоцити	40,0±1,35	40,9±1,30	43,0±0,53*
Моноцити	6,0±0,26	3,0±0,49*	1,5±0,21*
30 доба			
Базофіли	-	-	-
Еозинофіли	5,0±0,98	4,6±0,30	5,4±0,41
Нейтрофіли паличкоядерні	4,0±0,22	1,4±0,15*	1,1±0,14*
Нейтрофіли сегментоядерні	54,9±1,26	60,5±0,82*	54,7±0,32
Лімфоцити	31,1±0,47	28,5±0,26*	37,3±0,48*
Моноцити	5,0±0,50	5,0±0,26	1,5±0,32*

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

З даних, наведених у таблиці 5.3, випливає, що на 14 та 30 доби динаміка показників кількості паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів у крові поросят дослідних груп відрізнялася від контролю. Зокрема, кількість паличкоядерних нейтрофілів була меншою у крові поросят II дослідної групи у 2,2 та 2,6 ( $p \leq 0,05$ ) рази відповідно, а у крові поросят III дослідної групи – у 2,6 та 3,3 ( $p \leq 0,05$ ) рази відповідно, порівняно з контролем. Кількість сегментоядерних нейтрофілів у крові поросят дослідних груп була, навпаки, дещо більшою, ніж в контролі. Такі зміни у лабораторній практиці називають «зсув вправо».

Кількість моноцитів у крові поросят II та III дослідних груп на 14 добу була меншою у 2,0 та 3,0 ( $p \leq 0,05$ ) рази відповідно, порівняно з контролем, тоді як на 30 добу у крові поросят II дослідної групи їх кількість не відрізнялася від контролю, а у крові поросят III дослідної групи була вірогідно меншою. Відносне зменшення відсотка моноцитів називається відносною монопенією, а абсолютне зменшення їх числа – абсолютною монопенією. У наших дослідження ознаки незначної монопенії можна пояснити розвитком стресової реакції у поросят.

Кількості лімфоцитів та еозинофілів у крові поросят II та III дослідних груп майже не відрізнялася від показників у поросят контрольної групи. Відомо, що за гострої бактеріальної інфекції кількість лімфоцитів зменшується, а за вірусної інфекції і після неї – збільшується. Значне зменшення кількості лімфоцитів може спостерігатися за лейкозів, імунодефіцитів. Збільшення кількості еозинофілів відмічають за алергічних реакцій, в тому числі за лікарської алергії, також є характерною ознакою інвазій. Отримані нами результати вказують на відсутність вказаних патологій.

У крові поросят усіх груп не встановлено промієлоцитів, мієлоцитів, метамієлоцитів, базофілів та плазматичних клітин упродовж періоду дослідження.

Загалом результати досліджень умісту гемоглобіну, морфологічних показників крові, визначення лейкограми крові поросят дослідних і контрольної груп засвідчують відсутність розвитку анемічного стану в їх організмі.

#### **5.4 Біохімічні показники сироватки крові поросят за впливу препаратів Феруму у валентностях III та IV**

Дослідження біохімічних показників сироватки крові дає можливість проаналізувати функціональний стан органів (печінки, нирок, серця) і систем організму, наявність запального процесу в організмі, порушення водно-сольового обміну і дисбаланс макро- і мікроелементів тощо.

Так, визначення фракцій білків дозволяє встановити їх співвідношення у сироватці крові між собою. Результати такого аналізу можуть вказувати на наявність захворювання, навіть якщо рівень загального протеїну в сироватці крові в нормі.

Різні білки мають неоднакову рухливість за впливу електричного поля, у зв'язку з чим розрізняють: альбуміни (більше половини від загального протеїну в крові);  $\alpha$ -<sub>1</sub>-глобуліни;  $\alpha$ -<sub>2</sub>-глобуліни;  $\beta$ -глобуліни;  $\gamma$ -глобуліни.

Показник альбумін-глобуліновий коефіцієнт засвідчує співвідношення кількості альбуміну до всіх фракцій глобулінів. Його значення зменшується за хронічних дифузних уражень печінки, інфекційних захворювань, лихоманці, пневмонії, плевриту, туберкульозу, ендокардиту, злоякісних процесів, плазмоцитомі, амілоїдозу. Збільшення усіх фракцій може спостерігатися за гіпогідратації або зневодненні, а їх зменшення – за масивної втрати білка через кишечник (наприклад, за гастроентеропатіях).

Важливу інформацію про метаболізм в організмі поросят за впливу Феруму у валентностях III та IV було отримано за вивчення упродовж 30 діб динаміки змін біохімічних показників сироватки крові (табл. 5.4).

**Деякі біохімічні показники сироватки крові поросят  
за впливу препаратів Феруму у валентностях III та IV (M±m, n=10)**

Показники	I контрольна	II дослідна	III дослідна
7 доба			
Протеїн загальний, г/л	45,8±0,29	47,1±0,49*	44,6±1,61
Альбуміни, %	53,2±0,81	53,5±0,68	54,4±0,21
α <sub>1</sub> -глобуліни, %	2,4±0,03	3,0±0,09*	2,6±0,08
α <sub>2</sub> -глобуліни, %	10,7±0,59	9,0±0,68	11,2±0,73
β-глобуліни, %	16,8±0,34	12,8±0,65*	16,3±0,05
γ-глобуліни, %	17,0±1,15	21,3±0,33*	15,1±0,52
A/G коефіцієнт	1,1±0,04	1,2±0,03	1,2±0,01
Глюкоза, ммоль/л	7,5±0,02	7,4±0,35	6,8±0,30
Фосфор неорганічний, ммоль/л	3,8±0,06	3,9±0,11	3,8±0,15
Кальцій загальний, ммоль/л	2,8±0,06	2,8±0,02	3,1±0,04*
14 доба			
Протеїн загальний, г/л	44,6±1,16	50,5±0,60*	52,7±0,78*
Альбуміни, %	54,7±0,48	62,4±0,73*	52,1±0,26*
α <sub>1</sub> -глобуліни, %	2,2±0,05	2,1±0,11	1,1±0,02*
α <sub>2</sub> -глобуліни, %	10,2±0,34	12,4±0,39*	13,2±0,02*
β-глобуліни, %	14,0±0,47	15,3±0,16*	17,2±0,05*
γ-глобуліни, %	16,5±0,41	17,1±1,25	15,5±0,10*
A/G коефіцієнт	1,3±0,04	1,6±0,06*	1,1±0,01*
Глюкоза, ммоль/л	6,8±0,19	7,0±0,22	6,3±0,06*
Фосфор неорганічний, ммоль/л	3,4±0,12	2,7±0,07*	2,6±0,03*

Кальцій загальний, ммоль/л	2,5±0,11	2,7±0,04	2,9±0,08*
30 доба			
Протеїн загальний, г/л	47,1±0,52	48,7±0,46*	50,4±0,26*
Альбуміни, %	58,1±1,02	57,4±0,91	57,9±0,21
α <sub>1</sub> -глобуліни, %	1,9±0,09	2,9±0,08*	1,7±0,16*
α <sub>2</sub> -глобуліни, %	9,9±0,28	11,3±0,52*	13,2±0,02*
β-глобуліни, %	12,2±0,42	15,6±0,24*	17,2±0,05*
γ-глобуліни, %	16,6±0,42	12,8±0,72*	15,5±0,10*
А/Г коефіцієнт	1,5±0,06	1,4±0,05	1,1±0,01
Глюкоза, ммоль/л	6,4±0,10	6,1±0,20	5,4±0,20*
Фосфор неорганічний, ммоль/л	2,6±0,14	3,0±0,10	3,3±0,01*
Кальцій загальний, ммоль/л	2,5±0,14	2,6±0,05	2,7±0,03

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

Наведені у табл. 5.4 дані засвідчують про те, що на 7 добу вірогідно зміни деяких показників були лише у сироватці крові поросят II дослідної групи, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV), розчинений у реополіглокіні. Зокрема збільшувався уміст протеїну загального, α<sub>1</sub>-, β- та γ-глобулінів.

Через 14 діб було встановлено вірогідне збільшення наступних показників: протеїну загального – у сироватці крові II дослідної групи на 13 %, у сироватці крові III дослідної групи на 18 %; α<sub>2</sub>-глобулінів – у сироватці крові II дослідної групи на 22 %, у сироватці крові 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 %. Уміст альбумінів у сироватці крові II дослідної

групи вірогідно підвищувався на 14 %, а у сироватці крові поросят III дослідної групи – знижувався на 5 %.

Через 30 діб у сироватці крові поросят II та III дослідних груп вірогідно вищим від контролю був уміст протеїну загального на 3 та 7 % відповідно; вміст  $\alpha_2$ -глобулінів – на 14 та 33 % відповідно; вміст  $\beta$ -глобулінів – на 28 та 41 % відповідно порівняно з контролем. Уміст  $\gamma$ -глобулінів у сироватці крові поросят II та III дослідних груп був меншим на 23 та 7 % відповідно, ніж у контролі.

Відомо, збільшення фракції  $\alpha_1$ -глобулінів спостерігається за гострих і підгострих запальних процесів, загостренні хронічних, а також за ураження печінки та усіх процесів розпаду тканин організму або інтенсивному поділу клітин. Зменшення цієї фракції відмічається за нестачі  $\alpha_1$ -антитрипсину, гіпо- $\alpha_1$ -ліпопротеїдемії.

Збільшення умісту фракції  $\alpha_2$ -глобулінів спостерігається за гострих запальних процесів, особливо з вираженим виділенням рідини в порожнинах тіла або патології гнійного характеру (пневмонія, емпієма плеври, інші види гнійних процесів); захворювань сполучної тканини (колагенози, аутоімунні захворювання, ревматичні захворювання); злоякісних пухлинах; у стадії відновлення після опіку; нефротичного синдрому. Зменшення фракції  $\alpha_2$ -глобулінів відмічається за цукрового діабету, рідше – панкреатиту, токсичного гепатиту і вродженій жовтяниці новонароджених.

Важливо відмітити те, що  $\beta$ -глобуліни містять у своєму складі трансферин, гемопексин, імуноглобуліни і ліпопротеїди. Збільшення цієї фракції виявляють за первинних і вторинних гіперліпопротеїнеміях, захворюваннях печінки, нефротичного синдрому, виразці шлунка, що кровоточить, гіпотиреозі. Зменшення фракції  $\beta$ -глобулінів спостерігається за гіпо- $\beta$ -ліпопротеїнемії.

Фракція  $\gamma$ -глобулінів містить імуноглобуліни G, A, M, D, E. Збільшення вмісту  $\gamma$ -глобулінів відмічається за гепатиту, цирозу печінки, за реакції системи імунітету під час синтезу антитіл і аутоантиті, зокрема за вірусних і бактеріальних інфекцій, запаленні, колагенозу, руйнування тканин і опіку, а також може спостерігатися за ревматоїдного артриту, системного червоного



вовчака, хронічного лімфолейкозу, ендотеліомі, остеосаркомі, кандидомікозі. Зменшення фракції  $\gamma$ -глобулінів може бути фізіологічним та вродженим, а також спостерігатися за хвороб імунної системи, зокрема зниження імунної відповіді організму.

Отже, на нашу думку, отримані нами результати за дослідження динаміки змін протеїну загального, білкових фракцій за впливу Феруму (II та III) засвідчують зміни функціонального стану печінки та зумовлені ростом поросят.

Показники вмісту глюкози, Кальцію загального та Фосфору неорганічного у сироватці крові поросят дослідних груп суттєво не відрізнялися від контролю впродовж усього дослідження.

Отже, виходячи з того, що біохімічні дослідження включають аналіз показників, які відображають функціональний стан окремих органів/систем, результати наших досліджень засвідчили, в основному, зміни функціонального стану печінки тварин, що може бути пов'язано з стимуляцією кровотворної функції в організмі поросят.

### **5.5 Уміст Феруму у сироватці крові та його масова частка у крові, печінці і селезінці за впливу препаратів Феруму у валентностях III та IV**

Ферум належить до найбільш важливих для життєдіяльності організму мікроелементів. Основна його частина знаходиться у крові – 60 %, у печінці, селезінці, м'язовій тканині і кістковому мозку – близько 20 %, решта 20 % витрачається на синтез клітинних ензимів.

Ферум є багатофункціональним мікроелементом: бере участь в процесі кровотворення, у транспортуванні Оксигену по кровоносній системі від легень до органів і тканин, входить у структуру гемоглобіну; бере участь в імунобіологічних процесах; забезпечує діяльність щитоподібної залози, антитоксичну функцію печінки тощо. За нестачі в організмі даного мікроелементу розвивається ферумдефіцитна анемія.

Важливим маркером протианемічної ефективності лікарських препаратів є дослідження умісту Феруму у сироватці крові поросят та масової частки мікроелементу у крові та внутрішніх (кровотворних) органах.

Динаміка змін умісту Феруму в сироватці крові поросят контрольної та дослідних груп наведена у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

**Динаміка вмісту Феруму у сироватці крові поросят за впливу препаратів Феруму у валентностях III та IV, ммоль/л ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )**

Період дослідження, доба	Група поросят		
	I контрольна	II дослідна	III дослідна
На 7 добу	24,1±2,58	40,5±2,32*	37,3±2,95*
На 14 добу	20,8±1,01	48,5±3,51*	29,4±0,76*
На 30 добу	14,7±0,912	22,0±0,77*	17,6±1,22

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

З даних, наведених у таблиці 5.5, випливає, що на 7, 14 та 30 доби вміст 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.

Слід відмітити, що вміст Феруму був більшим у сироватці крові поросят обох дослідних груп (застосовували розчини Феруму у валентності IV), порівняно з контролем (застосовували Ферум у валентності II). Це свідчить про те, що високовалентний Ферум створює депо мікроелементу у сироватці крові на більш тривалий час. Більш високим був вміст Феруму в сироватці крові поросят II групи, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV), розчинений у реополіглюкіні.

Дослідження масової частки Феруму у печінці та селезінці пояснюються тим, що він накопичується здебільшого в цих внутрішніх органах. Поряд з цим визначали масову частку Феруму у крові.

Нашими дослідженнями встановлено, що уміст Феруму в крові, печінці та селезінці піддослідних поросят залежав від застосованого препарату (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

**Масова частка Феруму у крові, печінці та селезінці поросят віком 30 діб за впливу препаратів Феруму (III) і (IV), мг/кг ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )**

Показник	Група поросят	
	I контрольна	II дослідна
Кров	212,6±3,22	266,6±4,48*
Печінка	94,8±2,22	106,8±1,77*
Селезінка	92,4±0,82	101,7±0,95*

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

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

Вважаємо закономірним те, що масова частка Феруму у крові є більшою, ніж масові частки Феруму у печінці та селезінці. Останні є другорядними кровотворними органами порівняно з першочерговою кровотворною роллю кісткового мозку, а у крові постійно забезпечуються основні функції Феруму в організмі.

## РОЗДІЛ 6

### ПРОТИАНЕМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КЛАТРОХЕЛАТУ ФЕРУМУ(IV) ЗА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ СУПОРΟΣНИМ СВИНОМАТКАМ

#### 6.1 Динаміка маси тіла поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV)

Сучасна профілактика ферумдефіцитної анемії поросят основана на застосуванні ферумдекстранових препаратів поросяттам-сисунам у перші доби після народження та повторно через 7 діб. Також як превентивний захід щодо розвитку анемії рекомендують змащувати вим'я свиноматок розчинами, які містять солі Феруму, Купруму, Кобальту. Проте застосування свиноматкам препаратів Феруму з метою профілактики анемії поросят не знайшло широкого розповсюдження як в Україні, так і за кордоном. Отже, нашою метою було дослідження протианемічної ефективності за застосування клатрохелату Феруму(IV) супоросним свиноматкам.

Упродовж науково-виробничого досліджу, який тривав 2 місяці, особливу увагу було зосереджено на змінах в організмі поросят дослідної групи порівняно з показниками у поросят контрольної групи, у ймовірний період прояву ферумдефіцитної анемії. Акцентувалося на вивченні ефективності нової схеми профілактики цього захворювання, основаної на протианемічній дії клатрохелату Феруму(IV), введеного у період супоросності свиноматкам.

Було досліджено динаміку маси тіла поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV).

Отже, на першу добу життя різниці у масі тіла поросят контрольної та дослідної груп не було. Маса тіла поросят віком 5 діб у дослідній групі була в 1,3 рази вірогідно меншою, ніж маса тіла поросят контрольної групи (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

**Маса тіла піддослідних поросят, г ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )**

Вік поросят, діб	Група поросят	
	I контрольна	II дослідна
1	1781,0±26,79	1706,9±31,09
5	2858,0±62,63	2191,8±82,12*
9	3145,9±87,22	3263,3 ±141,35*
12	3603,8±61,41	4110,8±175,77*
30	7583,3±84,63	10262,2 ±333,76*
60	20266,7±270,75	25574,4±957,20*

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

На нашу думку, зміни маси тіла поросят контрольної групи на 5 добу корелюють з тим, що їм на другу добу життя було введено традиційний ферумдекстрановий препарат «Юніферон», що забезпечував вплив на обмін речовин шляхом активації процесів синтезу та на загальний стан організму тварин.

На 9, 12, 30 та 60 доби маса тіла поросят дослідної групи зростала інтенсивніше, ніж маса тіла поросят контрольної групи і була більшою в 1,03, 1,14, 1,35 та 1,26 рази відповідно, порівняно з контролем.

## **6.2 Уміст гемоглобіну та морфологічні показники крові поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV)**

За проведення діагностики анемії особливо інформативними даними є кількість еритроцитів, уміст гемоглобіну, гематокритна величина тощо (табл. 6.2).

**Уміст гемоглобіну, гематокритна величина та морфологічні показники крові поросят за дії препаратів Феруму ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )**

Показник	Вік поросят, діб	Група поросят	
		I контрольна	II дослідна
Гемоглобін HGB, г/л	1	82,0 ± 0,72	83,6 ± 1,08
	5	73,3 ± 0,74	65,2 ± 2,44*
	9	80,6 ± 1,78	57,7 ± 1,47*
	12	72,6 ± 1,99	57,3 ± 2,14*
	30	120,2 ± 3,77	94,3 ± 3,25*
	60	130,0 ± 5,10	122,71 ± 2,07
Показник гематокриту НСТ, %	1	32,4 ± 0,72	29,8 ± 0,45
	5	31,2 ± 0,20	22,0 ± 0,77*
	9	34,3 ± 0,77	20,0 ± 0,51*
	12	36,8 ± 0,43	19,8 ± 0,89*
	30	42,5 ± 0,77	32,7 ± 1,08*
	60	44,1 ± 0,56	41,2 ± 0,56*
Еритроцити RBC, Т/л	1	4,0 ± 0,1	4,2 ± 0,09
	5	3,8 ± 0,06	3,3 ± 0,15*
	9	4,1 ± 0,11	3,5 ± 0,12*
	12	3,9 ± 0,11	3,7 ± 0,18
	30	6,7 ± 0,05	6,0 ± 0,12*
	60	7,3 ± 0,12	7,2 ± 0,04
Лейкоцити WBC, тис./мкл	1	5,2 ± 0,3	5,0 ± 0,34
	5	6,8 ± 0,18	8,2 ± 0,54*
	9	7,3 ± 0,26	7,1 ± 0,14
	12	8,1 ± 0,21	9,7 ± 0,49*
	30	10,6 ± 0,15	10,4 ± 0,63*
	60	16,9 ± 0,65	18,9 ± 0,94

Тромбоцити PLT, тис./ мм <sup>3</sup>	1	417,3 ± 9,04	424,2 ± 20,60
	5	458,7 ± 9,03	429,8 ± 37,34
	9	468,4 ± 8,47	491,9 ± 44,08
	12	480,3 ± 14,18	834,5 ± 34,98*
	30	447,6 ± 17,9	382,1 ± 50,01
	60	408,4 ± 7,05	352,0 ± 21,19*

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

Результати, представлені в таблиці 6.2, засвідчують, що уміст гемоглобіну в крові поросят дослідної групи у період з 5 до 30 доби був вірогідно нижчим, ніж у контролі в 1,1–1,3 рази, тоді як на 60 добу не відрізнявся від показника у тварин контрольної групи. Проте, в усі періоди досліджень уміст гемоглобіну в поросят контрольної та дослідної груп був у межах фізіологічних значень.

Кількість еритроцитів у крові – один з найбільш важливих показників, що характеризує систему крові та найбільш численний морфологічний елемент крові, що містить гемоглобін. Ці клітини утворюються з ретикулоцитів після їх виходу з кісткового мозку. Збільшення кількості еритроцитів у крові, що має назву еритроцитоз, є одним з характерних лабораторних ознак еритремії й засвідчує про захворювання серця та легень, а зменшення кількості еритроцитів – основний критерій анемії.

Кількість еритроцитів у крові поросят дослідної та контрольної груп на першу, 12, 30 і 60 доби життя майже не відрізнялася і була у межах фізіологічних коливань. Проте, у критичний період прояву ферумдефіциту у поросят (5–9 доби) даний показник був вірогідно нижчим у 1,2 рази у поросят дослідної групи, порівняно з контролем.

Величина гематокриту показує співвідношення між об'ємом плазми і форменими елементами крові, а індекси крові характеризують співвідношення між еритроцитами й насиченням їх гемоглобіном за норми та патології.

Зниження гематокритного показника відмічають за анемії, а підвищення – за еритремії. Згідно результатів наших досліджень величина гематокриту протягом всього періоду дослідження була вірогідно вищою у поросят контрольної групи, причому найвищою була різниця на 9 та 12 доби – в 1,7 та 1,9 рази відповідно. Але значення даного показника у крові поросят дослідної групи було у межах фізіологічних коливань.

Як відомо, до складу крові входять також клітини тромбоцити та лейкоцити. Основна функція перших зводиться до участі у згортанні крові, а підвищення умісту останніх може бути ознакою інфекцій (бактеріальних, вірусних, грибних), гострих запальних процесів в органах, травматичних уражень тканин, захворювань щитоподібної залози, гострих кровотеч, злоякісних пухлин. У наших дослідженнях динаміка змін кількості лейкоцитів характеризувалася тим, що на 5 та 12 доби життя у крові поросят дослідної групи даний показник був вірогідно вищим у 1,2 рази порівняно з контролем. Кількість тромбоцитів у крові поросят дослідної відрізнялася від показника у крові тварин контрольної групи тільки на 12 добу і була більшою у 1,7 рази.

Також, діагностуючи анемію, використовують низку характеристик еритроцитів та інших формених клітин крові:

- середній об'єм еритроцитів (MCV) – показник, що означає наявність мікроцитозу чи макроцитозу еритроцитів;
- середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH) – показник, який є ознакою наявності нормохромної, гіпохромної або гіперхромної анемії;
- середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC) – показник, що використовується для діагностики анемії;
- ширина розподілу еритроцитів (RDW-CV) – показник, який дає оцінку анізацитозу еритроцитів (кількісна оцінка еритроцитів за розміром) (табл. 6.3).



**Індекси крові поросят  
за дії препаратів Феруму (M±m, n=15)**

Показник	Вік поросят, діб	Група тварин	
		I контрольна	II дослідна
Середній об'єм еритроцита MCV, мкм <sup>3</sup>	1	72,3 ± 0,34	71,8 ± 0,30
	5	68,0 ± 1,16	67,3 ± 1,03
	9	65,3 ± 1,24	57,9 ± 0,78*
	12	62,9 ± 0,67	52,6 ± 0,75*
	30	58,9 ± 0,64	54,3 ± 1,16*
	60	61,6 ± 0,72	58,0 ± 0,68
Ширина розподілу еритроцитів RDW, %	1	15,6 ± 0,11	15,6 ± 0,10
	5	16,4 ± 0,22	17,7 ± 0,29
	9	18,2 ± 0,27	23,5 ± 0,36*
	12	14,8 ± 0,43	37,8 ± 0,26*
	30	13,3 ± 0,39	26,0 ± 0,87*
	60	14,3 ± 0,56	15,8 ± 0,15*
Середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті MCH, пкг	1	20,4 ± 0,20	20,1 ± 0,17
	5	19,3 ± 0,11	19,8 ± 0,31*
	9	18,2 ± 0,20	16,7 ± 0,21
	12	17,8 ± 0,28	15,3 ± 0,26*
	30	17,2 ± 0,18	15,5 ± 0,35*
	60	17,4 ± 0,17	17,1 ± 0,21
Концентрація гемоглобіну в еритроцитах MCHC, %	1	27,46 ± 0,25	28,0 ± 0,13*
	5	28,5 ± 0,22	29,5 ± 0,15*
	9	29,0 ± 0,29	28,9 ± 0,31
	12	29,5 ± 0,24	29,1 ± 0,41
	30	29,2 ± 0,16	28,7 ± 0,16*
	60	29,6 ± 0,15	29,7 ± 0,14

Середній об'єм тромбоцитів MPV, мкм <sup>3</sup>	1	8,2 ± 0,12	8,1 ± 0,12
	5	8,1 ± 0,16	8,9 ± 0,13*
	9	8,4 ± 0,14	6,9 ± 0,10*
	12	8,6 ± 0,22	7,3 ± 0,17*
	30	9,6 ± 0,06	6,6 ± 0,07*
	60	9,2 ± 0,12	7,9 ± 0,13*
Ширина розподілу тромбоцитів PDW, %	1	18,1 ± 0,13	17,8 ± 0,10
	5	18,3 ± 0,22	18,0 ± 0,10
	9	17,5 ± 0,21	17,2 ± 0,10
	12	17,2 ± 0,22	16,3 ± 0,06*
	30	17,6 ± 0,28	16,1 ± 0,05*
	60	18,0 ± 0,29	16,9 ± 0,10*
Тромбокрит PCT, %	1	0,4 ± 0,02	0,3 ± 0,01
	5	0,4 ± 0,01	0,4 ± 0,04
	9	0,3 ± 0,01	0,2 ± 0,04
	12	0,3 ± 0,02	0,4 ± 0,05
	30	0,4 ± 0,03	0,3 ± 0,03*
	60	0,4 ± 0,02	0,2 ± 0,03

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

Динаміка змін еритроцитарних індексів крові дослідних груп майже не відрізнялась від контролю, а виявлені відмінності у ній, порівняно з контролем, пояснюються біодоступністю Феруму у III та IV валентностях на різних етапах біотрансформації ферумовмісних сполук в організмі, адже анемічного стану у поросят ні в контрольній, ні в дослідній групах не спостерігали.

На 9 та 12 доби показник середнього об'єму еритроцитів був вірогідно нижчий у 1,3 та 1,2 рази відповідно у поросят дослідної групи порівняно з контролем. Динаміка ширини розподілу еритроцитів відрізнялася, адже даний показник був, навпаки, більшим у поросят дослідної групи, починаючи з

5 доби – незначно, а вже з 9 доби – у 1,3 рази, на 12 добу – у 2,6 рази, а на 30 добу – у 2,0 рази порівняно з контролем та на 60 добу – майже не відрізнявся від контролю.

Динаміка показників, які характеризують уміст гемоглобіну, – концентрація гемоглобіну в еритроцитах та середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті майже не відрізнялися протягом періоду дослідження, тільки показник середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті на 12 та 30 доби був більшим (у 1,2 рази) у поросят контрольної групи.

Середній об'єм тромбоцитів на 9 та 12 доби життя поросят був вірогідно меншим у тварин дослідної групи в 1,2 рази, а на 30 добу – в 1,5 рази, проте на 60 добу вже у 1,2 рази порівняно з контролем. Показники ширини розподілу тромбоцитів та тромбокрити у поросят дослідної групи протягом періоду досліджень були у межах фізіологічних значень.

### **6.3 Уміст протеїну загального та білкових фракцій у сироватці крові поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV)**

Загальновідомо, що обмін білків у організмі є інтегруючою ланкою, відповідальною за гомеостаз, оскільки внутрішньоклітинна відповідь на дію екзогенних чинників здійснюється за участю протеїнів. Уміст протеїну загального і співвідношення його фракцій у сироватці крові характеризують ступінь реактивності, дозволяють оцінити стан обміну протеїнів і рівень їх синтезу в організмі [136, 137].

Згідно даних І. Я. Коцюмбаса (2006), на підставі вивчення протеїнового спектру оцінюють білоксинтезувальну функцію печінки. Встановлено, що всі альбуміни та значна частина (до 80 %)  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - та  $\beta$ -глобулінів синтезуються у печінці, а  $\gamma$ -глобуліни – в клітинах ретикулоендотеліальної системи. Альбумін – основний секреторний білок, який синтезується в печінці. Кількісно він становить близько половини всіх протеїнів, які продукуються клітинами печінки.

Молекули альбуміну, що синтезуються на рибосомах гладкої ендоплазматичної сітки, виділяються безпосередньо в кров печінкових протоків. Отже, ступінь вираженості гіпопротеїнемії є показником тяжкості перебігу процесу в печінці [136].

У наших дослідженнях уміст протеїну загального в сироватці крові поросят визначали на 1, 5, 12 та 30 доби (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

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

Вік поросят, діб	Група поросят	
	I контрольна	II дослідна
1	22,0 ± 0,51	23,4 ± 0,39*
5	46,0 ± 0,36	55,5 ± 1,40*
12	44,1 ± 0,50	61,6 ± 0,98*
30	47,7 ± 0,33	49,6 ± 0,38*

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

Результати досліджень, представлені в таблиці 6.4, підтверджують, що клатрохелат Феруму(IV) стимулює синтез протеїнів в організмі. Так, рівень протеїну загального у сироватці крові поросят дослідної групи на 5 та 12 доби був вірогідно вищим у 1,2 та в 1,4 рази відповідно, ніж у сироватці крові поросят контрольної групи, а на 1 та 30 доби також перевищував показник контролю ( $p \leq 0,05$ ). Значення вмісту протеїну загального в сироватці крові поросят обох груп були у межах фізіологічних коливань протягом всього періоду досліджень.

Важливим біохімічними показниками, які характеризують функціональний стан органів і систем, є показники протеїнового спектру сироватки крові – аналіз, що дозволяє визначити співвідношення кількості різних фракцій білків (альбумінів,  $\alpha_1$ -глобулінів,  $\alpha_2$ -глобулінів,  $\beta$ -глобулінів,  $\gamma$ -глобулінів) у сироватці крові між собою (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

Динаміка білкових фракцій у сироватці крові поросят ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )

Показник	Вік поросят, діб	Група поросят	
		I контрольна	II дослідна
Альбуміни, %	1	50,7 ± 0,58	59,1 ± 1,00*
	5	52,8 ± 0,24	58,7 ± 0,71*
	9	54,1 ± 0,29	56,8 ± 0,56*
	30	58,2 ± 0,60	62,3 ± 0,57
$\alpha_1$ -глобуліни, %	1	2,0 ± 0,12	2,9 ± 0,16*
	5	2,2 ± 0,09	2,1 ± 0,07
	9	2,0 ± 0,12	3,5 ± 0,47*
	30	1,9 ± 0,12	1,68 ± 0,09
$\alpha_2$ -глобуліни, %	1	10,3 ± 0,39	8,1 ± 0,39*
	5	10,5 ± 0,49	7,7 ± 0,58*
	9	10,0 ± 0,16	10,0 ± 0,70
	30	9,8 ± 0,18	8,3 ± 0,31*
$\beta$ -глобуліни, %	1	16,0 ± 0,31	14,2 ± 0,39*
	5	16,2 ± 0,23	11,0 ± 0,20*
	9	15,0 ± 0,23	15,6 ± 0,15
	30	12,4 ± 0,37	14,2 ± 0,42*
$\gamma$ -глобуліни, %	1	16,0 ± 0,24	15,7 ± 1,45
	5	17,0 ± 0,39	19,5 ± 0,69*
	9	16,3 ± 0,25	16,4 ± 0,45
	30	16,6 ± 0,20	13,4 ± 0,40*
А/Г коефіцієнт	1	1,3 ± 0,06	1,5 ± 0,06
	5	1,1 ± 0,02	1,4 ± 0,03*
	9	1,3 ± 0,02	1,3 ± 0,04
	30	1,5 ± 0,04	1,6 ± 0,04

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

Згідно даних, наведених у табл. 6.5, уміст альбумінів упродовж всього періоду дослідження був вірогідно вищим у сироватці крові поросят дослідної групи порівняно з контролем. Збільшення рівня протеїну загального та його основної фракції – альбумінів у сироватці крові поросят дослідної групи, засвідчує про активацію анаболічного шляху обміну протеїнів та переважання процесів синтезу.

Уміст  $\alpha_1$ -глобулінів був у 1,8 рази вірогідно вищим на 9 добу у поросят дослідної групи порівняно з контролем; показник  $\alpha_2$ -глобулінів, навпаки, був нижчим у 1,4 рази у поросят дослідної групи на 5 добу, а на 9 добу майже не відрізнявся від контролю. Уміст  $\beta$ -глобулінів на початку дослідження був вірогідно нижчим у сироватці крові поросят дослідної групи, але на 5 добу був нижче вже у 1,5 рази ніж, у контролі; проте на 9 добу майже не відрізнявся від показника у сироватці крові поросят контрольної групи, а на 30 добу – вірогідно перевищував показник контролю.

Рівень  $\gamma$ -глобулінів на 5 добу у сироватці крові поросят дослідної групи був у 1,2 рази вищим порівняно з контролем, проте на 30 добу, навпаки, у стільки ж разів нижчим. Зміни вмісту окремих фракцій протеїнів у сироватці крові поросят, ймовірно, зумовлені з напруженням обмінних процесів у організмі. На зміну складу протеїнів сироватки крові поросят, в тому числі на вміст  $\gamma$ -глобулінів, суттєвий вплив має їх надходження з молозивом свиноматки. А вже із збільшенням часу від опоросу, змінюється склад молозива, а вміст  $\gamma$ -глобулінів у ньому зменшується. Також вплив на вміст різних фракцій білка у сироватці крові мають корми, які уже інтенсивно споживаються поросятами. Упродовж усього періоду досліджень значення показників обміну білків у сироватці крові поросят обох груп були у межах фізіологічних значень.

Протеїновий коефіцієнт – співвідношення альбумінів до глобулінів (А/Г) у сироватці крові поросят дослідної групи був вищим на першу, п'яту та тридцяту доби, порівняно з показником у тварин контрольної групи.

#### 6.4 Уміст Феруму і Купруму в сироватці крові поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV)

Відомо, що дослідження вмісту Феруму в сироватці крові важливе для скринінгу, діагностики ферумдефіцитних анемії, а також для оцінки ефективності лікування хворих на ферумдефіцитну анемію. Тому одним із завдань нашого дослідження було визначення умісту Феруму у сироватці крові поросят за впливу різних ферумовмісних препаратів (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

#### Динаміка умісту Феруму у 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 ± 0,43	3,8 ± 0,76
5 доба	8,5 ± 0,14	4,2 ± 0,46*
12 доба	22,6 ± 0,44	6,8 ± 0,52*
30 доба	14,7 ± 0,29	14,5 ± 1,17

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

З даних, наведених у таблиці 6.6, видно, що у сироватці крові новонароджених (на 1 добу) поросят дослідної групи вміст Феруму був незначно вищим, оскільки всі вони були народжені від свиноматок, яким двохразово вводили препарат Феруму(IV) у період супоросності. На 5 добу життя даний показник був удвічі вищим у поросят контрольної групи порівняно з таким у сироватці крові поросят дослідної групи, що можна пояснити тим, що згідно традиційної схеми профілактики ферумдефіцитної анемії, поросят контрольної групи на 2 добу життя вводили ферумдекстрановий препарат юніферон. Слід зазначити, що жодних клінічних ознак анемії у поросят дослідної

групи не спостерігалось. Такою ж була різниця у показниках і на 12 добу життя поросят, проте на 30 добу, коли вже минув критичний період розвитку ферумдефіцитної анемії, вміст Феруму у сироватці крові поросят контрольної та дослідної груп не відрізнявся.

Загальновідомо важливе значення для організму тварин мікроелементу Купруму. Так, йому належить важлива біологічна роль у гемоцитопоезі, імунних реакціях, він сприяє росту і розвитку організму, входить до складу вітамінів, гормонів, ензимів, пігментів, забезпечує антиоксидантний захист організму.

Нами досліджено вплив Феруму різної валентності у складі ферумовмісних препаратів на вміст Купруму в сироватці крові поросят (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

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

Вік поросят, дів	Група поросят	
	I контрольна	II дослідна
1	16,0 ± 0,17	16,5 ± 0,16
5	18,0 ± 0,26	17,1 ± 0,24*
12	20,8 ± 0,41	21,3 ± 0,57
30	14,5 ± 0,30	13,6 ± 0,54

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

Згідно даних, представлених у таблиці 6.7, вміст Купруму в сироватці крові поросят дослідної (за застосування клатрохелату Феруму(IV) супоросним свиноматкам) та контрольної (за застосування ферумдекстранового препарату новонародженим поросят) груп був майже однаковим упродовж періоду дослідження та знаходився у межах фізіологічних коливань.



### 6.5 Динаміка маси тіла поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV) та ціанокобаламін

За дослідження протианемічної ефективності клатрохелату Феруму(IV) та ціанокобаламіну упродовж науково-виробничого досліджу, який тривав 30 діб, особливу увагу було зосереджено на наявності клінічних ознак анемії у поросят, результатах морфологічних, біохімічних (у тому числі вмісту в сироватці крові церулоплазміну, еритропоетину, феритину, трансферину, показника насичення трансферину Ферумом, ферумзв'язувальної здатності сироватки крові), імунологічних досліджень крові/сироватки крові, масової частки Феруму у внутрішніх органах поросят.

Під час клінічних досліджень нових лікарських препаратів показники змін маси тіла піддослідних тварин засвідчують ступінь впливу досліджуваних речовин/сполук на ріст та розвиток організму (табл. 6.8). Більше того, такі дані є необхідними, якщо дослідження проводяться на молодих тваринах. Необхідно також брати до уваги те, що із збільшенням віку тварин приріст їх маси зменшується.

Таблиця 6.8

Динаміка маси тіла піддослідних 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 показником у поросят контрольної групи.

У проведених нами дослідженнях уже на першу добу життя поросят спостерігали різницю маси тіла поросят контрольної та дослідної груп. Так, маса тіла поросят, народжених від свиноматок, яким у період супоросності вводили розчин клатрохелату Феруму(IV) та розчин ціанокобаламіну, була в 1,4 рази меншою ( $p \leq 0,05$ ), порівняно з показником контролю.

На п'яту добу маса тіла поросят дослідної групи була в 1,5 рази меншою ( $p \leq 0,05$ ), ніж маса тіла поросят контрольної групи. Слід відмітити, що на другу добу життя поросят контрольної групи було введено традиційний ферумдекстрановий препарат, що забезпечував вплив на обмін речовин та проявляв стимулюючий ефект щодо процесів синтезу в організмі поросят.

На 9 та 12 доби різниця у масі тіла поросят дослідної та контрольної груп була менш вираженою. 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.

Отже, клатрохелат Феруму(IV), який застосовували супоросним свиноматкам, у період з 1 по 12 доби життя поросят проявляє менший вплив на їх прирости маси тіла, ніж традиційний препарат, застосований поросят на другу добу після народження. Однак, у послідуочі періоди вирощування його вплив на прирости маси тіла поросят, отриманих від таких свиноматок, перевищували показники у поросят, яким застосовували традиційні ферумдекстри.

### 6.6 Уміст гемоглобіну та морфологічні показники крові поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV) та ціанокобаламін

Загальновідомо, що за діагностики ферумдефіцитної анемії особливо інформативними є результати морфологічних досліджень крові. На даному етапі клінічних досліджень клатрохелату Феруму(IV) було проведено визначення динаміки умісту гемоглобіну та морфологічних показників крові поросят упродовж 30 діб експерименту – на 1, 5, 9, 12 та 30 доби (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

#### Уміст гемоглобіну, гематокритна величина та морфологічні показники крові поросят за дії препаратів Феруму ( $M \pm m$ , $n=15$ )

Показник	Вік поросят, діб	Група поросят	
		I контрольна	II дослідна
Гемоглобін HGB, г/л	1	81,3 ± 0,62	87,9 ± 3,01*
	5	71,8 ± 0,74	89,8 ± 4,70*
	9	79,2 ± 1,60	55,7 ± 0,24*
	12	70,5 ± 1,99	51,7 ± 0,92*
	30	117,1 ± 1,75	76,0 ± 1,58*
Показник гематокриту HCT, %	1	31,8 ± 0,64	27,8 ± 0,97*
	5	30,0 ± 0,13	23,7 ± 0,64*
	9	31,8 ± 0,64	17,2 ± 0,20*
	12	32,9 ± 0,51	15,0 ± 0,14*
	30	40,7 ± 0,62	25,5 ± 0,17*
Еритроцити RBC, Т/л	1	3,9 ± 0,08	3,8 ± 0,16
	5	3,6 ± 0,13	3,5 ± 0,09
	9	3,8 ± 0,11	3,0 ± 0,01
	12	3,7 ± 0,10	2,8 ± 0,02*
	30	6,3 ± 0,12	5,0 ± 0,07*

Лейкоцити WBC, тис./мкл	1	5,3 ± 0,14	5,4 ± 0,41
	5	7,1 ± 0,11	9,8 ± 0,12*
	9	7,5 ± 0,26	9,9 ± 0,50
	12	7,7 ± 0,24	6,7 ± 0,23*
	30	9,8 ± 0,13	9,4 ± 0,31
Тромбоцити PLT, тис./ мм <sup>3</sup>	1	391,3 ± 9,94	407,2 ± 29,62
	5	474,2 ± 8,18	521,8 ± 24,56
	9	498,9 ± 5,88	624,8 ± 13,70*
	12	485,0 ± 9,77	907,5 ± 15,53*
	30	457,5 ± 7,58	450,5 ± 10,17

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

Результати, представлені в таблиці 6.9, засвідчують, що уміст 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 умістом гемоглобіну у крові поросят контрольної групи. Натомість на 9, 12 та 30 доби, навпаки, уміст гемоглобіну в крові поросят дослідної групи був вірогідно нижчим у 1,42, 1,36 та 1,54 ( $p \leq 0,05$ ) рази відповідно, ніж у контролі. Величина гематокриту протягом всього періоду дослідження була вірогідно більшою у поросят контрольної групи, причому найвищою була різниця на 9 та 12 доби – в 1,85 та 2,19 рази відповідно. Кількість еритроцитів у крові поросят дослідної та контрольної груп на першу та п'яту доби життя не відрізнялася і була у межах фізіологічних коливань. Проте у критичний період прояву ферумодефіциту (9 та 12 доби життя) даний показник був вірогідно нижчим у 1,27 і 1,32 рази у крові поросят дослідної групи, порівняно з контролем. Втім, на 30 добу дана різниця зменшувалась і становила – 1,26 рази. Слід відмітити, що вищеописані морфологічні показники крові поросят дослідної та контрольної груп не виходили за межі фізіологічних значень. Такі результати засвідчують здатність

високовалентного Феруму у повній мірі забезпечувати життєвоважливу потребу організму поросят у мікроелементі Ферумі.

Кількість лейкоцитів – клітин, які виконують в основному захисну функцію в організмі – у крові поросят контрольної та дослідної груп майже не відрізнялась на першу та 30 доби життя поросят. Натомість, на 5 та 9 була більшою у крові поросят дослідної групи у 1,38 ( $p \leq 0,05$ ) та 1,32 рази відповідно, а на 12 добу меншою у 1,15 рази ( $p \leq 0,05$ ).

Кількість тромбоцитів – клітин, основна функція яких пов'язана із забезпеченням процесів гемостазу і тромбозу – у крові поросят дослідної групи на 1 та 5 доби майже не відрізнялася від кількості тромбоцитів у крові поросят контрольної групи. Проте на 9 та 12 доби зростала у 1,25 та 1,87 рази ( $p \leq 0,05$ ) відповідно, порівняно з контролем.

Також, діагностуючи анемію, використовують низку характеристик еритроцитів та інших клітин крові (табл. 6.10).

Таблиця 6.10

**Індекси крові поросят за дії препаратів Феруму ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )**

Показник	Вік поросят, діб	Група тварин	
		I контрольна	II дослідна
Середній об'єм еритроцита MCV, мкм <sup>3</sup>	1	72,4 ± 0,29	73,0 ± 0,83
	5	67,6 ± 0,86	69,2 ± 0,55*
	9	64,0 ± 0,61	56,2 ± 0,59
	12	59,1 ± 0,34	51,5 ± 0,40*
	30	57,5 ± 0,50	48,6 ± 1,01*
Ширина розподілу еритроцитів RDW, %	1	15,2 ± 0,21	14,4 ± 0,12*
	5	16,2 ± 0,22	16,8 ± 0,10
	9	19,0 ± 0,21	31,7 ± 1,38
	12	16,6 ± 0,45	38,0 ± 0,31*
	30	15,3 ± 0,46	30,8 ± 0,24*
Середній вміст гемоглобіну в	1	20,2 ± 0,20	22,9 ± 0,43*
	5	18,4 ± 0,18	26,7 ± 0,93*

одному еритроциті МСН, пкг	9	18,1 ± 0,20	18,4 ± 0,18
	12	17,2 ± 0,21	16,5 ± 0,26*
	30	16,7 ± 0,15	15,6 ± 0,23*
Концентрація гемоглобіну в еритроцитах МСНС, %	1	27,09 ± 0,26	29,5 ± 0,79*
	5	28,2 ± 0,28	38,4 ± 1,09*
	9	28,0 ± 0,26	30,9 ± 1,98
	12	29,1 ± 0,25	32,7 ± 0,19*
	30	29,0 ± 0,19	31,4 ± 0,07*
Середній об'єм тромбоцитів MPV, мкм <sup>3</sup>	1	8,4 ± 0,08	9,1 ± 0,14*
	5	8,0 ± 0,08	8,3 ± 0,19*
	9	8,2 ± 0,15	7,6 ± 0,04*
	12	8,5 ± 0,18	8,9 ± 0,37
	30	8,9 ± 0,06	7,5 ± 0,15*
Ширина розподілу тромбоцитів PDW, %	1	18,0 ± 0,11	17,8 ± 0,18
	5	18,4 ± 0,20	18,6 ± 0,13*
	9	17,4 ± 0,19	17,1 ± 0,15*
	12	17,2 ± 0,20	16,9 ± 0,12
	30	17,0 ± 0,18	16,0 ± 0,04*
Тромбокрит PCT, %	1	0,4 ± 0,02	0,4 ± 0,01
	5	0,4 ± 0,01	0,4 ± 0,02
	9	0,3 ± 0,01	0,4 ± 0,02*
	12	0,3 ± 0,02	0,3 ± 0,02
	30	0,4 ± 0,03	0,3 ± 0,01*

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

Середній об'єм еритроцита (MCV) є кількісним показником об'єму еритроцитів; відповідно до його значень проводять диференціацію анемії на мікроцитарні, нормоцитарні і макроцитарні. Згідно даних таблиці 6.10, середній об'єм еритроцита у поросят дослідної групи найбільше відрізнявся від показника

середнього об'єму еритроцита у поросят контрольної групи на 12 добу – був вірогідно меншим у 1,15 ( $p \leq 0,05$ ) рази порівняно з контролем, тоді як в інші періоди досліджень величини майже не відрізнялися.

Ширина розподілу еритроцитів (RDW-CV) є кількісним показником еритроцитів за їх розмірами, тобто відображає оцінку анізацитозу еритроцитів. У наших дослідженнях ширина розподілу еритроцитів у крові поросят дослідної групи на 1 та 5 доби спочатку не відрізнялась від контролю, натомість була більшою на 9, 12 та 30 доби дослідження у 1,67; 2,29; 2,01 рази відповідно відносно ширини розподілу еритроцитів у крові поросят контрольної групи.

Середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті (MCH), який за клінічним значенням аналогічний колірному показнику та за допомогою якого також проводять диференціацію анемії різних видів (нормохромні, гіперхромні, гіпохромні), у наших дослідженнях був вірогідно більшим у поросят дослідної групи у 1,45 рази на 5 добу життя порівняно з контролем.

Середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах (MCHC), яка відображає ступінь насичення еритроцита гемоглобіном, у наших дослідженнях найбільше відрізнялася на 5 добу і була вірогідно більшою у 1,36 рази у поросят дослідної групи, порівняно з контролем.

Середній об'єм тромбоцитів (MPV), який показує зрілість тромбоцитів, упродовж періоду досліджень коливався у межах фізіологічних значень, що корелює з попередніми клінічними дослідженнями на поросятах, за яких на 9 та 12 доби життя поросят даний показник був вірогідно нижчим у тварин дослідної групи в 1,2 рази, на 30 добу – в 1,5 рази, проте на 60 добу вже у 1,2 рази порівняно з контролем.

Ширина розподілу тромбоцитів (PDW) вказує на неоднорідність популяції кров'яних пластинок за розмірами та відображає ступінь зміни клітин за розміром. Тромбокрит (PCT) є співвідношенням об'єму тромбоцитів до загального об'єму крові і використовується для оцінки ризику виникнення кровотеч та тромбозів. У наших дослідженнях динаміка показників ширини розподілу тромбоцитів та тромбокрити була подібною до попередніх результатів

клінічних досліджень клатрохелату Феруму(IV) за введення його супоросним свиноматкам, зокрема дані показники у поросят дослідної групи майже не відрізнялися від показників у тварин контрольної групи протягом періоду досліджень та були у межах фізіологічних значень.

### **6.7 Уміст протеїну загального в сироватці крові поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV) та ціанокобаламін**

Загальновідомо, що білки в обміні речовин мають особливе значення. Обмін білків координує, регулює та інтегрує більшість хімічних перетворень, а також є важливою ланкою, відповідальною за гомеостаз, адже внутрішньоклітинна відповідь на дію екзогенних чинників здійснюється за участю протеїнів [136]. Уміст протеїну загального у сироватці крові характеризує ступінь реактивності, дозволяє оцінити стан обміну протеїнів і рівень їх синтезу в організмі (табл. 6.11).

*Таблиця 6.11*

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

Вік поросят, діб	Група поросят	
	I контрольна	II дослідна
1	21,6 ± 0,32	25,7 ± 0,25*
5	44,9 ± 0,32	45,4 ± 1,77
12	43,9 ± 0,51	47,4 ± 0,97*
30	47,4 ± 0,32	51,3 ± 0,20*

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



Результати досліджень, представлені в таблиці 6.11, підтверджують, що клатрохелат Феруму(IV) та ціанокобаламін, застосовані свиноматкам за 14 та 7 діб до передбачуваного опоросу, стимулюють синтез протеїнів в організмі поросят, народжених від них. Так, рівень протеїну загального у сироватці крові поросят дослідної групи вже від народження та упродовж 30 діб життя був вірогідно вищим, ніж у контролі. На 1 добу життя даний показник у сироватці крові поросят дослідної групи перевищував контроль у 1,19 рази; на 5 добу майже не відрізнявся, а на 12 та 30 добу перевищував показник контролю в 1,08 рази.

Слід зауважити, що показник умісту протеїну загального в сироватці крові поросят обох груп був у межах фізіологічних коливань протягом всього періоду досліджень.

### **6.8 Уміст Феруму, еритропоетину та феритину у сироватці крові поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV) та ціанокобаламін**

Загальновідомо, що визначення вмісту Феруму в сироватці крові важливе для скринінгу, діагностики ферумдефіцитних анемії, а також для оцінки ефективності лікування хворих на дану хворобу.

Тому одним із завдань нашого дослідження було визначення умісту Феруму в сироватці крові поросят за впливу різних схем профілактики ферумовмісними препаратами (табл. 6.12).

*Таблиця 6.12*

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

На першу добу життя у сироватці крові новонароджених поросят дослідної групи вміст Феруму був вищим у 2,29 рази ( $p \leq 0,05$ ), порівняно з контролем. Це можна пояснити тим, що вони були народжені від свиноматок, яким у період супоросності двохразово вводили препарат Феруму(IV) та розчин ціанокобаламіну.

На 5 добу життя даний показник був вищим у 1,74 рази ( $p \leq 0,05$ ) в сироватці поросят контрольної групи порівняно з таким у сироватці крові поросят дослідної групи, що пояснюється тим, що згідно традиційної схеми профілактики ферумдефіцитної анемії, поросят контрольної групи на 2 добу життя вводили ферумдекстрановий препарат.

Слід зазначити, що жодних клінічних ознак анемії у цей період, що вважається критичним для розвитку даної патології, у поросят дослідної групи, як і у поросят контрольної групи, не спостерігалось.

Також більший уміст Феруму у сироватці крові поросят контрольної групи був і на 12 добу життя поросят, причому за жодних клінічних ознак анемії. Вміст Феруму був вищим у 6,4 рази ( $p \leq 0,05$ ) у сироватці поросят контрольної групи порівняно з таким показником у дослідній групі. Це зумовлено тим, що поросят контрольної групи на другу добу життя вводили препарат юніферон, що підвищило вміст мікроелементу у крові. Проте на 30 добу уміст Феруму в сироватці крові поросят контрольної та дослідної груп не відрізнявся.

Важливе значення за діагностики ферумдефіцитної анемії має визначення еритропоєтину, який вважають фізіологічним стимулятором еритроцитопоезу. Зокрема, цей гормон, який синтезується в основному нирками, стимулює синтез еритроцитів кістковим мозком.

У наших дослідженнях уміст еритропоетину у сироватці крові поросят дослідної та контрольної груп визначали на 5 та 12 доби життя поросят (табл. 6.13).

Таблиця 6.13

**Динаміка вмісту еритропоетину в сироватці крові поросят  
за дії ферумовмісних препаратів, мОД/мл (M±m, n=15)**

Вік поросят, діб	Група поросят	
	I контрольна	II дослідна
5	1,2 ± 0,01	1,2 ± 0,01
12	≤1	≤1

Як засвідчують дані, наведені у таблиці 6.13, на 12 добу життя поросят не було підвищення рівня еритропоетину у сироватці крові поросят як дослідної, так і контрольної груп, порівняно з такими показниками на 5 добу. Це є свідченням того, що в організмі поросят не було передумов до розвитку анемії, оскільки, як відомо, еритропоетин синтезується в організмі за малої кількості еритроцитів у крові, у відповідь на знижений вміст Оксигену у тканинах, з метою стимуляції гемоцитопоезу.

Феритин є складним білковим комплексом (ферумопротейдом), який виконує роль основного внутрішньоклітинного депо Феруму. Загальновідомо, що найбільша його кількість знаходиться у печінці, селезінці та кістковому мозку.

У наших дослідженнях уміст феритину в сироватці крові поросят дослідної та контрольної груп, як і еритропоетину, визначали на 5 та 12 доби життя поросят (табл. 6.14).

**Динаміка вмісту феритину в сироватці крові поросят  
за дії ферумовмісних препаратів, нг/мл ( $M \pm m$ , n=15)**

Вік поросят, діб	Група поросят	
	I контрольна	II дослідна
5	$\leq 1,5$	$\leq 1,5$
12	$\leq 1,5$	$\leq 1,5$

Згідно результатів наших досліджень, уміст феритину в сироватці крові поросят за різних схем профілактики ферумдефіцитної анемії різними ферумовмісними препаратами залишався стабільним та не відрізнявся у сироватці крові поросят дослідної та контрольної груп, що є свідченням того, що розвитку анемічного стану в їх організмі не було.

**6.9 Уміст трансферину, насичення трансферину Ферумом та ферумзв'язувальна здатність сироватки крові поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV) та ціанокобаламін**

Трансферин – є основним білком-переносником Феруму в організмі, оскільки він бере участь у транспорті мікроелементу від місця всмоктування до депо його використання чи зберігання. Він синтезується у печінці і накопичується у ній, а також у селезінці та в кістковому мозку. Синтез трансферину залежить від функціонального стану печінки та його резерву в організмі.

Вміст трансферину у сироватці крові поросят дослідної та контрольної груп також досліджували на 5 та 12 доби життя поросят – періоди, що є найбільш критичним для початку розвитку ферумдефіцитної анемії.

Таблиця 6.15

**Динаміка вмісту трансферину в сироватці крові поросят  
за дії ферумовмісних препаратів, г/л (M±m, n=15)**

Вік поросят, діб	Група поросят	
	I контрольна	II дослідна
5	≤0,1	≤0,1
12	≤0,1	≤0,1

Згідно результатів досліджень, уміст трансферину в сироватці крові поросят контрольної та дослідної груп за різних схем профілактики ферумдефіцитної анемії різними ферумовмісними препаратами був однаковим і стабільним за відсутності клінічних ознак прояву анемії.

Насичення трансферину Ферумом – це показник, який відображає співвідношення концентрації Феруму у сироватці крові до загальної можливості трансферину переносити Ферум. Його вважають маркером «запасів» Феруму в організмі.

Згідно результатів наших досліджень величина насичення трансферину сироватки крові поросят Ферумом за період з 5 до 12 доби їх життя залишалася стабільною як у тварин дослідної, так і контрольної груп.

Ферумзв'язувальна здатність сироватки крові показує кількість Феруму, яку здатна транспортувати кров. Даний показник вважають маркером потенційної здатності сироватки до зв'язування Феруму. Тобто дане дослідження проводять для того, щоб визначити кількість Феруму, що знаходиться в організмі і ступінь його зв'язку з білками крові.

Ферумзв'язувальну здатність сироватки крові визначали також на 5 та 12 доби від народження поросят (табл. 6.16).

Таблиця 6.16

**Динаміка ферумзв'язувальної здатності сироватки крові поросят  
за дії ферумовмісних препаратів, мкмоль/л ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )**

Вік поросят, діб	Група поросят	
	I контрольна	II дослідна
5	6,5 ± 0,19	6,6 ± 0,23
12	2,5 ± 0,03	2,4 ± 0,02*

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

Ферумзв'язувальна здатність сироватки крові поросят дослідної та контрольної груп на п'яту та дванадцяті доби за жодних ознак анемічного стану майже не відрізнялися, що ще раз підтверджує відсутність розвитку ферумдефіцитного стану в організмі поросят.

**6.10 Уміст церулоплазміну у сироватці крові поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV) та ціанокобаламін**

Як відомо, визначення вмісту церулоплазміну в сироватці крові може слугувати маркером прооксидантної активності досліджуваної сполуки. Церулоплазмін – це білок, який синтезується у печінці, макрофагами і лімфоцитами; бере участь у метаболічних процесах у кровоносній та імунній системах, головному мозку і міокарді. Результати його дослідження вказують на стан обміну мікроелементів Купруму та Феруму в організмі тварини.

За вивчення властивостей клатрохелату Феруму(IV) даний показник визначали, починаючи з 9 доби життя поросят (табл. 6.17).

Таблиця 6.17

**Уміст церулоплазміну у сироватці крові поросят  
за впливу різних ферумовмісних препаратів, г/л (M±m, n=15)**

Вік поросят, діб	Група поросят	
	I контрольна	II дослідна
9	0,6 ± 0,00	0,6 ± 0,00
12	0,7 ± 0,00	0,7 ± 0,00
30	0,7 ± 0,00	0,7 ± 0,00

На 9, 12 та 30 доби життя у сироватці крові поросят дослідної групи вміст церулоплазміну не відрізнявся від вмісту церулоплазміну в сироватці крові поросят контрольної групи.

Слід зауважити, що динаміку змін умісту церулоплазміну визначали за відсутності у поросят прояву клінічних ознак ферумдефіцитної анемії у період, який вважається критичним для розвитку даної патології.

**6.11 Уміст імуноглобулінів у сироватці крові поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV) та ціанокобаламін**

Загальновідомо, що імунітет є важливою складовою збереження імунологічної індивідуальності, механізмом підтримки імунологічного гомеостазу організму за допомогою неспецифічних і специфічних клітинних та гуморальних факторів. У гуморальній імунній відповіді мають значення імуноглобуліни, які синтезуються активними формами В-лімфоцитів – плазмоцитами у відповідь на антиген. Це антитіла, що є білковими молекулами імунної системи. Їх поділяють на класи : IgG, IgA, Ig M, IgE та IgD.

Вміст імуноглобулінів у сироватці крові поросят, який визначали на 1, 5, 12 та 30 доби життя тварин, наведено у таблицях 6.17–6.19.

Таблиця 6.17

**Динаміка вмісту імуноглобулінів класу G  
у сироватці крові поросят ( $M \pm m$ ,  $n=15$ ), г/л**

Вік поросят, діб	Група поросят	
	I контрольна	II дослідна
1	$0,3 \pm 0,01$	$0,3 \pm 0,01$
5	$5,3 \pm 0,15$	$5,4 \pm 0,14^*$
12	$2,4 \pm 0,14$	$2,6 \pm 0,19^*$
30	$2,0 \pm 0,07$	$2,1 \pm 0,06$

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

Вміст імуноглобулінів класу G у сироватці крові поросят дослідної групи майже не відрізнявся від контролю. Загалом на першу добу життя до отримання молозива кількість імуноглобулінів цього класу була низькою у сироватці крові поросят обох груп. На 5 добу цей показник значно зростав, що можна пояснити тим, що поросята отримували імуноглобуліни з материнським молозивом/молоком, але до 30 доби знову ж таки знижувався.

Таблиця 6.18

**Динаміка вмісту імуноглобулінів класу A  
у сироватці крові поросят ( $M \pm m$ ,  $n=15$ ), г/л**

Вік поросят, діб	Група поросят	
	I контрольна	II дослідна
1	$0,2 \pm 0,01$	$0,2 \pm 0,01$
5	$0,1 \pm 0,01$	$0,1 \pm 0,01$
12	$0,1 \pm 0,01$	$0,1 \pm 0,00$
30	$0,2 \pm 0,01$	$0,2 \pm 0,01$

Упродовж дослідів вміст імуноглобулінів класу A у сироватці крові поросят дослідної групи не відрізнявся від вмісту імуноглобулінів цього класу у



сироватці крові поросят контрольної групи. Динаміка змін характеризувалась тенденцією до зниження вмісту імуноглобулінів класу А до 12 доби у сироватці крові поросят обох груп, але на 30 добу даний показник майже не відрізнявся від вихідного значення.

Таблиця 6.19

**Динаміка вмісту імуноглобуліну класу М  
у сироватці крові поросят ( $M \pm m$ ,  $n=15$ ), г/л**

Вік поросят, діб	Група поросят	
	I контрольна	II дослідна
1	$0,1 \pm 0,00$	$0,1 \pm 0,00$
5	$0,4 \pm 0,01$	$0,4 \pm 0,01$
12	$0,1 \pm 0,01$	$0,1 \pm 0,01$
30	$0,3 \pm 0,01$	$0,4 \pm 0,01$

Упродовж дослідів показник вмісту імуноглобуліну класу М у сироватці крові поросят дослідної групи та динаміка його змін протягом дослідів майже не відрізнялась від контролю.

**6.12 Масова частка Феруму у печінці і селезінці поросят, народжених свиноматками, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV) та ціанокобаламін**

Загальновідомо, що визначення вмісту Феруму в сироватці крові має важливе значення для скринінгу й діагностики ферумдефіцитних анемії, а також для оцінки ефективності лікування хворих на дану хворобу. Разом з тим, вивчення накопичення Феруму у внутрішніх органах значно доповнює характеристику фармако-токсикологічних властивостей нових протианемічних лікарських засобів.

Виходячи з цього одним із завдань нашого дослідження було визначення вмісту Феруму у важливих для процесу кровотворення органах – селезінці та

печінці – за різних схем профілактики анемії ферумовмісними препаратами (табл. 6.20, 6.21).

Таблиця 6.20

**Динаміка масової частки Феруму  
у селезінці поросят, мг/кг ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )**

Період дослідження, доба	Група поросят	
	I контрольна	II дослідна
На 1 добу	110,5 ± 1,01	125,0 ± 0,74*
На 2 добу	115,0 ± 0,89	193,1 ± 0,65*
На 5 добу	170,3 ± 0,72	173,5 ± 0,48*
На 15 добу	110,4 ± 0,39	114,7 ± 0,36*

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

На 1, 2, 5 та 15 доби життя масова частка Феруму у селезінці новонароджених поросят дослідної групи була більшою в 1,13; 1,67; 1,02; 1,04 рази ( $p \leq 0,01$ ) відповідно, порівняно з контролем. Це можна пояснити тим, що поросята дослідної групи мали достатньо високий рівень Феруму в організмі, оскільки були народжені від свиноматок, яким у період супоросності двохразово вводили препарат Феруму(IV) та розчин ціанокобаламіну. Згідно традиційної схеми профілактики ферумдефіцитної анемії, поросят контрольної групи на 2 добу життя вводили ферумдекстрановий препарат.

Динаміка змін показника масової частки Феруму у печінці поросят була подібною до вищеописаної динаміки змін показника масової частки Феруму у селезінці.

Як засвідчують дані, наведені у таблиці 6.21, упродовж періоду масова частка Феруму у печінці новонароджених поросят дослідної групи була вірогідно вищою відповідно на 3, 4, 2 та 3 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно, порівняно з контролем.

Таблиця 6.21

**Динаміка масової частки Феруму  
у печінці поросят, мг/кг ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )**

Період дослідження, доба	Група поросят	
	I контрольна	II дослідна
На 1 добу	306,0 ± 1,08	315,3 ± 0,86*
На 2 добу	290,7 ± 1,19	302,0 ± 0,71*
На 5 добу	230,8 ± 0,57	235,0 ± 1,38*
На 15 добу	145,1 ± 0,48	149,3 ± 1,30*

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

Отримані дані є свідченням того, що в організмі поросят дослідної групи не було передумов до розвитку анемії, на відміну від поросят контрольної групи, у печінці яких до отримання ферумдекстранового препарату масова частка Феруму була меншою. Такі результати підтверджуються даними, одержаними нами раніше, зокрема під час дослідження умісту Феруму у сироватці крові поросят за впливу різних ферумовмісних препаратів.

### **6.13 Надходження Феруму в організм поросят з молозивом/молоком свиноматки**

На сьогодні надходження Феруму в організм поросят з молозивом чи молоком свиноматки є дискусійним питанням, оскільки деякі дослідники підтверджують це, а інші спростовують. Унікальність наших досліджень у цьому напрямку була у тому, що ми вивчали надходження Феруму в організм поросяти з молозивом/молоком свиноматки, якій двічі застосовували розчин високовалентного Феруму у період супоросності.

Отже, 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. За дослідження динаміки умісту гемоглобіну та морфологічних показників крові свиноматок контрольної та дослідної груп не було виявлено значних відмінностей.

Вміст Феруму у пробах молозива/молока свиноматок досліджували на 1, 4 та 7 доби після опоросу (табл. 6.22).

Таблиця 6.22

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

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

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

Вміст Феруму у 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.

Високий вміст Феруму у молоці свиноматок дослідної групи пояснюється внутрішньом'язовими введеннями в їх організм Феруму в період супоросності, що в результаті сприяє повноцінному забезпеченню даним мікроелементом організму поросяти та унеможлиблює розвиток ферумдефіцитної анемії. У цьому випадку поросяттам 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.

Отже, запропонована схема профілактики ферумдефіцитної анемії поросят, що передбачає паралельні внутрішньом'язові ін'єкції розчинів клатрохелату Феруму(IV) та ціанокобаламіну супоросним свиноматкам, дещо поступається схемі профілактики, якою передбачено внутрішньом'язові ін'єкції тільки клатрохелату Феруму(IV) супоросним свиноматкам, проте може бути рекомендована як високоефективна.

Отримані нами результати засвідчують передачу потомству з молозивом/молоком свиноматки Феруму, що у наших дослідженнях забезпечувало потребу поросят у ньому за їх швидкого росту та мало важливе профілактичне значення щодо виникнення ферумдефіцитної анемії молодняку свиней.

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Значення мікроелементів в організмі визначається низкою чинників, зокрема їх здатністю впливати на перебіг окисно-відновних реакцій, процеси дихання, кровотворення, кератинізації та пігментації, відтворювальну здатність, на склад плазми крові і молока тощо. Це пояснюється тим, що мікроелементи є складовими компонентами різних ензимів, які, в свою чергу, активують обмін речовин, впливають на резистентність організму, процеси відтворення та отримання життєздатного приплоду [169, 376].

Ферум, поряд з іншими біотичними мікроелементами такими як Селен, Кобальт, Цинк, Купрум [463, 468, 470, 587], є одним із найважливіших, оскільки основна його біологічна роль – участь у гемоцитопоезі, за якого він використовується для синтезу гемоглобіну [429, 545].

Ферум відноситься до мікроелементів, які є життєво необхідними для процесів росту, дихання, кровотворення, імунобіологічних та окисно-відновних реакцій в організмі. Така багатозначна біологічна функція Феруму пояснюється тим, що ферумовмісні та ферумзалежні ензими забезпечують функціонування клітин, оптимальний рівень ліпоперекисів, антиоксидантний захист й уцілому фізіологічний статус організму.

В організмі тварин уміст Феруму становить менше 0,005 % від загальної маси тіла. Майже весь мікроелемент знаходиться у формі органічних сполук: гемопротеїнів (містять Ферум у складі гему) та негемінових комплексів (трансферин, феритин, гемосидерин) [429, 494]. Феритин є основним білком, який концентрує і нагромаджує у своєму складі Ферум, проте його концентрація у сироватці крові новонароджених поросят низька (лише 0,57 мг/л) [17–18]. Зі збільшенням умісту Феруму у клітинах значна його частина відкладається у гемосидерині, найбільша кількість якого виявляється у ретикулоендотеліальній системі [602, 618, 641].

Нестача Феруму, як і його надлишок, негативно впливає на стан здоров'я людей і тварин. Особливо значущим ферумодефіцит є для новонароджених поросят. Це пояснюється тим, що вони після народження з усіх сільськогосподарських тварин є найбільш «незрілими». Ріст новонароджених поросят досить інтенсивний та випереджає формування органів еритроцитопоезу й досконалість їх функціональної активності. Гемопоетичні процеси не забезпечують у достатній мірі продукцію еритроцитів та синтез гемоглобіну. У цей період відбувається гальмування еритроцитопоезу у селезінці та печінці, а також набирає активності процес перебудови еритропоетичної здатності кісткового мозку. Ця біологічна особливість поросят є суттєвим фактором, що зумовлює їх схильність до захворювання на анемію [3, 4, 109, 139, 427, 469, 496].

Ще однією важливою причиною розвитку анемії в організмі поросят є низький вміст Феруму в їх органах і тканинах (біля 50 мг) та в молозиві/молоці свиноматки (1 мг), за добової потреби 7–10 мг, тобто 21 мг на 1 кг маси тіла [62, 187–192, 387]. За дефіциту Феруму його резерви в організмі, у першу чергу, використовуються для підтримання відповідного рівня гемоглобіну. Це негативно впливає на функціонування цитохромів та інших дихальних ензимів, які забезпечують внутрішньотканинне дихання і енергетичні ресурси для росту молодого організму. Патогенез ферумдефіцитної анемії корелює з низьким вмістом Феруму в органах і тканинах організму, що, в свою чергу, не забезпечує його фізіологічну роль та участь у життєвоважливих процесах [32, 398, 404, 430, 432, 644].

Етіологія ферумдефіцитної анемії досліджувалася багатьма дослідниками вже давно як в Україні, так і в світі. Нині доведено визначальну роль гуморального фактору, який відповідає за метаболізм Феруму в організмі. Універсальним регулятором цього процесу є гормон гепсидин (25-амінокислотний пептид), який впливає як на абсорбцію Феруму, так і на його вивільнення з макрофагів за рециркуляції з старіючих еритроцитів. Він має властивість блокувати транспорт Феруму у різних місцях, у тому числі в плаценті, епітелії та ін. Зростання вмісту Феруму в організмі спричиняє

стимуляцію синтезу гепсидину у печінці, що знижує абсорбцію Феруму у кишечнику і його транспорт у кров. Натомість, зменшення абсорбції Феруму у кишечнику спричиняє пригнічення синтезу гепсидину і відповідно відновлення його засвоєння з кормів та кишечнику [512, 537, 552, 597, 601, 603].

Найбільш простим та ефективним методом лікування хворих на анемію поросят та для її профілактики на сьогодні вважають застосування ферумовмісних препаратів у неонатальний період. Проте даний спосіб має чимало недоліків, що визнають самі науковці та виробники препаратів та про які зазначають практикуючі лікарі ветеринарної медицини.

Одним з недоліків даного методу вважають те, що парентеральне введення протианемічних лікарських засобів у перші доби життя не є фізіологічним шляхом надходження Феруму в організм тварин та спричиняє стрес високого ступеня у новонароджених тварин; застосування ферумовмісних препаратів у високих дозах не є безпечним, оскільки Ферум володіє прооксидантними властивостями; відкладання Феруму про запас як білку гемосидерину може блокувати клітини фагоцитарних мононуклеарів.

Проте на сьогодні за ферумдефіцитних анемії особливо ефективними є ферумодекстри [186, 348, 557] – колоїдні розчини гідроокисів Феруму в низькомолекулярних полімерах глюкози. У ветеринарній медицині їх застосовують для створення запасів Феруму у печінці після народження тварин (в основному поросят і телят), а також хутровим звірам за наявності у їх раціоні риби [195]. Проте наявність суттєвих недоліків у схемі профілактики ними ФДА поросят актуалізує розробку нових протианемічних ветеринарних препаратів. Удосконалення загальноприйнятої системи профілактики анемії не втрачає актуальності, не дивлячись на те, що ці питання вивчаються у світі вже давно.

Першим етапом дисертаційних досліджень був аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку протианемічних лікарських засобів для свиней упродовж останніх шести років (2017–2022 рр.).

Так, згідно результатів аналізу вітчизняного ринку ветеринарних препаратів Феруму встановлено, що у 2017 р. він 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», ТОВ «Бровафарма», ТЗОВ «Дослідно-експериментальне виробництво інституту епізоотології», ПП «Біофарм», ТОВ «Ветсинтез». Імпортовану продукцію (62 %) представляли Фармакосмос А/С (Королівство Данія), Меріал, Коофавет С. А. С. (Франція), Вуген Б&Г Ко., Лтд (Південна Корея), Біовет Пулави Сп. з о. о. (Польща), Інтерхеми веркен «Де Аделаар» Есті АС (Естонія), Біовета, а. с. (Чеська Республіка).

У складі сучасних препаратів використовується декстрановий комплекс гідроксиду Феруму(III). 46 % лікарських засобів містили його комбінації з іншими активно діючими речовинами. У 4 препаратах, а саме Інтрафер-100 В<sub>12</sub>, Інтрафер-200 В<sub>12</sub>, Феровіта-200, Ферровет+В<sub>12</sub>, окрім нього, був ціанокобаламін. Вітаміни інших груп, макро- та мікроелементи, інактивована нормальна сироватка крові свиней входили до складу препаратів Гафервіту (Біовета, а.с., Чеська Республіка) та Суіферовіту (Біовет Пулави Сп. з о.о., Польща). З вищезазначених тільки Ферровет+В<sub>12</sub> є препаратом вітчизняного виробництва (ТОВ «Ветсинтез»).

Окрім таких протианемічних лікарських засобів, на вітчизняному ринку препаратів для тварин та птиці різних видів представлено ферумовмісні кормові добавки, готові корми та премікси. На відміну від ферумодекстранових комплексів, які є розчинами для ін'єкцій, такий фармацевтичний товар, як кормові добавки, готові корми і премікси, які містять Ферум, характеризується різноманітністю форм випуску для тварин та птиці різних видів. Кількість таких найменувань, які випускалися як сухі лікарські форми для свиней, у переліку зареєстрованих в Україні станом на 1.03.2018 становила 55 товарів, 14 (26 %) з яких є українського виробництва.

Згідно результатів наших досліджень сучасний фармацевтичний ринок ветеринарних препаратів України упродовж 2017–2022 рр. був достатньою

мірою забезпечений антианемічними засобами для свиней [110, 127–131, 166, 291], причому здебільшого імпортованими лікарськими засобами (рис. 7.1).

%

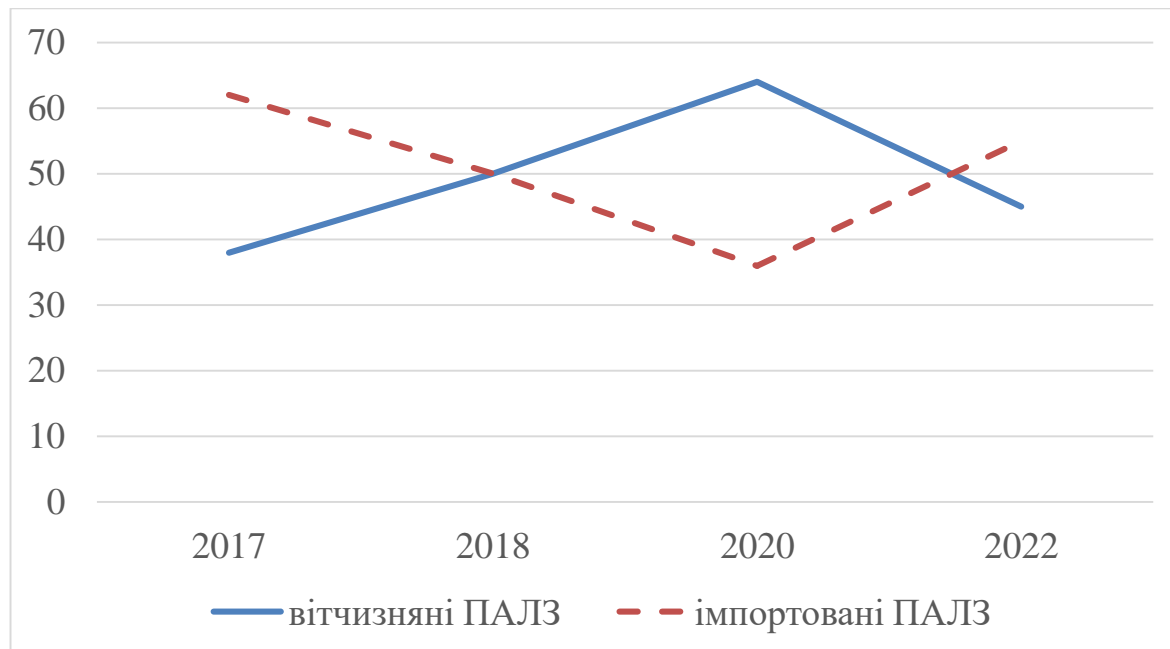


Рис. 7.1 Тенденції на вітчизняному фармацевтичному ринку ПЛЗ упродовж 2017–2022 рр.

Як видно з даних рисунка 7.1, частка українських ПЛЗ була дещо більшою у 2020 році, проте у 2022 році знову переважала частка імпортованих препаратів з даної фармакологічної групи. Для зниження залежності нашої країни від закордонного виробника українські вчені та виробники повинні працювати над розробкою вітчизняних протианемічних лікарських засобів [383].

В Україні згідно постанови Департаменту ветеринарної медицини «Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин», затвердженого Головним управлінням ветеринарної медицини Мінсільгосппроду України від 16 грудня 1996 р., кожний новий препарат, що рекомендується для лікування тварин, повинен відповідати таким вимогам: проявляти вищу терапевтичну ефективність, порівняно з препаратом-аналогом; бути нетоксичним для тварин, яким його застосовують; не повинен впливати на санітарну якість та поживну

цінність тваринницької продукції; не спричиняти шкоди для довкілля у процесі виробництва та застосування [299–301, 305, 364–366].

Вивчення загальнотоксичної дії нових ветеринарних препаратів включає дослідження гострої (підгострої) та хронічної токсичності, кумулятивних властивостей [554] тощо. Такі токсикологічні дослідження є обов'язковими для всіх лікарських засобів.

Отже, після аналізу основних тенденцій на вітчизняному фармацевтичному ринку ПАЛЗ для свиней, перед нами стояло завдання дослідити фармакологічну активність нової унікальної сполуки – клатрохелату Феруму, у складі якої мікроелемент Ферум знаходиться у рідкісній валентності – IV. Про синтез клатрохелату Феруму(IV) вперше повідомлено у 2017 р. [527], а для наших досліджень він був синтезований співробітниками Київського національного університету ім. Т.Г. Шевченка.

Даний комплекс характеризується високою стабільністю як у твердому стані, так і у розчинах. Він залишається стабільним в агресивних сильнокислих (за величини рН 1) та сильнолужних (за величини рН 13) середовищах, а також за впливу високих температур. Припускається, що за внутрішнього застосування клатрохелати Феруму(IV) будуть зазнавати лише повільного розкладу, забезпечуючи поступове звільнення йонів Феруму з нанокапсули [194].

Раніше вже повідомлялося про синтез клатрохелатів мікроелементу Феруму, наприклад, ряду клатрохелатів Феруму(II) на основі оксим-боратних лігандів, та про вивчення фізико-хімічних властивостей високовалентного Феруму [35, 399, 403, 407, 437, 439, 455, 472, 474, 481, 500, 513, 515, 550, 570, 577, 582, 590, 613, 614, 632, 634]. Проте досліджувана нами сполука Феруму у четвертій валентності є першим зразком клатрохелатів Феруму на основі макробіциклічного гідразидного ліганду. Окремі гідразидні фрагменти в складі ліганду поєднані між собою метиленовими групами через атоми Нітрогену. Крім того, всі шість гідразидних груп ліганду є депротонованими, тому сполуки Феруму на його основі є аніонними комплексами. Вказані особливості будови зазначених металокомплексів забезпечують ряд переваг порівняно з оксим-

боратними аналогами, наприклад, вища розчинність у воді і більш виражена стабільність, особливо в лужному середовищі [194].

Науковці в галузі хімії вважають, що оскільки засвоєння та метаболізм препарату відбувається у його розчиненому стані, особливо актуальним є дослідження стабільності клатрохелату Феруму(IV) у формі розчину. У цьому разі враховують, що за перорального застосування на нього впливають середовища з різною кислотністю, оскільки жовч має лужну реакцію, шлунковий сік – кислу, а кров – близьку до нейтральної. Тому визначення стабільності даного препарату у різних за кислотністю середовищах є важливим експериментальним етапом [194].

Правильне проведення доклінічного токсикологічного контролю сприяє швидкій розробці нових високоефективних конкурентоспроможних ветеринарних препаратів, попереджає негативні зміни обміну речовин та у структурі окремих органів і тканин, виникнення побічних дій, віддалених наслідків, створює передумови для визначення оптимально діючих доз, способів і термінів застосування, шляхів та часу виділення з організму, забезпечення якості продукції тваринництва [19, 22, 95, 136–137, 148, 150–151, 161, 170, 179, 181, 204, 218, 232–235, 240, 242, 262, 303–304, 323, 325, 331].

Особливістю проведених нами доклінічних досліджень було те, що параметри гострої та хронічної токсичності клатрохелату Феруму(IV) встановлювалися на лабораторних тваринах: гризунах двох видів (білих мишах, білих щурах) та негризунах одного виду (перепелів) [113–115, 117–121, 227, 389, 402, 526, 535]. Наш вибір для досліджень птиці перепелів був зумовлений тим, що їх сьогодні вважають одними з найвигідніших демонстраційних моделей для проведення експериментів.

Згідно результатів гострого експерименту, встановлено, що клатрохелат Феруму(IV) є нетоксичним для білих щурів, тоді як для білих мишей і перепелів середня смертельна доза клатрохелату Феруму(IV) за внутрішнього введення становить  $1258,3 \pm 144,87$  мг/кг маси тіла та  $764,3 \pm 32,71$  мг/кг маси тіла відповідно [47].

Отже, за класифікацією хімічних речовин за ступенем небезпечності (ГОСТ 12.1.007-76) [93], клатрохелат Феруму(IV) відповідає III класу небезпечності, а відповідно до класифікації речовин за токсичністю – IV класу і ступеню токсичності – «малотоксичні речовини». Нетоксичність клатрохелату Феруму(IV) для білих щурів можна пояснити видовими анатомо-функціональними особливостями організму цих тварин.

У літературі є повідомлення про дослідження гострої токсичності хелатних сполук Феруму. Так, згідно даних В. С. Бітюцького (2007), за дослідження токсикологічних властивостей антианемічних лікарських засобів, які містять хелатні комплекси Купруму, Цинку та Селену та Феруму у формі кластерних сполук, що знаходиться у складі міцел, стабілізованих вуглеводним компонентом, встановлено, що  $LD_{50}$  для білих щурів дорівнює 2380–2540 мг/кг маси тіла тварин. Створені препарати Полімет та Полімет-Селен належать до класу слаботоксичних сполук [37].

За визначення кумулятивних властивостей клатрохелату Феруму(IV) на білих щурах методом-тестом “субхронічної токсичності” встановлено, що коефіцієнт кумуляції становить 6,88 одиниць (загибелі тварин не відмічено). Спостерігалися відповідні зміни маси тіла лабораторних тварин дослідної групи, коефіцієнтів відносної маси їх внутрішніх органів, морфологічних та біохімічних показників крові, порівняно з такими у тварин контрольної групи. Вони вказували на зміну функціонального стану органів та систем організму, що пояснюється належністю Феруму до групи важких металів та властивою їм матеріальною кумуляцією.

Результати дослідження динаміки змін маси тіла білих щурів дослідної групи впродовж 24 діб засвідчили, що за щоденного введення клатрохелату Феруму(IV) у наростаючій дозі спочатку маса тіла тварин зростає, а з 12 доби поступово знижується порівняно з контролем. Виявлено відхилення відносних коефіцієнтів маси печінки, нирок і серця: порівняно з контролем вірогідно зменшився на 22,7 % ( $p \leq 0,05$ ) коефіцієнт маси серця, а зросли на 22,0 % ( $p \leq 0,05$ ) та 24 % ( $p \leq 0,05$ ) печінки та нирок відповідно. Відносний

коефіцієнт маси селезінки щурів дослідної групи зменшився на 41 % порівняно з контролем. Подібні зміни найбільш часто спостерігаються за інтоксикацій хімічними речовинами. Вони пояснюються атрофічними процесами в органах та розвитком гемолітичних явищ.

У дослідженнях, проведених Луговським із співавт. (2019), було встановлено, що наночастинки  $Fe_2O_3$  за тривалого введення у черевну порожнину щурів кумулювалися у таких органах-мішенях як серце, печінка та нирки. У цих органах спостерігали різні структурні і функціональні зміни, які свідчили про кардіо-вазотоксичну, гепатотоксичну та нефротоксичну види дії сполуки неорганічного Феруму [272].

Результати наших досліджень кумулятивних властивостей клатрохелату Феруму(IV) засвідчили його стимулювальний вплив на функціональний стан кісткового мозку, що проявлялося збільшенням кількості еритроцитів на 9,6 %. Однак дана тенденція до еритроцитопоезу спостерігалася на фоні зниження рівня гемоглобіну ( $p \leq 0,05$ ) та показника гематокриту у тварин дослідної групи, відповідно на 22,7 % та 10 % порівняно з показниками у тварин контрольної групи, що є ознакою подразнення червоного кісткового мозку та виходу молодих форм еритроцитів у кров.

На сьогодні досліджено та пропонується велика кількість (близько 500) різних за чутливістю показників та тестів для оцінювання функціонального стану печінки [83, 371, 384]. Умовно їх поділяють на 3 групи, а про функціональний стан клітин печінки роблять висновок за:

- підвищенням у плазмі крові активності ензимів, які виходять із гепатоцитів у результаті їх пошкодження;

- здатністю печінки секретувати у кров речовини, вироблення яких забезпечує найбільш важливі фізіологічні функції (білковий склад крові, активність плазмоспецифічних ензимів тощо);

- здатністю печінки виводити деякі речовини з крові, тобто її антитоксичну дію [136, 194].

Під час проведення доклінічних досліджень нових препаратів для ветеринарної медицини з метою визначення функціонального стану печінки традиційно використовують гексеналову пробу [83, 599]. Проте нині необхідний для цього препарат гексенал є важкодоступним, що значно ускладнює проведення даного тесту.

Нами було розроблено новий спосіб визначення функціонального стану печінки, який має низку переваг порівняно з існуючим методом, що засвідчує отриманий Патент на корисну модель № 138957 «Спосіб визначення функціонального стану печінки». Запропонований метод визначення дезінтоксикаційної здатності печінки за допомогою пропофолової проби дає можливість досліджувати хронічну токсичність нових лікарських засобів під час доклінічних досліджень та значно підвищує їх результативність. Крім цього, за застосування пропофолу характерно швидке відновлення організму тварини після сну, спричиненого препаратом.

Відомим найближчим аналогом, відповідно, є проба «гексеналовий (тіопентанталовий) сон», яка рекомендується як показник функціонального стану печінки за дослідження хронічної токсичності лікарських засобів. Даний інтегральний тест характеризує активність ензимів мікросом печінки, що забезпечують метаболізм препаратів. Зменшення тривалості гексеналового сну вказує на індукцію, а збільшення – на інгібування (або порушення синтезу) цієї ензимної системи [136].

Згідно відомого аналогу, 1–2 % водний розчин гексеналу або тіопенталу натрію готують перед застосуванням. Розчин вводять лабораторним тваринам (мишам або щурам) внутрішньочеревно/підшкірно з розрахунку гексеналу 60–100 мг/кг маси тіла, тіопенталу у меншій кількості – 25–50 мг/кг маси тіла. Препарати спричиняють сон, швидкість настання і тривалість якого залежать від функціонального стану печінки, оскільки ці речовини руйнуються у ній. Тривалість сну виражають у хвилинах.

Недоліками даного способу є: важкодоступність необхідних препаратів на фармацевтичному ринку, їх відсутність серед зареєстрованих нині лікарських

засобів в Україні; токсичність та побічна дія, яка проявляється пригніченням функції дихання (аж до рефлекторної зупинки) і кровообігу (спостерігається зниження артеріального тиску, сповільнення пульсу). До того ж гексеналова (тіопенталова) проба є «нефізіологічною», оскільки спричиняє наркоз. Вона може застосовуватися лише як доповнення підсумкового тесту [194, 501].

В основу корисної моделі було поставлено задачу створити спосіб, який буде високочутливим і адаптованим до сучасних умов та вимог проведення доклінічних досліджень нових лікарських засобів [19, 22, 95, 136–137, 148, 150–151, 161, 170, 179, 181, 204, 218, 232–235, 569]. Технічне рішення запропонованої корисної моделі – визначення дезінтоксикаційної функції печінки за допомогою пропофолової проби дає можливість визначати хронічну токсичність нових лікарських засобів під час їх доклінічних досліджень, значно підвищує їх результативність, оскільки застосування пропофолу на сьогодні є більш доступним, а його побічна токсична дія на організм тварин значно менша, ніж його аналогів. У цьому випадку спостерігається швидке відновлення після сну, спричиненого пропофолом.

Відповідно до поставленої мети, за хронічного токсикозу уперше виконано комплексні дослідження впливу розчину клатрохелату Феруму(IV) у відповідних дозах за тривалого застосування на організм білих мишей, білих щурів та перепелів, які дали можливість виявити основні закономірності порушень обміну речовин і фізіологічних функцій.

Щоденне випоювання білим мишам дослідних груп розчину клатрохелату Феруму(IV) у дозах 125,8 та 251,6 мг/кг м. т. (1/5 та 1/10  $DL_{50}$  досліджуваної сполуки відповідно) призвело на 30 добу досліду до зменшення маси тіла тварин на 16 та 21 %, відносних показників маси печінки – на 5 та 13 %; нирок – на 5 та 11 %; серця – на 29 та 43 %; селезінки – на 17 та 25 %, відповідно. Це вказує на негативні зміни в структурі та функціях внутрішніх органів білих мишей за тривалої дії клатрохелату Феруму(IV), зокрема ймовірним є пригнічення процесів синтезу та відновлення в обміні речовин, а також затрати енергії організму на процеси окиснення та дезінтоксикацію.



Уміст гемоглобіну у крові мишей дослідних груп на 10 та 20 доби був меншим від показника контролю на 2–8 % ( $p \leq 0,05$ ), що є свідченням пригнічення його синтезу під впливом клатрохелату Феруму(IV) у вказаних дозах; на 30 добу його вміст не відрізнявся від показника контролю. Показник кількості еритроцитів у крові мишей II та III дослідних груп на 30 добу також не відрізнявся від показника у тварин контрольної групи. Показник гематокриту лише у тварин III дослідної групи був вірогідно вищим на 5–11 % порівняно з контролем. Зміни морфологічного складу крові, які вказували на розвиток лейкоцитопоезу, ймовірно, є свідченням розвитку патологічних процесів в організмі тварин за впливу досліджуваної сполуки.

Застосування мишам розчину клатрохелату Феруму(IV) у дозах 125,8 та 251,6 мг/кг м. т. спричинило розвиток гіперпротеїнемії, ступінь вираженості якої залежав від дози досліджуваної речовини. Уміст альбумінів у сироватці крові мишей був вірогідно вищим від показника у тварин контрольної групи на 10 та 20 доби на 2–11% відповідно, а на 30 добу вміст альбумінів у сироватці крові мишей дослідних груп був на рівні показників у тварин контрольної групи. Підвищення умісту протеїну загального та альбуміну в сироватці крові білих мишей може бути наслідком втрати води організмом. Більше того, зниження протеїнсинтезувальної функції корелює з нашими попередніми даними, тобто ймовірно є результатом зменшення відносної маси печінки та й, в цілому, маси тіла тварин.

Рівень глюкози на 10 та 20 доби вірогідно знижувався, що пояснюється її затратами на процеси дезінтоксикації, проте на 30 добу даний показник не відрізнявся від контролю.

Випоювання мишам дослідних груп розчину клатрохелату Феруму(IV) у дозах 125,8 та 251,6 мг/кг призвело до вірогідного зниження рівня креатиніну (гіпокреатинемія) та сечової кислоти (гіпоурикемія), що засвідчує про збільшення фільтраційної здатності ниркових клубочків.

Відомо, що трансферази (аланінамінотрансфераза (АЛАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) – окремий клас ензимів, які каталізують

перенесення функціональних груп і молекулярних залишків від однієї молекули до іншої, а також беруть участь у біохімічних перетвореннях вуглеводів, ліпідів, нуклеїнових кислот. АсАТ – це мітохондріальний ензим, який має найвищу активність у печінці, серцевому м'язі та нирках. АлАТ знаходиться у цитоплазмі та мітохондріях клітин печінки [43–44, 207, 217]. У наших дослідженнях клатрохелат Феруму(IV) спричиняв підвищення активності цих ензимів у сироватці крові білих мишей обох дослідних груп, що засвідчує про посилену роботу внутрішніх органів, у першу чергу, печінки за дезінтоксикаційних процесів в організмі тварин, проте на 30 добу показники активності АлАТ, АсАТ не відрізнялися від контролю.

Уміст Кальцію загального у сироватці крові мишей дослідних груп був на рівні показників у тварин контрольної групи, на відміну від умісту Фосфору неорганічного, який був вірогідно нижчим у сироватці крові мишей дослідних груп на 10 і 20 добу на 8–12 % відповідно.

Щоденне впоювання білим щурам дослідних груп розчину клатрохелату Феруму(IV) у дозах 500 та 1000 мг/кг м. т. призвело на 30 добу до зменшення маси тіла на 9 та 11 % відповідно, що, на нашу думку, зумовлене тривалим надходженням Феруму(IV) в організм тварин, його впливом на активність ензимів, які беруть участь у процесах синтезу та відновлення. Відомо, що важкі метали за тривалого надходження в організм у субтоксичних дозах пригнічують окисно-відновні процеси внаслідок чого настає дефіцит енергії макроергетичних сполук (АТФ, КФ) та гальмуються синтезувальні процеси.

Відносні показники маси печінки та нирок на 30 добу експерименту були більшими на 31 та 34 %, нирок – на 13 та 25 % відповідно, а селезінки і серця – меншими на 20 і 40 % відповідно від показників щурів контрольної групи за вірогідної різниці, що вказує на неоднаковий вплив клатрохелату Феруму(IV) на дані внутрішні органи білих щурів. Відомо, що печінка та нирки є основними органами, за допомогою яких відбуваються процеси знешкодження токсичних речовин та їх виведення з організму, тому в нашому досліді збільшення маси цих внутрішніх органів ймовірно пов'язане з їх антитоксичною функцією.

Упродовж 30 діб уміст гемоглобіну у крові щурів дослідних груп був меншим від показника контролю на 3–47 % ( $p \leq 0,05$ ), що є свідченням пригнічення його синтезу під впливом клатрохелату Феруму(IV) у вказаних дозах. Зміни морфологічного складу крові характеризувалися вираженою лейкоцитопенією, що засвідчує про пригнічення лейкоцитопоезу.

Застосування щурам розчину клатрохелату Феруму(IV) у дозах 500 та 1000 мг/кг м. т. спричинило розвиток гіпопротеїнемії, а вміст альбумінів у сироватці крові щурів дослідних груп був меншим від показника у тварин контрольної групи в 1,4–2,2 рази ( $p \leq 0,05$ ). Відмінності у змінах показника протеїну загального у сироватці крові білих мишей (гіперпротеїнемія) і білих щурів (гіпопротеїнемія) за дослідження хронічної токсичності клатрохелату Феруму(IV) ймовірно пов'язані з різною чутливістю гризунів цих видів до досліджуваної сполуки.

Рівень глюкози вірогідно зростав лише у щурів II дослідної групи (доза клатрохелату Феруму(IV) 500 мг/кг м. т.). Випоювання щурам дослідних груп розчину клатрохелату Феруму(IV) у дозах 500 та 1000 мг/кг призвело до вірогідного збільшення рівня креатиніну (гіперкреатинемія) та сечової кислоти (гіперурикемія), що засвідчує про зменшення фільтраційної здатності ниркових клубочків.

Клатрохелат Феруму(IV) спричиняв зниження активності аланінамінотрансферази у сироватці крові щурів обох дослідних груп на 15–80 % ( $p \leq 0,05$ ) упродовж 30 діб; активність аспартатамінотрансферази вірогідно зростала на 10 добу та була меншою на 30 добу ( $p \leq 0,05$ ); активність лужної фосфатази не залежала від дози препарату впродовж періоду досліджень. Зниження активності АЛАТ пояснюємо гіпопротеїнемією, адже ензими є білками, а зниження їх активності пов'язане з дефіцитом альбуміну та протеїну загального.

Щоденне випоювання перепелам дослідних груп розчину клатрохелату Феруму(IV) у дозах 76,43 та 152,86 мг/кг м. т., що становить 1/5 та 1/10  $DL_{50}$  відповідно, призвело на 30 добу до зменшення маси тіла на 3 та 5 % відповідно.

Ця різниця є менш вираженою, ніж та, яку ми спостерігали за впоювання розчину клатрохелату Феруму(IV) білим щурам. Отримані нами результати досліджень підтверджуються даними М. І. Голубєва та ін. (2017), які досліджували вплив важкого металу Цинку на продуктивність перепелів. Ними встановлено, що згодовування птиці органічних джерел Цинку сприяє збільшенню маси її тіла, зокрема впродовж першого тижня вирощування перепелів суттєвої різниці у відносних приростах між дослідними групами не спостерігалось, а у другий тиждень перепели, яким додатково вводили органічні джерела Цинку, переважали контроль за відносними приростами на 0,7–1,4 %. За весь період вирощування птиці кращі відносні прирости мали перепели, яким додатково вводили гліцинат Цинку [ 91].

Проте за доклінічних досліджень клатрохелату Феруму(IV) про надмірне навантаження на внутрішні органи перепелів досліджуваної сполуки свідчить збільшення на 30 добу відносної маси нирок на 9 % ( $p \leq 0,05$ ) (II дослідна група) і на 12 % (III дослідна група) та вираженого зменшення маси печінки в 2,8 рази ( $p \leq 0,05$ ) (II дослідна група) і в 3,2 рази ( $p \leq 0,05$ ) (III дослідна група) порівняно з показниками птиці контрольної групи. Відносні коефіцієнти маси серця і селезінки були меншими відповідно на 14 і 50 % у перепелів III дослідної групи (за дози 152,86 мг/кг м. т.) порівняно з показниками у птиці контрольної групи. Ці дані співпадають з такими у дослідженні впливу розчину клатрохелату Феруму(IV) на організм лабораторних тварин-гризунів, окрім тенденції зміни маси печінки у білих щурів (відносний показник маси печінки на 31 та 34 % був більшим, ніж у контролі), що може бути пов'язано з особливостями обміну речовин у птиці, а також їх більшою чутливістю до впливу клатрохелату Феруму(IV).

Упродовж 30 діб уміст гемоглобіну в крові перепелів дослідних груп був меншим від показника контролю на 2–34 % ( $p \leq 0,05$ ), як і у наших дослідженнях на щурах (3–47 % відповідно), що є свідченням пригнічення його синтезу під впливом клатрохелату Феруму(IV) у відповідних дозах за тривалого застосування досліджуваної сполуки. За впливу розчину клатрохелату

Феруму(IV) показник гематокриту у крові птиці II та III дослідних груп був меншим, ніж у контролі: на 10 добу – на 5 та 10 % відповідно; на 20 добу – на 13 та 17 % ( $p \leq 0,05$ ); на 30 добу – на 4 ( $p \leq 0,05$ ) та 6 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно. Такі зміни показника гематокриту корелюють з іншими морфологічними показниками крові перепелів та ймовірно є свідченням прискореного руйнування еритроцитів.

Кількість еритроцитів у крові перепелів контрольної та дослідних груп протягом 30 діб була у межах фізіологічних значень.

На 30 добу кількість тромбоцитів у крові перепелів II дослідної групи становила 84 % ( $p \leq 0,05$ ), у крові перепелів III дослідної групи – 77 % ( $p \leq 0,05$ ) відносно показника у птиці контрольної групи, що засвідчує залежність кількості тромбоцитів від дози клатрохелату Феруму(IV).

Дані отримані нами за вивчення вмісту протеїну загального та альбумінів у сироватці крові перепелів відрізняються від таких за застосування щурам розчину клатрохелату Феруму(IV) у дозах 500 та 1000 мг/кг м. т., що спричинило розвиток гіпопротеїнемії та гіпоальбумінемії в організмі гризунів. У перепелів ми спостерігали, що упродовж 30 діб показники вмісту протеїну загального та альбумінів у сироватці крові перепелів дослідних груп були на рівні показників у птиці контрольної групи.

Застосування клатрохелату Феруму(IV) спричинило стійке зниження рівня глюкози у сироватці крові перепелів II та III дослідних груп упродовж лише 20 діб, що засвідчує про розвиток гіпоглікемії. Розвиток гіпоглікемії у перепелів дослідних груп упродовж 20 діб надходження в їх організм клатрохелату Феруму(IV) настає, на нашу думку, в результаті порушення всмоктування глюкози з кишечника й синтезу з неуглеводних попередників – піруват, лактат, амінокислоти, гліцеролу та інших сполук у процесі глюконеогенезу. Гіпоглікемічний стан був встановлений багатьма дослідниками за вивчення впливу важких металів на організм лабораторних/продуктивних тварин і птиці. На 30 добу цей показник не відрізнявся від контролю.

Тенденція до змін активності аланін- та аспартатамінотрансферази впродовж 30 діб не була вираженою у сироватці крові перепелів обох дослідних

груп, на відміну від результатів, одержаних на щурах за вполювання розчину клатрохелату Феруму(IV) у дозах 500 та 1000 мг/кг, що призвело до зниження активності аланінамінотрансферази у їх сироватці крові на 15–80% ( $p \leq 0,05$ ); активність аспартатамінотрансферази вірогідно зростала на 10 добу та була меншою на 30 добу ( $p \leq 0,05$ ) від показника тварин контрольної групи.

Відомо, що лужна фосфатаза належить до неспецифічних ензимів. Вона знаходиться у зв'язаному з плазматичними мембранами стані, причому в організмі тварин – у клітинах усіх тканин й органів. Особливо високу активність лужна фосфатаза проявляє у кістковій тканині, печінці, нирках, слизовій оболонці кишечника. Вона активує розщеплення фосфорорганічних сполук. Встановлено, що підвищення її активності найчастіше реєструється за патології печінки та кісткової тканини. Однак, вважають, що підвищення активності лужної фосфатази в сироватці (плазмі) крові в більшій мірі пов'язане з її синтезом клітинами жовчних протоків, розвитком холестазу чи порушенням виділення ензиму в жовч [5, 43, 44].

Результати проведених нами доклінічних досліджень клатрохелату Феруму(IV) засвідчують, що уже через 10 діб активність лужної фосфатази у сироватці крові перепелів II та III дослідних груп перевищувала показник контролю на 15 та 21 % ( $p \leq 0,05$ ), через 20 діб – на 29 та 30 % ( $p \leq 0,05$ ), через 30 діб на 45 та 46 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно.

Суттєвих змін за впливу клатрохелату Феруму(IV) зазнавали показники креатиніну та сечової кислоти, причому в експериментах, проведених як на перепелах, так і на білих щурах. Як відомо, креатинін відноситься до важливих сполук залишкового азоту. Він утворюється з креатину, який надходить з кормами, або ж синтезується в організмі за участю аргініну, гліцину та метіоніну. У м'язах сполука креатин реагує з АТФ, у результаті чого утворюється креатинфосфат, що має багато макроергічних зв'язків. Інша частина креатину віддає молекулу води і перетворюється в креатинін. Останній виводиться з сечею та є важливим показником кліренсу нирок [5, 43, 44].

Вважаємо, що збільшення рівня креатиніну у сироватці крові перепелів дослідних груп за впливу клатрохелату Феруму(IV) у субтоксичних дозах зумовлене зменшенням фільтраційної здатності ниркових клубочків, що призводить до затримання виділення креатиніну. Відмінності в отриманих результатах досліджень даного показника на перепелах порівняно з отриманими даними на гризунах, зокрема на білих мишах, можна пояснити тим, що перепела мають більш інтенсивний біохімічний обмін речовин та деякі фізіологічні особливості.

Сечова кислота – основний продукт метаболізму нітрогеновмісних сполук у птиці. У нормі її уміст у плазмі крові становить від 2 до 15 мг/дл (119–892 ммоль/л). Вона синтезується у печінці, а виділяється через нирки. Рівень сечової кислоти зростає, якщо функція нирок знижується на 30 %, порівняно з їх фізіологічною активністю [5, 43, 44]. У наших дослідженнях вполювання розчину клатрохелату Феруму(IV) у відповідних дозах призвело до розвитку гіперурикемії.

Отримані результати за вивчення параметрів хронічної токсичності були підтверджені проведеними мікроскопічними дослідженнями [267, 566].

За доклінічних досліджень нові речовини підлягають визначенню ступеня небезпеки отруєнь за умови їх потрапляння на шкіру. Швидкість проникнення в організм через шкіру залежить від хімічної структури та фізико-хімічних властивостей, наприклад, розчинності у воді, жирах, органічних розчинниках. Для визначення проникнення речовин через шкіру використовують методи, які поділяють на три групи:

- кількісне визначення речовин або їх метаболітів в організмі;
- кількісне визначення речовин у місці нанесення;
- оцінка загальної реакції організму на дію препарату.

Вони мають ряд недоліків, серед яких необхідність враховувати нерівномірний розподіл препарату в різних органах, ймовірність тривалого затримання речовин в організмі, інструментальні методи визначення речовин та їх метаболітів тощо [136].

За вивчення нами подразнювальної дії клатрохелату Феруму(IV) на кролях та його алергенної дії на мурчаках встановлено, що досліджувана речовина у формі мазі та розчину не діє подразнювально на шкіру і слизові оболонки та не проявляє алергенних властивостей на організм тварин після багаторазової аплікації [122, 123, 143].

Вцілому, результати проведених нами комплексних доклінічних досліджень гексагідразидного клатрохелату Феруму(IV) є об'єктивною оцінкою його фармако-токсикологічних властивостей, що в сукупності з фізико-хімічною характеристикою сполуки у повній мірі відповідали вимогам вихідної інформації для проведення клінічних випробовувань нового препарату [193, 197] на основі клатрохелату Феруму(IV).

Слід зазначити, що хелатні комплекси мікроелементів мають низку переваг над іншими препаратами відповідних груп, оскільки складаються з іонів металів та лігандів, володіють високою біологічною активністю, а їх засвоюваність становить 95–100 %. За рахунок поступового розриву хелатних зв'язків такі препарати проявляють пролонговану дію. Після відщеплення мікроелементів деякі ліганди здатні ефективно використовуватися організмом [34, 209, 210, 593]. Все це дає можливість зменшувати дози мікроелементів, що є дуже важливим за застосування важких металів як діючих речовин лікарських засобів, а також вирішувати низку проблем (економічних, екологічних, біологічних тощо).

З урахуванням сучасних вимог [134, 145, 150–151, 161, 200, 219–222, 253–257, 263–266, 274, 306, 324, 487], клінічні дослідження клатрохелату Феруму(IV) були проведені на високопродуктивних тваринах – свинях [111, 112, 116, 124–126, 144, 146–147, 273, 277, 308, 369, 370, 411, 461, 580], адже відомо, що для поросят, на противагу молодняку тварин інших видів, ферумдефіцитна анемія є окремою хворобою, причому з високою летальністю.

Відомо, що в організмі новонародженого поросяти міститься достатня кількість Феруму, який надійшов через плаценту під час внутрішньоутробного розвитку. Проте поросята є найнезрілішими з усіх сільськогосподарських



тварин. Маса їх тіла не досягає 1 % маси тіла свиноматки, а інтенсивний ріст значно випереджає формування кровотворних органів, а отже й досконалість їх функціональної діяльності. З молозивом чи молоком свиноматки в організм поросяти надходить 1 мг Феруму, натомість, добова потреба становить 7–10 мг (21 мг на 1 кг приросту маси тіла). До 3-тижневого віку поросята потребують вже від 114 до 200 мг Феруму, а з молоком вони одержують лише 23–24 мг [38–39].

Проведені нами клінічні дослідження включали наступні схеми застосування розчину клатрохелату Феруму(IV):

- згідно схеми 1 – розчин клатрохелату Феруму(IV) вводили одноразово внутрішньом'язово поросяткам-сисунам на другу добу життя;

- згідно схеми 2 – розчин клатрохелату Феруму(IV) вводили двічі внутрішньом'язово супоросним свиноматкам за 14 та 7 діб до очікуваного опоросу;

- згідно схеми 3 – розчин клатрохелату Феруму(IV) та розчин ціанокобаламіну вводили двічі внутрішньом'язово супоросним свиноматкам за 14 та 7 діб до очікуваного опоросу.

В усіх дослідженнях згідно вищеописаних схем не було відмічено народження мертвих поросят. Натомість, згідно даних Л. Я. Божок (2009), яка досліджувала застосування різних ферумовмісних препаратів, збереженість поросят становила: за введення фероколу 91,7–95 %; залізодекстрану – 91,7 %; броваферану – 83,3 %; урсоферану та фердекстрану В<sub>12</sub> – 95 %; ферибіону – 90 %; у контрольній групі цей показник становив 80–83,3 %. В умовах навчально-дослідного господарства Чеського аграрного університету збереженість поросят, яким ін'єктували біомет, становила 93,3 %, що на 8,3 % більше, ніж у групі поросят, яким вводили ферокол, та на 10 % більше, ніж за застосування ферибіону [28].

У наших дослідженнях також не відмічалось будь-яких клінічних ознак анемії: блідості слизових оболонок (з жовтуватим відтінком), скуйовдженості щетини, сухості чи зморщення шкіри поросят, прискореного пульсу та пришвидшеного ритму дихання у них. У всіх тварин за період досліду не

виявляли відставання у рості, розладів травлення, малорухливості. Поросята активно ссали свиноматок, природньо займали соски з більшим рівнем лактації молочних пакетів, що відповідно впливало на збільшення маси їх тіла (рис. 7.2 (а, б)).



Рис. 7.2 (а, б) Поросята дослідних груп.

Слід відзначити, що поросята дослідних груп були більш активними, ніж поросята контрольної групи, яким на 2 (3) добу життя, згідно традиційної схеми профілактики ферумдефіцитної анемії, застосовували ферумдекстрановий препарат юніферон, що містить Ферум(II). Такі результати наших досліджень підтверджують дані Т. І. Приступи із співавт. (2013), які встановили, що на зниження рухливості та тривалості ссання молока свиноматки впливає дефіцит Феруму в організмі поросят-сисунів [48], та інших дослідників [464, 465, 497, 588].

На початковому етапі клінічних досліджень було досліджено протианемічну ефективність клатрохелату Феруму(IV) за його застосування поросяттам-сисунам. Дослідження проведено на новонароджених поросяттам-аналогах, яких розподілили у три групи – контрольну та дві дослідні. Поросяттам утримували зі свиноматками на підсосі. З метою профілактики ферумдефіцитної анемії поросяттам контрольної групи одноразово внутрішньом'язово ін'єкували по 1 мл ферумовмісного препарату юніферону (в 1 мл 200 мг Феруму). Поросяттам дослідних груп внутрішньом'язово в об'ємі 2 мл вводили: поросяттам

II дослідної групи – клатрохелат Феруму(IV), розчинений у реополіглюкіні; поросят III дослідної групи – водний розчин клатрохелату Феруму(IV). В 1 мл досліджуваних розчинів містилося 100 мг діючої речовини (10 % розчин). Матеріалом для досліджень були зразки крові та сироватки крові поросят, а також печінка та селезінка тварин. Дослід тривав 30 діб.

Упродовж періоду дослідження динаміка змін маси тіла поросят контрольної та дослідних груп відрізнялася, але на 30 добу досліджень показник маси тіла поросят I контрольної та III дослідної груп були однаковими, а II дослідної групи був найвищим (рис. 7.3).

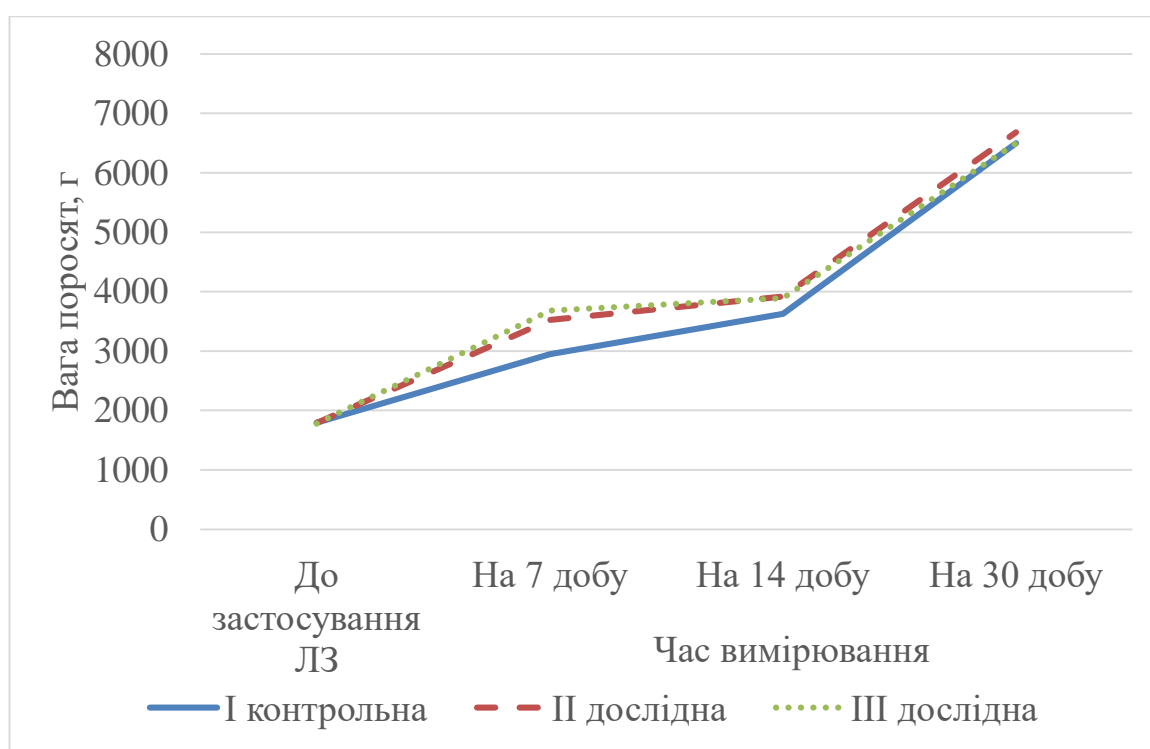


Рис. 7.3 Динаміка маси тіла поросят за впливу препаратів Феруму у валентностях III та IV, г ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

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

Так, за впливу клатрохелату Феруму(IV) стимулювався гемоцитопоез у поросят дослідних груп, на що вказує вірогідно більші показники вмісту гемоглобіну та кількості еритроцитів у їх крові, величини гематокриту, порівняно з показниками поросят контрольної групи (рис. 7.4 а, б, в).

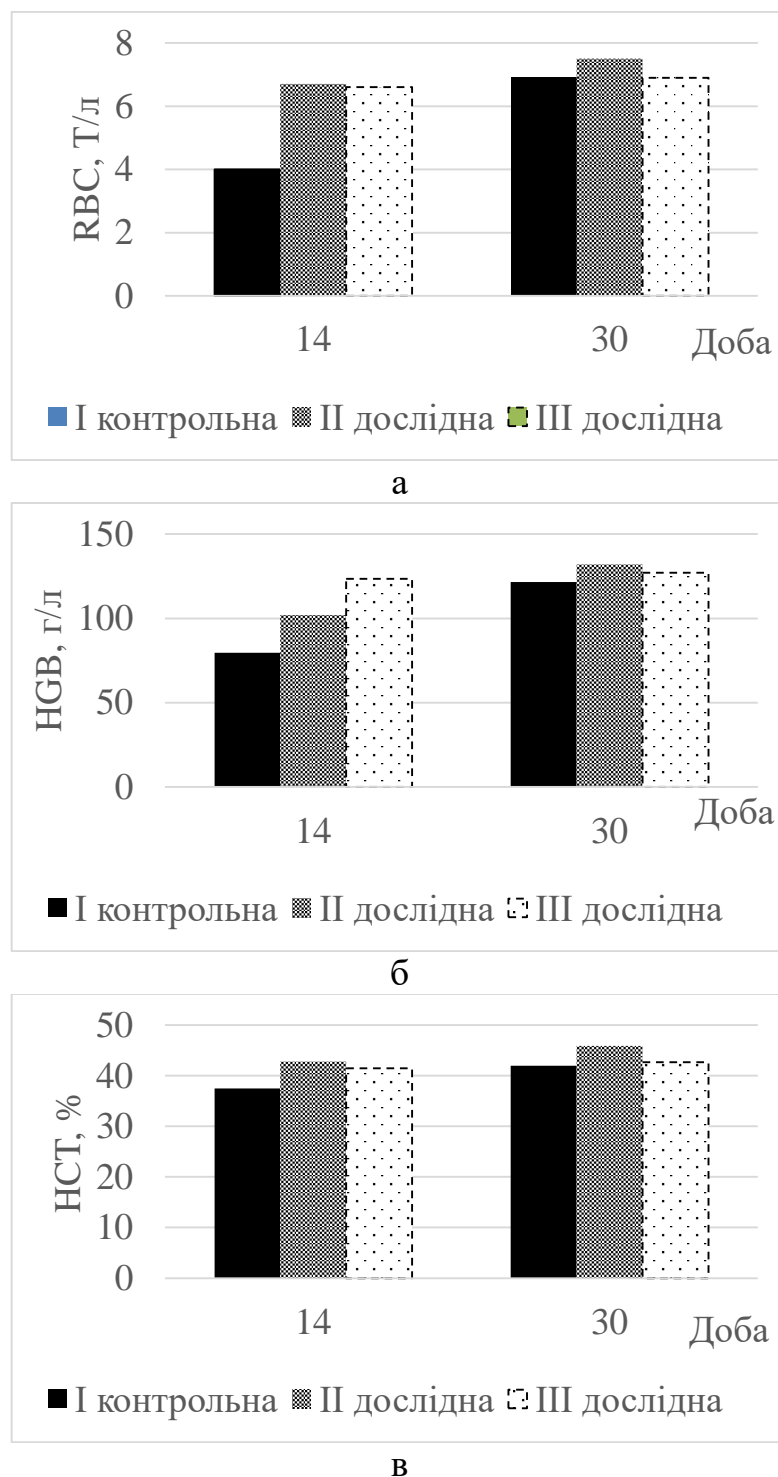


Рис. 7.4 Динаміка кількості еритроцитів (а), вмісту гемоглобіну (б) та гематокритної величини (в) у крові поросят за впливу препаратів Феруму у валентностях III та IV ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Згідно даних рисунка 7.4, на 14 добу після застосування препаратів Феруму(IV) кількість еритроцитів, уміст гемоглобіну та показник гематокриту зростали, зокрема, у крові поросят II дослідної групи у 1,7, 1,3, 1,1 ( $p \leq 0,05$ ) рази, у крові поросят III дослідної групи – у 1,7, 1,6, 1,1 ( $p \leq 0,05$ ) рази, відповідно, порівняно з контролем. Це можна пояснити тим, що застосування ферумовмісних препаратів, у нашому випадку – на основі клатрохелату Феруму(IV) у дослідних групах, попередило еритроцитопенію та гіпогемоглобінемію, які розвиваються за недостатньої гемоцитопоетичної функції кісткового мозку. Це характерно для організму поросят, адже у них до 7 доби життя резервні запаси Феруму вичерпуються, а надходження мікроелементу з молозивом/молоком свиноматоки є недостатнім, оскільки задовольняє потребу в Ферумі тільки на 10–15 %.

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 реополіглюкіні, додатково засвідчувала динаміка індексів крові, зокрема MCV, MCH, MCHC тощо.

Показник ШОЕ у поросят обох дослідних груп був меншим у 1,2–1,3 рази від контролю протягом періоду експерименту, що може бути зумовленим збільшенням умісту протеїну загального та відсутністю розвитку анемії. Останнє підтвержують також результати визначення лейкограми крові поросят дослідних і контрольної груп.

За дослідження біохімічних показників сироватки крові поросят [24–25] нами було отримано важливу інформацію про метаболізм в їх організмі впродовж 30 діб за впливу Феруму у валентностях III та IV. Так, на 7 добу у сироватці крові поросят II дослідної групи, яким застосовували клатрохелат Феруму(IV), розчинений у реополіглюкіні, збільшувався уміст протеїну загального (рис. 7.4),  $\alpha_1$ - та  $\beta$ - та  $\gamma$ -глобулінів.

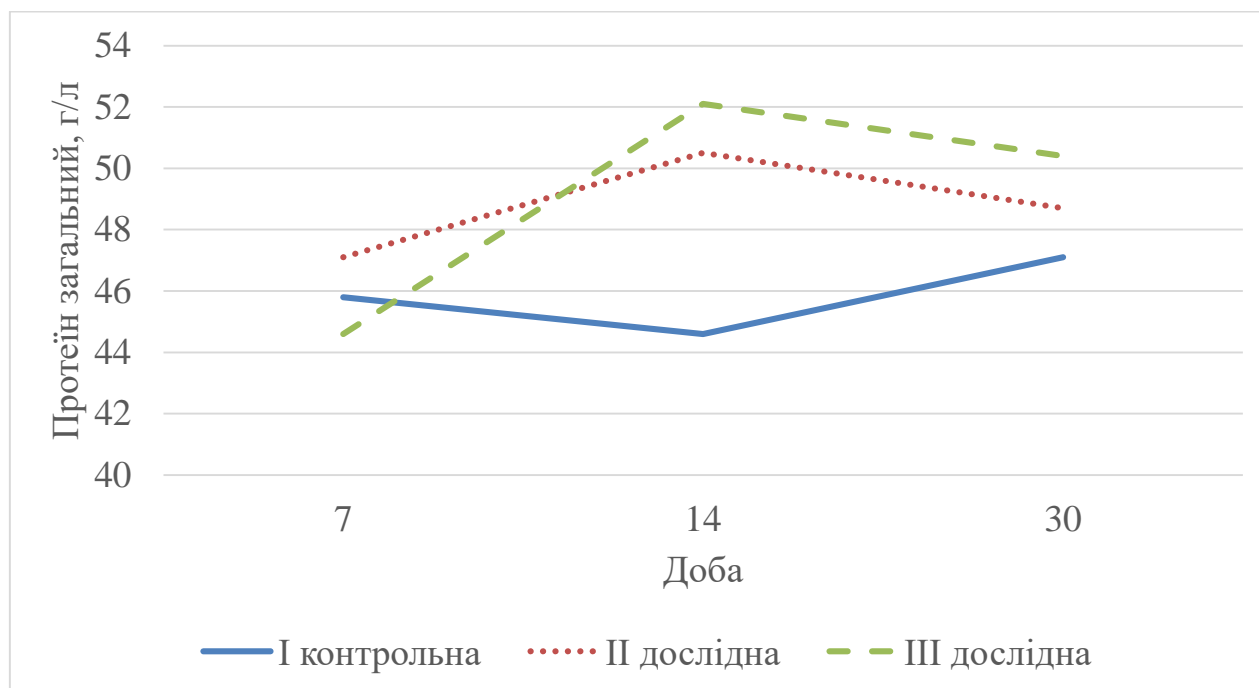


Рис. 7.4 Динаміка протеїну загального у сироватці крові поросят за впливу препаратів Феруму у валентностях III та IV ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Через 14 діб було встановлено вірогідне збільшення протеїну загального у сироватці крові II дослідної групи на 13 %, у сироватці крові 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.

На нашу думку, отримані нами результати за дослідження динаміки змін протеїну загального, білкових фракцій за впливу Феруму (II та III) засвідчують про зміни функціонального стану печінки та зумовлені ростом поросят, а також пов'язані з стимуляцією кровотворної функції в їх організмі. Поряд з цим показники вмісту глюкози, Кальцію загального та Фосфору неорганічного у сироватці крові поросят дослідних груп суттєво не відрізнялися від контролю упродовж усього дослідження.

За застосування препаратів клатрохелату Феруму(IV) поросят II та III дослідних груп, уміст Феруму в їх сироватці крові був більшим у 1,5–2,3 та 1,2–1,5 рази відповідно, ніж у контролі. Вважаємо, що ефективність дії

клатрохелату Феруму(IV) за введення клатрохелату Феруму поросяттам-сисунам на 2 добу їх життя пояснюється повноцінним забезпеченням організму поросят Ферумом та його вищою біологічною доступністю. Це також підтверджується умістом Феруму в крові, печінці та селезінці поросят дослідних груп віком 30 діб [63], який був більшим на 25, 13 та 10 % відповідно, порівняно з контролем (рис. 7.5).

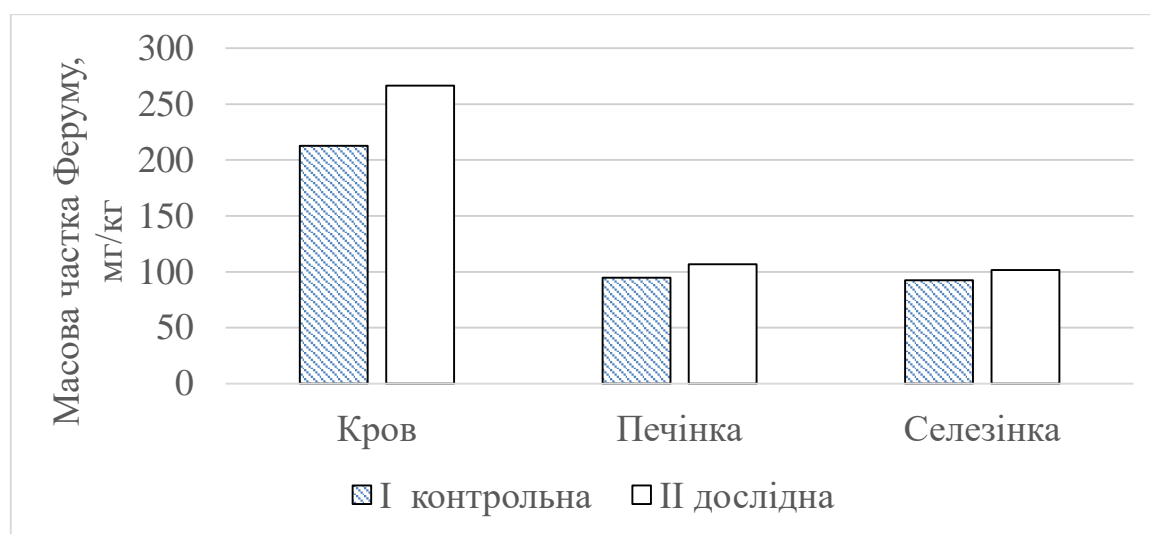


Рис. 7.5 Масова частка Феруму у крові, печінці та селезінці поросят віком 30 діб за впливу препаратів Феруму (III) і (IV), мг/кг ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Згідно літературних джерел, вчені досліджували різні форми та способи введення протианемічних лікарських засобів.

Встановлено, що такі препарати можуть застосовуватись у формі розчинів для ін'єкцій, розчинів для обробки молочних пакетів свиноматок, порошків, паст тощо. Доведено, що деякі є ефективними за різних шляхів введення. Наприклад, результати досліджень препарату суїферовіту показали, що з метою профілактики аліментарної анемії поросят він може бути введений як пероральним, так і парентеральним шляхом [372].

Натомість, застосування ферумовмісних препаратів супоросним свиноматкам на останніх тижнях поросності, описане в літературі, не було визнане ефективним у загальноприйнятій схемі профілактики анемії та не набуло практичного значення.

Нами було запропоновано нову схему профілактики ферумдефіцитної анемії поросят на основі результатів дослідження протианемічної ефективності клатрохелату Феруму(IV) для поросят, народжених від свиноматок, яким застосовували препарат у період супоросності.

Отримані результати засвідчили, що двохразова ін'єкція супоросним свиноматкам 10 % розчину клатрохелату Феруму(IV) за 14 та 7 діб до передбачуваного опоросу забезпечувала профілактичний ефект щодо ферумдефіцитної анемії у народжених від них поросят.

Так, упродовж 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. 7.6).

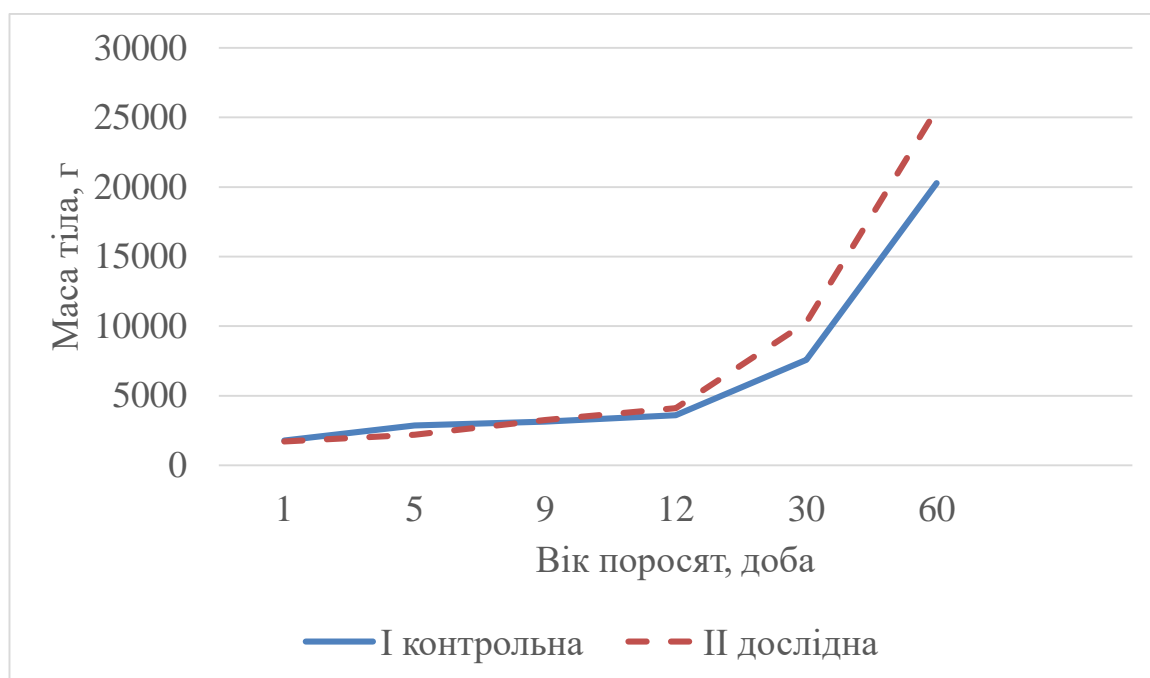


Рис. 7.6 Маса тіла піддослідних поросят, г ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )

Також 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 у тварин контрольної групи. Кількість еритроцитів у крові поросят дослідної групи у критичний період прояву ферумдефіциту (5–9 доби) була вірогідно меншою в 1,2 рази, порівняно з



контролем, але 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, згідно даних рис. 7.7, засвідчує про стимулювальний вплив клатрохелату Феруму(IV) на синтез протеїнів.

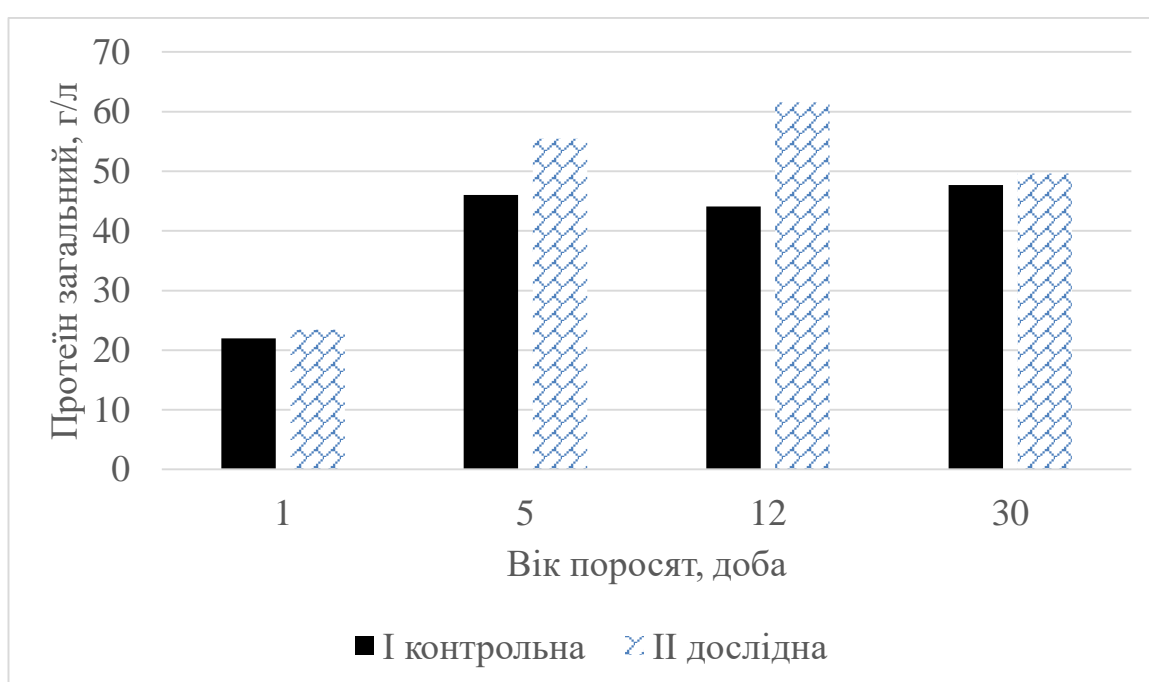


Рис. 7.7 Динаміка вмісту протеїну загального в сироватці крові поросят за дії ферумовмісних препаратів, г/л ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )

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 у 1,2 та 1,4 рази відповідно, порівняно з контролем.

Слід наголосити на закономірності змін умісту Феруму у сироватці крові поросят за застосування запропонованого способу профілактики ферумдефіциту. Так, на 1 добу життя тварин вміст Феруму у сироватці крові

поросят дослідної групи був незначно вищим, порівняно з контролем. На нашу думку, це зумовлено тим, що поросята дослідних груп були народжені від свиноматок, яким у період супоросності двохразово вводили препарат Феруму(IV). Натомість на 5–12 доби життя поросят даний показник був майже удвічі вищим у поросят контрольної групи порівняно з таким у сироватці крові поросят дослідної групи. Це можна пояснити тим, що, згідно традиційної схеми профілактики ферумдефіцитної анемії, поросят контрольної групи на 2 добу життя вводили ферумдекстрановий препарат юніферон. Але на 30 добу (критичний період розвитку ферумдефіцитної анемії минув) уміст Феруму у сироватці крові поросят контрольної та дослідної груп не відрізнявся. Слід наголосити, що впродовж дослідження жодних клінічних ознак анемії у поросят дослідної та контрольної груп не спостерігалось.

Особливістю цього етапу досліджень було те, що, крім динаміки маси тіла поросят, умісту гемоглобіну та морфологічних показників крові, біохімічних показників сироватки крові, досліджували вміст Купруму у сироватці крові поросят дослідних та контрольної групи. Це зумовлено тим, що Купрум має важливе значення для нормального стану гемоцитопоезу. Зокрема даний мікроелемент прискорює окиснювально-відновні реакції у клітинах, сприяє утворенню гемоглобіну, накопиченню Феруму.

За нестачі Купруму у тварин розвивається анемія, у поросят, окрім того, вражається центральна нервова система, розм'якшуються і демієлінізуються рухливі нервові волокна спинного мозку, що призводить до порушення координації руху, виникнення паралічу. Існує твердження, що за дефіциту Феруму в організмі збільшується уміст Купруму [296, 436, 514, 607, 635].

Купрум не є складовою молекули гемоглобіну, проте каталізує включення Феруму у структуру гема, а отже, виконує функцію активатора синтезу гемоглобіну [140].

Згідно результатів наших досліджень, уміст Купруму у сироватці крові поросят дослідної (за застосування клатрохелату Феруму(IV) супоросним свиноматкам) та контрольної (за застосування ферумдекстранового препарату

новонародженим поросят) груп був майже однаковим упродовж періоду досліджу та знаходився у межах фізіологічних коливань (рис. 7.8).

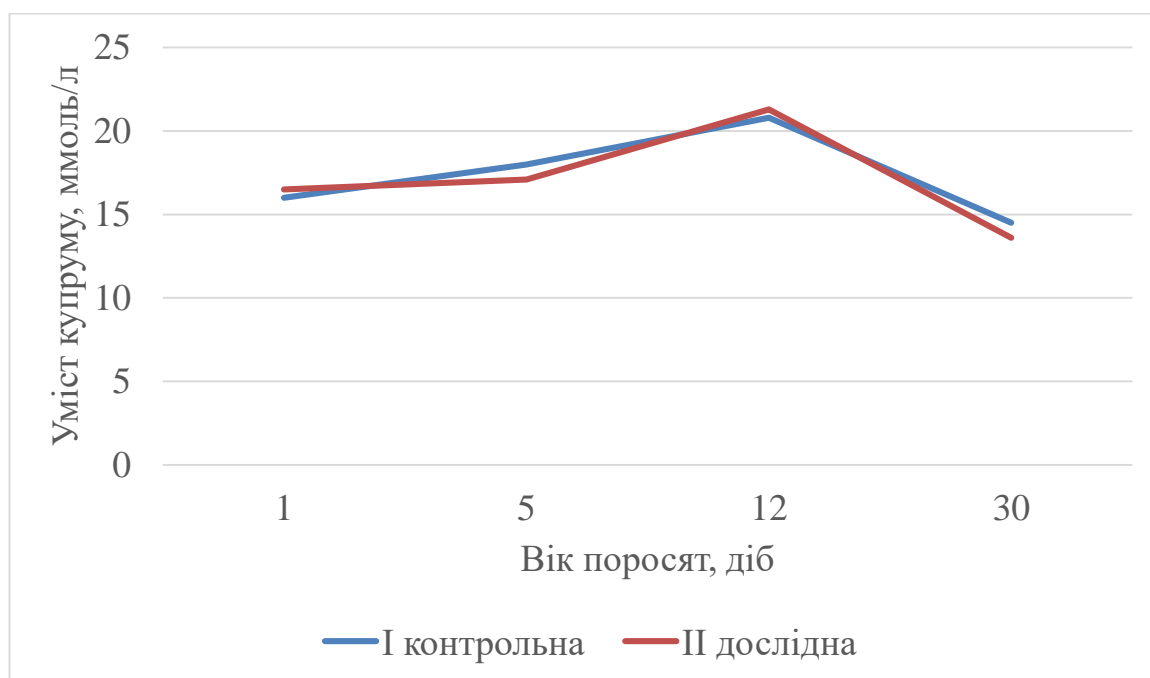


Рис. 7.8 Динаміка вмісту Купруму в сироватці крові поросят за впливу різних ферумовмісних препаратів, ммоль/л ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )

Наступним етапом наших досліджень було вивчення нової схеми профілактики ферумдефіцитної анемії поросят, яка базується на застосуванні двох ін'єкційних препаратів – розчину клатрохелату Феруму(IV) та розчину ціанокобаламіну – не новонародженим поросят, а свиноматкам у період супоросності.

Як відомо, ціанокобаламін досить часто входить до складу протианемічних препаратів. Він є антианемічним вітаміном, необхідним для нормального кровотворення, проявляє метаболічну та гемопоетичну функцію. В організмі (переважно в печінці) перетворюється у коферментну форму вітаміну  $B_{12}$  – аденозилкобаламін, або кобамамід, який має високу біологічну активність.

Одержані результати досліджень динаміки маси тіла поросят, морфологічних показників крові та біохімічних показників сироватки крові підтверджують ефективність такої схеми профілактики.

Було встановлено наступні зміни маси тіла поросят: на першу добу життя тварин маса тіла поросят, народжених від свиноматок, яким у період супоросності вводили розчин клатрохелату Феруму(IV) та розчин ціанокобаламіну, була в 1,4 рази меншою ( $p \leq 0,05$ ), порівняно з показником контролю; на 5 добу – в 1,5 рази ( $p \leq 0,05$ ). На нашу думку, зазначені відмінності у масі поросят контрольної та дослідної груп пов'язані з тим, що на другу добу життя поросят контрольної групи було введено препарат юніферон. Він, у свою чергу, впливав на обмін речовин та стимулююче діяв на процеси синтезу в організмі поросят.

На 9 добу життя маса тіла поросят дослідної групи була в 1,2 рази меншою ( $p \leq 0,05$ ), порівняно з контролем, на 12 добу майже не відрізнялася від контролю, а на 30 добу була більшою в 1,15 рази ( $p \leq 0,05$ ), порівняно з контролем. Отже, у наступні періоди вирощування тварин за впливу клатрохелату Феруму(IV) та ціанокобаламіну прирости маси тіла поросят перевищували показники маси тіла поросят, яким застосовували традиційні ферумдекстри.

Отримані результати досліджень морфологічних показників крові та біохімічних показників сироватки крові поросят також засвідчують це. Так, уміст 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 умістом гемоглобіну у крові поросят контрольної групи (рис. 7.9).

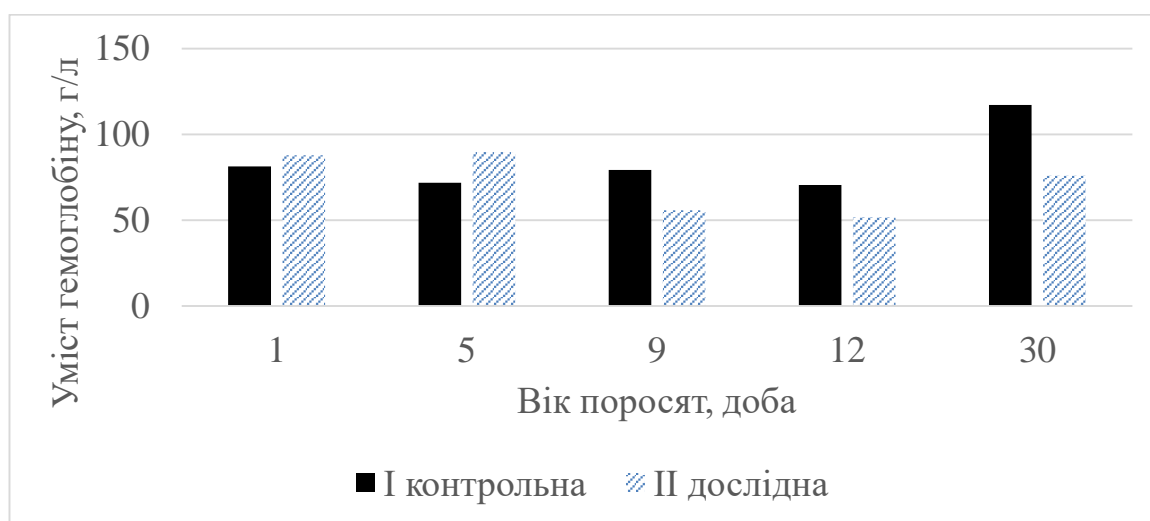


Рис. 7.9 Уміст гемоглобіну у крові поросят за дії препаратів Феруму ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )

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) даний показник був вірогідно нижчим у 1,27 і 1,32 рази у крові поросят дослідної групи, порівняно з контролем. Втім, на 30 добу дана різниця зменшувалась і становила – 1,26 рази. Слід акцентувати увагу на тому, що вищеописані морфологічні показники крові поросят дослідної та контрольної груп не виходили за межі фізіологічних значень. Отримані результати засвідчують здатність високовалентного Феруму у повній мірі забезпечувати життєвоважливу потребу організму поросят у мікроелементі Ферумі.

Результати біохімічних досліджень сироватки крові підтверджують, що клатрохелат Феруму(IV) та ціанокобаламін, застосовані свиноматкам за 14 та 7 діб до передбачуваного опоросу, стимулюють синтез протеїнів в організмі поросят, народжених від них. Так, рівень протеїну загального у сироватці крові поросят дослідної групи вже від народження та впродовж 30 діб життя був вірогідно вищим, ніж у контролі. Зокрема, на 1 добу життя даний показник у сироватці крові поросят дослідної групи перевищував контроль у 1,19 рази; на 5 добу майже не відрізнявся, а на 12 та 30 добу перевищував показник контролю в 1,08 рази. У цьому разі слід також зауважити, що протягом усього періоду досліджень показник умісту протеїну загального в сироватці крові поросят обох груп був у межах фізіологічних коливань.

Як відомо, ферумдефіцитна анемія поросят розвивається не тільки за дефіциту Феруму та речовин, що стимулюють гемопоез (Купруму, Кобальту, Мангану, вітамінів В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> тощо), а й за нестачі протеїну в кормах. Закономірно, що за розвитку в організмі даної патології у сироватці крові хворих тварин знижується показник протеїну загального. Це має важливе значення, оскільки білки відіграють головну роль у підтриманні в'язкості крові, формуванні та стабільності кількості формених елементів крові; забезпечують зв'язування та транспортування гормонів, вітамінів, мінеральних речовин та ліпідів в організмі [633]. Згідно даних І. Я. Коцюмбаса (2006), на підставі вивчення протеїнового

спектру оцінюють білоксинтезувальну функцію печінки. Ступінь вираженості гіпопротеїнемії є показником тяжкості ступеня патології у печінці [136].

Результати проведених нами досліджень засвідчують, що клатрохелат Феруму(IV) стимулює синтез протеїнів в організмі. Так, рівень протеїну загального у сироватці крові поросят дослідної групи вже від народження та упродовж 30 діб життя був вірогідно вищим, ніж у контролі. Слід відмітити, що в обох групах цей показник не виходив за фізіологічні межі протягом усього періоду експерименту.

Даний етап клінічних досліджень відрізнявся від попередніх наших досліджень, оскільки крім визначення традиційних біохімічних величин сироватки крові, нами вивчалася динаміка загальноприйнятих «маркерів дефіциту Феруму в організмі», зокрема вмісту еритропоетину, церулоплазміну, феритину, трансферину, насичення трансферину Ферумом та ферумзв'язувальної здатності сироватки крові.

Відомо, що еритропоетин стимулює еритроцитопоез шляхом активації мітозу і дозрівання еритроцитів із клітин-попередників еритроцитарного ряду. Він секретується у нирках і печінці, причому його синтез печінкою переважає в ембріональній і перинатальній періоди, а нирками – переважає протягом зрілого віку. Секреція еритропоетину нирками посилюється за анемічних станів, що покладено в основу їх лабораторної діагностики. Науковцями встановлено, що важливу роль у патогенезі анемії за хронічного перебігу має зниження продукції еритропоетину та порушення чутливості еритроїдних попередників до еритропоетину [36, 87, 168, 452, 453, 604]. У цьому разі цитокіни IL1- $\beta$  та -1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  інгібують продукцію еритропоетину, що зумовлює зменшення у кістковому мозку кількості еритроїдних попередників [482].

Крім того, розвивається резистентність останніх до еритропоетину. Вона зумовлена виділенням із клітин факторів, що знижують відповідь на ендogenous і екзогенний еритропоетин [46], адже відомо, що еритропоетин утворюється унаслідок взаємодії двох антианемічних факторів: внутрішнього (гастроукопротеїну), який синтезується слизовою оболонкою шлунка, та

зовнішнього (вітаміну В<sub>12</sub>). Цим пояснюється ефективність препаратів еритропоєтину за лікування людей з хронічними хворобами, які супроводжуються анемією [285, 326]. Окрім того, згідно даних В. І. Левченка та ін. (2005), еритропоєтин гальмує продукування лейкоцитів, що призводить до зменшення кількості лейкоцитів у крові і розвитку імунодефіцитного стану [385].

Феритин, який є основним внутрішньоклітинним депо Феруму, складається з білка апонефрину і атома тривалентного Феруму у складі фосфатного гідрооксиду. Одна молекула феритину може містити 4000 атомів Феруму. В організмі він знаходиться в усіх органах і тканинах та за потреби стає «донором» Феруму в клітинах. За нестачі в організмі Феруму, рівень феритину знижується, причому до появи клінічних ознак ферумдефіциту. Паралельно знижується рівень гемоглобіну та виникає стан недостатнього постачання Оксигену до клітин і тканин. Підвищення рівня феритину свідчить про надлишок Феруму в організмі, а також може бути ознакою запальних процесів, гемолітичної анемії, голодування, хвороб печінки, лімфогранулематозу, ревматоїдного артрити тощо. Знижений уміст характерний за дефіциту Феруму, у період супоросності [52, 625]. Згідно даних Я. І. Виговської (2012), за хронічних хвороб, що супроводжуються анемічним станом, здатність феритину зв'язувати Ферум у сироватці крові є зниженою. За концентрації феритину  $\leq 30$  мкг/л у хворих людей спостерігається виражений дефіцит Феруму, а за концентрації феритину  $> 200$  мкг/л – відсутність його. У хворих за нормального/високого вмісту феритину виявляють низький рівень розчинного рецептора для трансферину – sTFR (serum transferrin receptor) [46].

Основною функцією трансферину є транспорт Феруму з місця його всмоктування у тонкому відділі кишечника до місця депонування та використання. Також він бере участь у перенесенні Феруму, невикористаного у синтезі гему, регуляції діяльності імунної системи. Підвищення рівня трансферину спостерігається за дефіциту Феруму, анеміях, супоросності, за дії естрогенів, а його зниження – за хвороб печінки, опіках, переливанні крові, хронічних процесах, гемохроматозі, злоякісних новоутвореннях. Зростання

показника насичення Ферумом трансферину свідчить про гемохроматоз, дефіцит вітаміну В<sub>6</sub>, апластичну анемію, а його зниження – про злоякісні новоутворення, розвиток анемії [21, 52, 152, 313, 405, 418, 431, 528, 553, 583, 595]. Згідно даних В. І. Левченка та ін. (2005), у хворих поросят на 9–12 добу життя уміст транспортного білка трансферину у сироватці крові збільшується до 8,95 г/л, натомість коефіцієнт насичення трансферину Ферумом зменшується у 3–3,5 разів (до  $0,19 \pm 0,008$ ) [385].

Ферумзв'язувальну здатність сироватки крові визначають з метою встановлення кількості Феруму, яка знаходиться в організмі, і ступеня його зв'язку з білками крові. Відхилення даного показника від норми у бік підвищення вказує на гіпохромну анемію, гострий гепатит, а у бік зниження – на анемію, цироз, хвороби нирок, хронічні захворювання. Закономірно, що в організмі хворих на ферумдефіцитну анемію поросят протилежна спрямованість змін умісту Феруму і трансферину у сироватці крові призводить до підвищення загальної ферумзв'язувальної здатності сироватки крові (біля 70 мкмоль/л порівняно з 40 мкмоль/л у здорових тварин). У цьому разі збільшується у 4–6 разів (до 56,8 мкмоль/л) ненасичена (латентна) ферумзв'язувальна здатність сироватки крові поросят [385].

Згідно результатів наших досліджень, динаміка змін усіх вищеописаних маркерів ферумдефіциту – еритропоетину, феритину, трансферину, показника насичення трансферину Ферумом та ферумзв'язувальної здатності сироватки крові поросят – підтверджувала відсутність розвитку ферумдефіцитного стану в організмі поросят як дослідних, так і контрольних груп. Наприклад, величина насичення трансферину сироватки крові поросят Ферумом за період з 5 до 12 доби їх життя залишалася стабільною у тварин дослідної і контрольної груп.

Важливу роль в обміні Феруму відіграє купрумовмісний білок крові церулоплазмін (або фероксидаза), який за хімічною структурою належить до  $\alpha_2$ -глобулінів. Він бере участь у багатьох окисно-відновних реакціях. Подібність оксидазного центру церулоплазміну та купрумовмісних оксидаз забезпечує його фероксидазну й антиоксидазну активність [568, 606, 643]. В основному він



синтезується у печінці, а міститься у плазмі крові (до 300–580 мг/л), синовіальній рідині та в м'язах. Рецептори до церулоплазміну виявлені на купферівських клітинах, фіброблестах, астроцитах, еритроцитах, лейкоцитах і моноцитах, мембранах клітин аорти та кардіоміоцитів. У свою чергу, така поширеність рецепторів вказує на важливу роль церулоплазміну в організмі [36, 87, 479].

Церулоплазмін зв'язує майже весь Купрум, який надходить в організм з кормом, транспортує його до тканин, де він вивільняється. Без церулоплазміну рівень Купруму в крові знижується, але зростає у сечі та сполучній тканині. За такого стану посилюється всмоктування Купруму у кишечнику, що призводить до його надмірного накопичення і негативного впливу на організм. Також церулоплазмін є білком гострої фази запалення. Його рівень зростає за стресу, під час супоросності, інфекційних й аутоімунних хворобах. Одним з показань до визначення рівня церулоплазміну є і анемія [565].

Застосування у медицині даної сполуки все більше розширюється. Так, включення церулоплазміну як препарату супроводу в комплексну терапію онкологічно хворих зменшує ступінь вираженості проявів синдрому ендогенної інтоксикації та анемії, наслідком чого є підвищення ефективності відповідної схеми лікування [49, 340, 390].

Останнім часом вчені застосовують показник рівня церулоплазміну для визначення прооксидантних властивостей досліджуваних речовин. Це пояснюється тим, що церулоплазмін – основний зовнішньоклітинний антиоксидант плазми. Цей білок має високу стабільність до токсичної дії активних метаболітів Оксигену. Таким чином, збільшення активності церулоплазміну у плазмі крові сприяє переходу прооксидної форми Феруму в транспортну у складі трансферину і зменшенню пула низькомолекулярного токсичного Феруму у плазмі [457]. Антиоксидантний ефект церулоплазміну можна пояснити його електрон-акцепторними властивостями.

Токарчуком Т. С. (2018) виявлено, що без застосування препаратів вітаміну Е і цитратів Цинку, Феруму та Германію у період відлучення і в перші 7–8 діб після відлучення у тварин уміст церулоплазміну в сироватці крові

підвищується. Це є наслідком реакції на стрес і підвищення окисних процесів в організмі поросят. Тенденція до зменшення вмісту церулоплазміну у сироватці крові поросят із дослідних груп відносно контролю є підтвердженням ефективної антиоксидантної дії препарату, який містить вітамін Е та комплекс цитратів Цинку, Феруму та Германію [363].

Вплив препаратів Феруму на процес перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в організмі тварини донині залишається дискусійним питанням. Результати досліджень деяких вчених вказують на те, що у процесі біотрансформації ферумовмісні лікарські засоби не потребують окиснення та, відповідно, не володіють прооксидантними властивостями і не спричиняють утворення вільних радикалів [551]. Проте, існує твердження про виділення іонів Феруму з таких сполук [199]. Отже, ряд вчених доводять, що введення ферумдекстранових препаратів ініціює процеси перекисного окиснення ліпідів а, з іншого боку, за впливу активних метаболітів Оксигену активація ПОЛ супроводжується розвитком анемічного стану в організмі новонароджених поросят [61, 201, 329, 523].

У живому організмі антиоксидантна система регулює інтенсивність утворення радикалів та знешкодження продуктів пероксидації. Її основною функцією є підтримання рівноваги між інтенсивністю утворення радикалів та потребами організму у фізіолого-біохімічних аспектах дії радикалів Оксигену і їх похідних, а саме синтезу біологічно-активних речовин, регуляції проникності мембран. Дана система поділяється на ферментативну (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонредуктаза, глутатіонтрансфераза, глутатіонпероксидаза) та неферментативну (вітаміни, флавоноїди, меланіни, похідні індоламіну, гормони). Дослідження багатьох вчених доводять про активацію перекисного окиснення ліпідів за різних патологій. Інтенсифікація даного процесу спричиняє дезорганізацію структури біологічних мембран, пригнічення активності життєво важливих ензимів, пошкодження ДНК, РНК, хроматину ядра. У свою чергу, гальмування активності ПОЛ може призводити до порушення синтезу деяких

біологічно активних речовин та є свідченням зниження фагоцитозу [101, 105, 338–339, 616].

Антипов О. (2013) доводить, що за ферумдефіцитної анемії у поросят зростає генерація активних форм Оксигену та інтенсивність вільнорадикального окиснення з достовірним зростанням у плазмі крові рівня вторинних продуктів ліпопероксидації, проте за незначного зниження антиокислювальної здатності сироватки крові [16].

Відомо також, що за гіпоксії наслідком процесу відновлення іонів Феруму(III) до Феруму(II) є перенесення електронів від іонів Феруму(II) до пероксиду Гідрогену [494]. Вважається, що навіть незначне підвищення концентрації в організмі вільних іонів металів, яким властиві перехідні валентності, спричиняє небажані реакції, пов'язані з молекулярним Оксигеном. У свою чергу, це засвідчує наявність патогенетичного фактора за хвороб, пов'язаних з так званим «окисним стресом». До того ж Ферум, як один з найбільш поширених в організмі мікроелементів, має значний вплив на інтенсивність перебігу реакцій вільнорадикального окиснення, беручи участь у реакціях Фентона, Хабера-Вайса та Осипова. Активація змін, пов'язаних з надлишком Феруму, має токсичний вплив на функцію печінки, серцево-судинну систему, гормональний статус, спричиняє дисфункцію імунної системи [16, 94, 105, 138, 153–154, 541].

Отже, за розвитку ферумдефіцитної анемії відбувається виснаження ендогенної антиоксидантної системи, активація процесу вільнорадикального окиснення та тканинна гіпоксія [322, 459]. З іншого боку, застосування ін'єкційних ферумдекстранових препаратів поросяткам призводить до пригнічення антиоксидантних систем організму через надлишкове надходження іонів Феруму [266]. Це можна вважати одним з вагомих недоліків сучасних протианемічних лікарських засобів. Тому за дослідження фармако-токсикологічних властивостей нових ферумовмісних препаратів вивчення їх прооксидантних властивостей є актуальним.

Проведені нами дослідження засвідчують, що на 9, 12 та 30 доби життя у сироватці крові поросят дослідної групи показник вмісту церулоплазміну не відрізнявся від вмісту церулоплазміну у сироватці крові поросят контрольної групи [64].

Також нами вперше вивчався стан імунного захисту поросят, народжених від свиноматок, яким ін'єкували вищезазначені препарати.

Як відомо, імунна система впродовж періоду онтогенезу підлягає значним перебудовам, які зумовлюють зміну її структури та характеру діяльності у майбутньому [177, 203, 225, 321, 328]. Важливо, що від становлення імунобіологічної системи залежать життєздатність та стійкість поросят до захворювань різної етіології протягом початкового періоду життя [71, 86, 154–155, 286, 287, 433, 466].

Слід зауважити, що сироватка крові свиней, порівняно з тваринами інших видів, характеризується високими показниками вмісту імуноглобулінів усіх класів: імуноглобуліни класу А становлять 15–20 % загальної кількості імуноглобулінів, імуноглобуліни класу G – 70–80 %, імуноглобуліни класу М – 10 % відповідно [413, 585]. Причому тільки у тварин цього виду клас G імуноглобулінів має підкласи: Ig G<sub>1</sub>, Ig G<sub>2a</sub>, Ig G<sub>2b</sub>, Ig G<sub>3</sub> та Ig G<sub>4</sub> [585, 609].

Функції імуноглобулінів різних класів мають відмінності. До найбільш чисельних Ig класу G відносяться антитіла проти більшості антигенів різного походження; вони забезпечують захист від чужорідних агентів (бактерій, вірусів, токсинів), а з імуноглобулінами класу А унеможливають контамінацію вірулентними мікроорганізмами слизової оболонки кишечника. Ig класу А можуть бути у двох формах: сироватковій та секреторній. Остання відіграє важливу роль у формуванні механізмів місцевої резистентності, протидіє масовому надходженню антигенів, перешкоджає прикріпленню бактерій до епітеліоцитів, нейтралізує ентеротоксини, сприяє фагоцитозу. Імуноглобуліни класу М за первинної імунної відповіді з'являються у крові першими і слугують рецепторами В-клітин, а разом імуноглобулінами класу А беруть участь у місцевому імунітеті [286, 287].

Згідно аналізу літературних джерел, показники вмісту у сироватці крові поросят антитіл різних класів суттєво відрізняються у різних авторів. За результатами досліджень, проведених І. І. Панікаром (2013, 2014), загальний вміст імуноглобулінів найбільший (4,38 мг/мл) у перші години життя поросят, після чого спостерігається його зниження з 3,56 мг/мл (1 доба) до 2,41 мг/мл (7 доба). До 29 добового віку даний показник зростає до 3,46 мг/мл [286–287]. За даними Ю. Масьянова (1992), вміст імуноглобулінів усіх класів поступово зменшується упродовж першого місяця життя [248].

Вважають, що для новонароджених тварин характерна змінна гіпогаммаглобулінемія, що зумовлено недостатньою функціональною здатністю імунної системи молодняку до синтезу власних антитіл, яка триває упродовж 1–2 місяців до завершення розвитку імунної системи. Так, найвищий рівень  $\gamma$ -глобулінів у сироватці крові поросят спостерігається через 6–12 год після споживання молозива. Значні коливання вмісту антитіл класу G у сироватці крові пов'язують з вмістом цих антитіл у молозиві [243–247, 252, 315, 328, 478].

Нашими дослідженнями встановлено, що вміст імуноглобулінів класу G у сироватці крові поросят контрольної та дослідної груп на першу добу життя до отримання молозива був низьким. На 5 добу цей показник значно зростає, що можна пояснити тим, що поросята отримували імуноглобуліни з материнським молозивом/молоком [173], але до 30 доби знову ж таки знижувався.

Отримані нами дані протирічать результатам досліджень Я. Штерцль зі співавт. (1992), що вказують на відсутність Ig класу G у сироватці крові поросят, які не отримували молозива [67], але підтверджують дані інших дослідників. Так, В. Лаптенок (1986) довів наявність Ig класу G у плодів свиней до народження та у новонароджених поросят, причому вміст імуноглобулінів після отримання молозива збільшувався у 7 разів, а далі, впродовж 1 місяця життя, знижувався [236]. Виділяють так званий період «провалу» у кінці першого тижня життя поросят, а саме, зменшення кількості даного виду імуноглобулінів у сироватці крові майже в 2,6 рази (з  $3,11 \pm 0,01$  до  $1,19 \pm 0,02$  мг/мл), що пояснюється тим, що новонароджений організм ще не в змозі виробляти достатню кількість

імуноглобулінів класу G [271, 286–287]. Проте ми не погоджуємося з результатами досліджень І. Панікара (2013), які показують високий рівень Ig класу G ( $3,11 \pm 0,01$  мг/мл) у поросят у перші години життя.

Більшість авторів вказують на різке зменшення вмісту імуноглобулінів класу G у перші 30 діб із поступовим їх збільшенням упродовж наступних 2–3 місяців життя тварин [186, 236, 243–247, 315, 328, 346]. На думку В. Антонова зі співавт. (2005), значні коливання рівня антитіл класу G, у першу чергу, пов'язані з вмістом протеїну загального в сироватці крові та антитіл у молозиві свиноматок [346]. Tizard R., Schubot R. (2004) вважають, що зниження на 22 % рівня антитіл класу G у сироватці крові поросят упродовж першого тижня життя пов'язане зі зменшенням рівня Ig класу G у молоці та тим, що синтез власних Ig класу G у поросят незначний через недостатню кількість В-лімфоцитів у крові [619].

У проведених нами дослідженнях динаміка змін вмісту імуноглобулінів класу A на 12 добу характеризувалась тенденцією до зниження, але на 30 добу даний показник майже не відрізнявся від вихідного значення. Такі дані підтверджують результати досліджень деяких дослідників, але суперечать іншим. Так, згідно даних І. І. Панікара (2015) на другий тиждень життя поросят надходження імуноглобулінів класу A з молозивом/молоком зменшується, а до 14 діб знижується уже в два рази [217, 286–287].

Припускають, що у період різкого зниження вмісту Ig класу G (7 доба життя поросят) захисну роль виконують в основному імуноглобуліни класу A, вміст яких тоді є найвищим (0,91 мг/мл). Упродовж першого місяця після опросу зниження у 3,8 рази вмісту Ig класу A в молозиві та молоці свиноматок пов'язують з тим, що материнські антитіла руйнуються, тоді як власні антитіла в організмі поросят синтезуються у недостатній кількості (у 29 діб – 0,46 мг/мл) [217, 286–287]. За даними Ю. Н. Федорова й О.А. Верхівського (1996), імуноглобуліни класу A накопичуються не в крові, а на поверхні слизових оболонок органів травлення і дихання поросят. До клітин слизової оболонки

кишечнику прикріплюється більшість Ig класу А, які є в молозиві/молоці свиноматок [379].

Встановлено, що антитіла класу А, синтезовані в молочній залозі свиноматок, виконують захисну функцію у післямолозивний підсисний період життя поросят. Тобто на поверхні слизової оболонки їх кишечнику материнські імуноглобуліни класу А зв'язують більшість антигенів, які надходять із кормом/водою. Загалом у новонароджених поросят рівень Ig класу А у сироватці крові є найбільшим ( $0,91 \pm 0,03$  мг/мл), Ig класу М ( $0,36 \pm 0,01$  мг/мл) – найменшим. Вважають, що у цей період рівень Ig класу А в сироватці крові становить 21 %; Ig класу G – 71 %, Ig класу М – 8 % [217, 286–287].

Отримані нами результати досліджень динаміки вмісту імуноглобулінів класу М незначно відрізняються від даних, отриманих іншими дослідниками.

Так, згідно результатів досліджень І. І. Панікара (2015), впродовж першої доби життя у крові новонароджених тварин імуноглобуліни класу М містяться у низьких концентраціях (від 8 % до 15,1 %), проте їх вміст зростає до кінця першого тижня життя (20 %) [271, 286–287]. За даними В. Антонова зі співавт. (2005), даний показник незначно змінюється і коливається у межах 0,48–0,54 мг/мл [345]. Така динаміка змін імуноглобулінів класу М відображає формування власної імунної відповіді на активну антигенну стимуляцію різного походження. Оскільки Ig класу М за імунної відповіді синтезуються першими, саме в цей час вони частково компенсують нестачу власних високоспецифічних антитіл класів G та А і зниження кількості молозивних Ig класу G (унаслідок їх руйнування). Важливо, що, згідно з літературними даними, новонароджені поросята мають незначну кількість власних імуноглобулінів класу М (8,1 %), яка не залежить від материнських, оскільки антитіла цього класу з молозивом майже не надходять в організм новонароджених тварин. Вони синтезуються у плоді, починаючи з внутрішньоутробного періоду, у відповідь на стимулюючі фактори. Вміст імуноглобулінів класу М у крові новонароджених поросят більше 3 мг/мл вказує на наявність внутрішньоутробної інфекції [271, 286–287].

Загалом, перший місяць життя поросят вважається одним з найбільш критичних періодів, адже на 2–3 тиждень у них суттєво послаблюється загальний фізіологічний стан та резистентність [65, 391]. У цей період поросята є особливо чутливими до нестачі в їх організмі Феруму. Недостатня увага до дефіциту життєво важливого мікроелементу чи невчасна профілактика цього провокує розвиток ферумдефіцитної анемії, яку вважають найбільш поширеною незаразною хворобою поросят [20, 223, 226, 631]. Нестача мікроелементу спричиняє пригнічення кровотворення і розлади ензимних систем організму, наслідком чого є змішана гіпоксія, негативні метаболічні і функціональні зміни в органах, тканинах та клітинах організму [10, 13–15, 270, 494]. У крові зменшується загальна кількість лейкоцитів, популяції Т і В лімфоцитів, нейтрофілів, моноцитів, гальмується фагоцитарна активність, знижується індекс фагоцитозу, елімінуюча здатність крові, а також уміст протеїну загального та імуноглобуліну класу G [62, 190–192]. Встановлено, що від анемії може загинути до чотирьох поросят у гнізді. При цьому значними є витрати на лікування хворих тварин та профілактику різних вторинних патологій, зокрема вторинного імунодефіциту, а також знижується рентабельність як наслідок сповільнення темпів росту тварин, погіршення їх племінних якостей тощо.

Іншою важливим провокуючим фактором для розвитку анемії у новонароджених поросят є затримка еритроцитопоезу у селезінці і печінці та недостатня перебудова кровотворної здатності кісткового мозку. Поглиблені знання особливостей кровотворення у тварин даного виду дають змогу проаналізувати патогенез та етіологію малокрів'я в організмі поросят. В ембріональному періоді гемоцитопоез забезпечується, в основному, за рахунок печінки, у якій розвиваються еритро- та мієлопоетичні тканини, що дають початок гемоцитобластам, нормобластам і без'ядерним еритроцитам. Цей період гемоцитопоезу відносять до стадії екстрamedулярного кровотворення. За наступного етапу медулярного кровотворення, кровотворення поступово переміщується у кістковий мозок, але у новонароджених поросят печінка ще залишається місцем кровотворення. Це є однією з передумов розвитку анемії у



перші тижні життя поросят. У цей період спостерігається значне зниження рівня резервного Феруму у печінці, причому його вміст може знижуватись у 3 рази, порівняно з нормою. З кровотворних органів також велике значення має селезінка, яка забезпечує лімфоїдне кровотворення і слугує біологічним фільтром. Маса селезінки у поросят одразу після народження становить 2 г, через 15 діб досягає 10 г, 30 діб – 12 г, 60 діб – 20 г. Таке збільшення маси селезінки корелює із зростанням функції гемоцитопоезу [10, 13–14, 17–18].

Слід наголосити, що основним органом-депо, яке має здатність накопичувати Ферум в організмі, є печінка. Гепатоцити виробляють циркулюючий фактор гепсидин, який регулює гомеостаз Феруму. Накопичення Феруму у печінці призводить до дегенерації клітин, пошкодження і порушення регуляції її функції, розвитку різних патологій [276, 434, 511, 576, 617].

Встановлено, що накопичення Феруму у паренхімі спостерігається за інфекційних та незаразних хвороб, супроводжується подальшим ускладненням, наприклад, цирозом [549]. Бакало Л. В. та ін. (2017), досліджуючи накопичення Феруму в організмі щурів за введення їм колоїдних розчинів окису Феруму(II), встановили збільшення вмісту Феруму у крові та в печінці тварин дослідних груп. Також спостерігалось підвищення активності АсАТ і АлАТ, яке зберігалось і у постекспозиційний період, що вказує на ушкодження клітин печінки. Згідно їх даних, збільшення коефіцієнта де Рітиса може свідчити про некроз гепатоцитів, а його зменшення у постекспозиційний період – на відновлення клітин печінки. За надлишкового надходження в організм Феруму може відбуватися його накопичення у печінці з подальшим розвитком патологічного процесу в ній [276].

Отримані нами дані динаміки змін масової частки Феруму у печінці поросят за умов введення клатрохелату Феруму(IV) (як поросяттам-сисунам, так і супоросним свиноматкам) є свідченням того, що в організмі поросят дослідної групи не було передумов до розвитку анемії, на відміну від поросят контрольної групи, які до отримання ферумдекстранового препарату, мали нижчі показники вмісту Феруму у досліджуваних органах. Так, під час дослідження вмісту Феруму

у сироватці крові поросят за впливу різних ферумовмісних препаратів на першу добу життя у сироватці крові новонароджених поросят дослідної групи вміст Феруму був більшим у 2,29 рази ( $p \leq 0,05$ ), порівняно з контролем, на 5 добу життя даний показник перевищував контроль у 1,74 рази ( $p \leq 0,05$ ), проте на 30 добу вміст Феруму у сироватці крові поросят контрольної та дослідної груп не відрізнявся.

Отже, згідно результатів наших досліджень, застосування супоросним свиноматкам за 14 та 7 діб до очікуваного опоросу 10 % розчину клатрохелату Феруму(IV) у 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 вміст у печінці та селезінці впродовж 15 діб, який перевищує показники за застосування поросят традиційного ферумдекстранового препарату юніферону.

Високі рівні Феруму у печінці та селезінці поросят, народжених від свиноматок, яким у період супоросності двічі за 14 та 7 діб до очікуваного опоросу застосовували 10 % розчин клатрохелату Феруму(IV) на реополіглюкіні, засвідчують про його високу біодоступність, здатність проникати через плацентарний бар'єр та забезпечувати профілактику ферумдефіцитної анемії.

Хоча дослідженню етіології ферумдефіцитної анемії у поросят-сисунів присвячено чимало праць як в Україні, так і за кордоном, проте існують важливі питання, які ще не достатньо висвітлені та потребують більш детального дослідження. Поряд з такими чинниками як фактори зовнішнього середовища, які по різному впливають на виникнення та розвиток ферумдефіцитної анемії в організмі, заслуговує уваги дослідження впливу на майбутнє потомство годівлі й умов утримання суупоросних свиноматок. Особливе значення має загальний стан здоров'я вагітних тварин, включно й забезпечення їх організму вітамінами, макро- та мікроелементами [27, 31, 90, 165, 185, 281, 344, 378, 448, 530].

Багатьма вченими досліджено кореляцію загального стану організму супоросної свиноматки з розвитком анемії у поросят, народжених від неї. Так, розвиток даної патології у поросят провокується недостатнім забезпеченням

організму свиноматок Ферумом та іншими мікроелементами, такими як Кобальт, Цинк, Манган тощо. Вважають, що період ембріонального розвитку поросят залежить від умов утримання і годівлі супоросних свиноматок [10, 17–18, 29, 62, 68, 311, 406, 522, 561, 594].

Слід зазначити, що забезпечення споживання молозива новонародженою твариною у перші години після народження має дуже важливе значення, адже крім імуноглобулінів з молозивом свиноматки в організм поросят надходять Т і В-лімфоцити, нейтрофіли та фагоцити. Також у молозиві містяться вітаміни, мікроелементи, мінерали, що є важливими факторами росту для потомства [353].

Проте у молоці свиноматок уміст мікроелементу Феруму є недостатнім для забезпечення добової потреби поросят у ранні періоди їхнього росту та розвитку, що у свою чергу, зумовлює розвиток ферумодефіцитної анемії в організмі молодняку [29, 531, 541, 556, 591]. Результати досліджень сироватки крові свиноматок у різні періоди супоросності свідчать про зміни біохімічних показників, показників обміну мінеральних речовин (особливо у печінці) – впродовж всього періоду супоросності (до 105 доби), показників гомеостазу – за відгодівлі [10].

За задовільних умов годівлі й утримання, молоко свиноматки містить жир, білок і молочний цукор (біля 6 % кожного), до 1 % мінеральних речовин та до 81 % води. Мінеральні компоненти представлені: біля 0,3–0,4 % Кальцію, 0,15–0,2 % Фосфору, невелика кількість Калію, Натрію, Феруму і вітамінів. Молозиво/молоко свиноматки є дуже цінним кормом для поросят, містить у 1,5 рази більше жирів та білків, ніж молоко корови. Протягом перших 3–4 тижнів після опоросу свиноматки продукують у середньому 5–6 л молока за добу. В організмі поросят ефективно засвоюється молоко матері, яке перетравлюється органами травної системи на 98–100 %. Однак потреба молодняка в поживних речовинах задовольняється материнським молоком тільки у перші тижні після народження [10, 187–192, 611].

Уміст Феруму в молозиві/молоці свиноматки для поросят-сисунів є недостатнім, адже молоді (новонароджені) тварини отримують тільки 1 мг

даного мікроелементу за його потреби 7–10 мг на добу (21 мг на 1 кг приросту маси тіла), що є важливою передумовою розвитку ферумдефіцитної анемії у їх організмі [187–192].

Згідно даних інших дослідників, до тритижневого віку поросяткам потрібно від 114 до 200 мг Феруму, а з молоком вони одержують 23–24 мг. У цей період за незначних (біля 50 мг) запасів Феруму в органах та тканинах організму поросятка інтенсивно ростуть. На думку деяких науковців, анемія у поросят у цьому віці досягає кульмінаційного розвитку [187–189].

Всмоктування Феруму з молозива/молока свиноматки відрізняється від такого процесу через кров і відбувається наступним шляхом. У молоці знаходиться незначна кількість Феруму у вигляді білку лактоферину (у насиченій та ненасиченій формах), який активує всмоктування Феруму. У молекулі лактоферину існує два активних центри зв'язування іонів Феруму (III). Наявність специфічних рецепторів до лактоферину на епітеліальних клітинах слизової оболонки кишечника сприяє адгезії до них лактоферину та більш повній його утилізації. Слід відмітити, що лактоферин також зв'язує Ферум, який не засвоївся з кишечника, пригнічує умовно-патогенну мікрофлору і стимулює неспецифічні бактерицидні механізми. Доведено, що тільки за наявності лактоферину реалізується бактерицидна функція імуноглобуліну А [610].

Виходячи з того, що отримані нами результати досліджень засвідчували, що запропонована схема профілактики ферумдефіцитної анемії на основі внутрішньом'язового паралельного введення розчинів клатрохелату Феруму(IV) та ціанокобаламіну супоросним свиноматкам за 14 та 7 діб до очікуваного опоросу виявилась ефективною, причому за відсутності народження мертвих плодів та клінічних ознак анемії у поросят, виникла необхідність вивчити шлях передачі Феруму від організму свиноматки до організму поросятки, адже відомо, що важкі метали, у тому числі Ферум не можуть проникати через плацентарний бар'єр.

Профілактика ферумдефіцитної анемії поросят є однією з актуальних проблем у свинарстві, особливо за сучасних умов його інтенсифікації [33]. Тому

не втрачає актуальності розробка ефективних засобів і методів, які б були надійними, простими у виготовленні, економічно вигідними та не мали б недоліків, які властиві сучасним ферумовмісним лікарським засобам. Так, після ін'єкції декстранового препарату засвоєння Феруму становить близько 60–70 %. Зазвичай, їх вводять поросяткам-сисунам двічі внутрішньом'язово на 2–3 добу та 14 добу після народження. Деякі дослідники пропонують профілакувати ферумдефіцитну анемію через організм свиноматок, однак одностайної думки щодо ефективності даного превентивного заходу немає.

Метою нашого дослідження було прослідкувати передачу в організм поросяти Феруму з молоком матері за застосування даного мікроелементу свиноматкам у період супоросності. Нами використано Ферум у рідкісній валентності – IV та у формі клатрохелату. Зважаючи на те, що сучасні протианемічні препарати рекомендують застосовувати у комплексі з іншими мікроелементами (Цинк, Купрум, Кобальт) та вітамінами (В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, біотин, аскорбінова кислота), що позитивно впливає на еритроцитопоез та засвоюваність організмом Феруму, у запропонованій нами схемі профілактики ферумдефіцитної анемії поросят було використано внутрішньом'язові ін'єкції розчину ціанокобаламіну, паралельно з внутрішньом'язовими ін'єкціями клатрохелату Феруму(IV).

Отримані нами результати засвідчують, що вміст Феруму у молоці свиноматок дослідної групи упродовж перших семи діб після введення був достовірно вищим порівняно з контролем: на 1 добу в 1,5 раза, на 4 добу в 2,1 раза та на 7 добу в 2,8 раза. Отже, можемо стверджувати, що з Ферум надходить в організм поросят з молозивом/молоком свиноматки, що, в свою чергу, в достатній мірі забезпечує потребу їх організму впродовж періоду, за якого у поросят можливий розвиток анемії, зумовлений дефіцитом Феруму в організмі.

Проведені дослідження мають важливе наукове та практичне значення, оскільки підтверджують гіпотезу про передачу Феруму від матері до потомства через молозиво/молоко. Так, згідно даних W. Pond (1965) уміст Феруму у молоці

свиноматок за застосування підкорму з Ферумом у дослідній та контрольній групі коливався біля 1,43 та 1,22 мг/л, відповідно [584].

Отже, на підставі одержаних нами результатів можна рекомендувати запропоновану схему профілактики ферумдефіцитної анемії як високоефективну у загальній системі превентивних заходів забезпечення здоров'я свиней.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведене 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 щурів: 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) у дозі 1/5  $DL_{50}$  спостерігали набряк та зернисту дистрофію міокардіоцитів, дискмплексацію їх пучків на 20 добу; зернистий розпад саркоплазми, дискмплексацію та фрагментацію пучків м'язових волокон на 30 добу.



Клатрохелат Феруму(IV) у 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 сенсibiliзованих 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 у 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 у 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 еритропоєтину, 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 контрольній групі, 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) у дозі 10 мл у поєднанні з ін'єкціями ціанокобаламіну у 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 у молозиві/молоці свиноматок, яким у період супоросності застосовували розчини клатрохелату Феруму(IV) та ціанокобаламіну, був більшим від такого у контрольній групі 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 у 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. № а202001900; 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) у 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) у 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Агапитова Г. Н. Обмен железа, меди и кобальта у супоросных свиноматок и их потомства при различном уровне железа в рационе: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М. – Дубровины, 1972. – С.13–14.
2. Алексеев Н. А. Анемии / Н. А. Алексеев. // Спб.: Гиппократ, 2004. – 512 с.
3. Алиментарная анемия поросят [Электронный ресурс]. – 2015. – Режим доступа: <http://vetvo.ru/alimen-tarnaya-anemiya-porosityat.html>.
4. Алиментарная (железодефицитная) анемия поросят (Anemia alimentaria) [Электронный ресурс]. – 2015. – Режим доступа: <http://www.allvet.ru/young/15.php>.
5. Ангельські С. Клінічна біохімія / С. Ангельські, З. Якубовські, М. Домінічак. – Львів : Наутілус, 1998. – 451 с.
6. Андреева А. Как предотвратить алиментарную анемию поросят / А. Андреева, А. Серпков. // Животновод. – 2002. – №2. – С. 87.
7. Андрияка А. А. Современное состояние и перспективы применения парентеральных препаратов железа в клинической практике / А. А. Андрияка // Гематология. Трансфузия. – 2016. – Т. 2. №2. – С. 217–226.
8. Анемія : метод. вказ. з дисципліни "Патологічна фізіологія" для студентів-бакалаврів (спеціальність "Сестринська справа") / упоряд. О. В. Ніколаєва, О. М. Шевченко, О. О. Павлова та ін. – Харків : ХНМУ, 2016. – 12 с.
9. Анемія телят раннього віку / [Левченко В., Соколюк В., Москаленко В. та ін.] // Вет. медицина України. – 1997. – №7. – С. 30–31.
10. Анемия и препараты, применяемые при ее лечении и профилактики / [А. С. Гасанов, Д. Р. Амиров, Д. М. Мухутдинова и др.]. – Казань: Центр информационных технологий КГАВМ, 2020. – 58 с.

11. Анохин Б. М. Меры борьбы с алиментарной анемией / Профилактика и меры борьбы с болезнями молодняка с.-х. животных: Тез. докл. респ. науч.-произв. конф. (г. Витебск, 12–13 сент. 1990). – Минск, 1990. – с. 201–202.
12. Анохин Б. М. Сравнительная эффективность лечебных средств при алиментарной анемии телят / Б. М. Анохин // Профилактика и терапия болезней с.-х. животных: Сб. науч. тр. – Воронеж, 1994. – С. 77–79.
13. Антипов А. Гистологические и морфометрические изменения печени, почек, селезенки и лимфатических узлов поросят после профилактики алиментарной железодефицитной анемии железодекстраном / А. Антипов. // Российский ветеринарный журнал. – 2013. – №2. – С. 16–19.
14. Антипов А. А. Гистологические и морфометрические изменения печени, почек, селезенки и лимфатических узлов поросят при алиментарной железодефицитной анемии / А. А. Антипов, А. В. Жаров. // Российский ветеринарный журнал. – 2013. – №1. – С. 19–21.
15. Антипов А. А. Морфологические изменения органов крыс при изучении хронической токсичности железодекстрановых препаратов / А. А. Антипов, А. А. Дельцов // Ветеринарная медицина : научно - практический журнал. – 2012. – № 3/4. – С. 12–14.
16. Антипов А. А. Патогенетические механизмы развития, диагностика и профилактика алиментарной железодефицитной анемии поросят : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук : спец. 06.02.01 "Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных" / А. А. Антипов. – Москва, 2013. – 41 с.
17. Антоняк Г. Л. Онтогенетичні особливості гемопоезу у тварин / Г. Л. Антоняк, Н. Панас, Н. О. Бабіч // Біологія тварин. – №5. – С. 59–62.
18. Антоняк Г. Л. Особливості гемопоезу у тварин на ранніх стадіях постнатального розвитку: автореф. дис. ... д-ра біол. наук / 03.00.04. – Львів, 2002. – 29 с.
19. Арзамасцев Е. В. Современные требования к доклиническому изучению безопасности новых лекарственных препаратов / Е. В. Арзамасцев,

Б. И. Любимов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1995. – Т. 58. №3. – С. 7–12.

20. Батраков А. Профилактика алиментарной анемии у поросят / А. Батраков, О. Травкин, Е. Яковлева // Ветеринария. – 2005. – №12. – С. 44–45.

21. Бахрамов С. М. Трансферрин: роль в обмене железа и некоторые клинические аспекты / С. М. Бахрамов, Х. М. Казакбаева, А. А. Бугланов // Гематолог. и трансфузиолог. – 1987. – №35(3). – С. 39–42.

22. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький. – Л., 1963. – 152 с.

23. Березовський Р. З. Метаболічні процеси та функціональна активність еритроцитів за профілактики анемії поросят ферум цитратом : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 03.00.04 / Р. З. Березовський; НААН України, Ін-т біології тварин. – Львів, 2015. – 18 с.

24. Білковий спектр сироватки крові поросят за впливу препаратів Феруму / [В. Б. Духницький, І. М. Деркач, С. С. Деркач та ін.]. // Вісник Полтавської державної аграрної академії. – 2021. – №1. – С. 250–255.

25. Біохімічні методи дослідження тварин: Методичні рекомендації для лікарів хімікотоксикологічних відділень державних лабораторій ветеринарної медицини України, слухачів факультетів підвищення кваліфікації та студентів факультету ветеринарної медицини / [В. І. Левченко, Ю. М. Новожицька, В. В. Сахнюк та ін.] – К.: 2004. – 40 с.

26. Бітюцький В. С. Біотехнологія одержання комплексних антианемічних препаратів та їх застосування для корекції адаптивних систем організму поросят в постнатальному онтогенезі : автореф. дис... д-ра с.-г. наук / В. С. Бітюцький; Білоцерків. держ. аграр. ун-т. – Біла Церква, 2007. – 37 с.

27. Богданов Г. А. Кормление сельскохозяйственных животных. 2-е изд., перераб. и доп. / Г. А. Богданов. – Москва: Агропромиздат, 1990. – 396 с.

28. Божик Л. Я. Профілактика аліментарної анемії поросят за корекції умов годівлі та утримання свиноматок : автореф. дис... канд. вет. наук :



16.00.06 / Л. Я. Божик; Львів. нац. ун-т ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького. – Л., 2009. – 20 с.

29. Болезни свиней / В. Сидоркин, В. Гавриш, А. Егунова, С. Убираев. Москва: ООО «Аквариум-принт», 2007. – 544 с.

30. Белоус А. М. Физиологическая роль железа: монография / А. М. Белоус, К. Т. Конник. – Киев: Наук. думка, 1991. – 104 с.

31. Бруннер А. Свиноводство должно быть доходным / Бруннер А. // Животноводство России. – 2007. – №9. – С. 27–29.

32. Бугланов А. А. Биохимическая и клиническая роль железа / А. А. Бугланов, Е. В. Саяпина, А. Т. Тураева // Гематология и трансфузиология. – 1991. – №36(9). – С. 44–45.

33. Бурлака М. Профілактика загибелі новонароджених поросят / М. Бурлака // Ветеринарна медицина України. – 2007. – №6. – С. 9–10.

34. Бушов А. В. Использование хелатокомплексных соединений при выращивании анемичных поросят-сосунов / А. В. Бушов // Свиноводство. – 2004. – №5. – С. 29–30.

35. Варзацкий О. А. Клатрохелатные комплексы d-металлов различной природы, симметрии и функциональности: стратегия синтеза, строение и реакционная способность: автореф. дисс. на соискание уч. степени доктора хим. наук: спец. 02.00.01 / О. А. Варзацкий. – Иваново, 2006. 18 с.

36. Ващенко В. И. Биология и фармакология церулоплазмина: от эксперимента до лекарственной терапии / В. И. Ващенко, Т. Н. Ващенко // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2008. – №6 (1). – С. 31–44.

37. Веред П. І. Біотехнологія одержання та вивчення доцільності застосування вітчизняних препаратів для профілактики анемії поросят у порівнянні з імпорнтними аналогами : автореф. дис... канд. с.-г. наук: 03.00.20 / П. І. Веред; Білоцерк. держ. аграр. ун-т. – Біла Церква, 2006. – 19 с.

38. Веред П. І. Вивчення дії протианемічних препаратів вітчизняного виробництва / П. І. Веред. // Сучасна наука: напрями досліджень, стан і

перспективи: збірник матеріалів практичної конференції. – Вінниця, 2003. – С. 222–223.

39. Веред П. І. Вплив різних антианемічних препаратів на гематологічні показники у поросят / П. І. Веред, В. С. Бітюцький, О. М. Мельниченко // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету: Збірник наукових праць. – Біла Церква, 2003. – Вип. 27. – С. 28–34.

40. Веред П. І. Ефективність застосування металовмісних препаратів “Ферокол” вітчизняного виробництва і “Ферібіон” чеського виробництва / П. І. Веред, В. С. Бітюцький, О. М. Мельниченко // Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини. – 2003. – Т. 5, №2, ч. 3. – С. 27–30.

41. Веред П. І. Обмін заліза у поросят при використанні антианемічних препаратів вітчизняного та закордонного виробництва / П. І. Веред, В. Г. Герасименко, В. С. Бітюцький // Матеріали науково–практичної конференції «Проблеми становлення галузі тваринництва в сучасних умовах». – Вінниця, 2005. – С. 155–160.

42. Веред П. І. Порівняльна характеристика антианемічних препаратів вітчизняного виробництва і закордонних аналогів / П. І. Веред // Аграрні вісті. – 2004. – №1. – С. 31–32.

43. Ветеринарна клінічна біохімія / В. І. Левченко, В. В. Влізло, І. П. Кондрахін та ін.; За ред. В. І. Левченка і В. Л. Галяса. – Біла Церква, 2002. – 400 с.

44. Ветеринарна клінічна біохімія / М. І. Карташов, О. П. Тимошенко, Д. В. Кібкало та ін.; За ред. М. І. Карташова та О. П. Тимошенко – Харків : Еспада, 2010. – 400 с.

45. Вивчення ефективності застосування біомету – нового залізомідькобальтвмісного препарату для профілактики та лікування аліментарних анемії / В. Г. Герасименко, О. М. Мельниченко, В. С. Бітюцький, П. І. Веред // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету: Збірник наукових праць. – 2001. – Вип. 19. – С. 140–143.

46. Виговська Я. І. Анемія хронічних хвороб: патогенез, діагностика, лікування [Електронний ресурс] / Я. І. Виговська // Український медичний часопис. – 2012. – № 6 (92). – Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/42042/anemiya-xronichnix-xvorob-patogenez-diagnostika-likuvannya-lekciya>

47. Визначення параметрів гострої токсичності феруму (IV) на білих мишах / [В. Б. Духницький, І. М. Деркач, М. О. Плутенко та ін.]. // Ukrainian Journal of Ecology. – 2018. – №8(2). – С. 301–307.

48. Визначення рухової активності тварин / [В. В. Данчук, О. В. Данчук, Т. І. Приступа та ін.]; під ред. В. В. Данчука. – Кам'янець-Подільський, 2015. – 40 с.

49. Выдыборец С. Современные принципы лечения анемии у пациентов с онкогематологическими и онкогенетическими заболеваниями / С. Выдыборец, А. Андрияка // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – №2 (3). – С. 388–396.

50. Выдыборец С. Современная тактика диагностики и лечения железодефицитной анемии / С. Выдыборец, С. Гайдукова // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – №2 (02). – С. 105–121.

51. Выдыборец С. Побочные реакции и осложнения при применении солей железа / С. Выдыборец, А. Сергиенко // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – №2 (01). – С. 82–92.

52. Видиборець С. Гепсидин, трансферин, феритин: фізіологічна роль як центральних регуляторів обміну заліза в організмі / С. Видиборець, Д. Борисенко // Science review. – 2019. – №9 (26). – С. 8–17.

53. Выдыборец С. В. Диагностическое значение определения ферритина у активных доноров крови / С. В. Выдыборец, Ю. Ю. Дерпак // Медицинская наука и здравоохранение Урала. – 2015. – №4. – С. 82–85.

54. Выдыборец С. Корекция дефицита железа : современные аспекты / С. Выдыборец // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – №1. – С. 117–122.

55. Выдыборец С. В. Лабораторная диагностика железодефицитной анемии / С. В. Выдыборец // Лабораторная диагностика. – 1998. – №4 – С. 11–20.
56. Видиборець С. В. Механізми формування залізодефіцитних станів і сучасні підходи до призначення оральних засобів заліза [Електронний ресурс] / С. В. Видиборець // Репродуктивная ендокринология. – 2013. – № 3. – С. 62–69. – Режим доступу:[http://nbuv.gov.ua/UJRN/repe\\_2013\\_3\\_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/repe_2013_3_8)
57. Видиборець С. В. Фізіологічна роль гепсидину як центрального регулятора метаболізму заліза (огляд літератури) / С. В. Видиборець, А. О. Андріяка. // Сімейна медицина. – 2017. – №1(69). – С. 154–157.
58. Вікторов О. П. Сучасні підходи до вивчення та контролю побічної дії ліків / О. П. Вікторов // Фарм. журн. – 1995. – №6. – С. 6–12.
59. Використання залізовмісних сполук для тварин та птиці: Методичні рекомендації // [Є. В. Руденко, І. Я. Коцюмбас, Т. Р. Левицький та ін.] – Харків: Планета – Принт, 2009 – 96 с.
60. Винниченко Л. Б. Гематологія / Л. Б. Винниченко, В. Ф. Орловський. – Суми: СумДУ, 2006. – 170 с.
61. Влияние "Ферранимала-75М" на показатели перекисного окисления липидов в сыворотке крови поросят / [А. А. Дельцов, Ц. Ц. Содбоев, А. А. Антипов и др.]. // Ветеринарная медицина : научно-практический журнал. – 2010. – №2. – С. 20–22.
62. Внутрішні хвороби тварин / [В. І. Левченко, І. П. Кондрахін, В. В. Влізло та ін.]; За ред. В. І. Левченка. – Біла Церква, 2012. – Ч. 1.– 528 с.
63. Вплив клатрохелату Феруму(IV) на вміст Феруму у деяких внутрішніх органах поросят / [І. М. Деркач, В. Б. Духницький, С. С. Деркач та ін.]. // Вісник Полтавської державної аграрної академії. – 2021. – №4. – С. 178–184.
64. Вплив клатрохелату Феруму(IV) на вміст церулоплазміну в сироватці крові поросят / [В. Б. Духницький, І. М. Деркач, С. С. Деркач та ін.]. // Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина. – 2021. – №2(53). – С. 26–32.

65. Вплив препарату «Прес-Ацид» на показники білково-мінерального обміну і резистентність поросят / [М. В. Чорний, О. В. Маценко, Ю. О. Щепетільников та ін.]. // Науковий вісник ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького. – 2018. – №20(83). – С. 320–324.

66. Вплив сполук заліза і селену на активність протеїназ у клітинах системи гемопоезу тварин раннього віку / В. Бальковський, В. Снітинський, Г. Антоняк // Екологоекономічні проблеми розвитку АПК : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. : У 2 т. – Львів : ЛДАУ, 2002. – Т. 2. – С. 451–453.

67. Возникновение и свойства неантигенного  $\gamma$ -глобулина новорожденных: первое появление естественных антител и их отношение к бактерицидным свойствам сыворотки / [Я. Штерцль, Ф. Франек, И. Ржихга и др.]. // Журнал микробиологии эпидемиологии иммунобиологии. – 1992. – С. 60–68.

68. Волков Г. К. Гигиена выращивания здорового молодняка / Г. К. Волков // Ветеринария. – 2003. – № 1. – С. 3–6.

69. ГОСТ 12.1.007-76. ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности [Электронный ресурс] / Стандарты (ГОСТ, ДСТУ). Режим доступа : [https://dnaop.com/html/42246/doc-%D0%93%D0%9E%D0%A1%D0%A2\\_12.1.007-76](https://dnaop.com/html/42246/doc-%D0%93%D0%9E%D0%A1%D0%A2_12.1.007-76)

70. Гааз Ф. Б. Анемия поросят и меры борьбы с ней / Ф. Б. Гааз // Свиноводство. – 1934. – № 4. – С. 26–28.

71. Гаврилін П. М. Роль та потенційні можливості фізіології та функціональної морфології у вирішенні проблем підвищення життєздатності продуктивних тварин / П. М. Гаврилін, Д. М. Масюк, І. А. Бібен // Вісник Дніпропетровського державного аграрного університету. – 2005. – № 2. – С. 12–15.

72. Гаврилюк О. Н. Конкуренція на вітчизняному ринку ветеринарних препаратів / О. Н. Гаврилюк // Актуальні проблеми економіки. – №8. – С. 49–55.

73. Гайдук О. Ферумвмісні препарати в Україні / О. Гайдук // Матеріали XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих

науковців, 23 травн. 2019 р. Кам'янець–Подільський: Подільський державний аграрно–технічний університет, 2019. – С. 37.

74. Гайдуков С. М. Залізодефіцитна анемія як проблема сучасної медицини / С. М. Гайдуков, С. В. Видиборець // Здоров'я України. – 2001. – №8. – С. 30–33.

75. Гайдукова С. М. Железодефицитная анемия: современные подходы к диагностике и лечению / С. М. Гайдукова, С. В. Выдыборец, В. А. Сивак. – Київ : Три крапки, 2003. – С. 36–37.

76. Гематологічні показники у поросят-сисунів при введенні наноаквахелатів Феруму / В. В. Данчук, В. Г. Каплуненко, О. В. Данчук, Т. І. Приступа // Науковий вісник Луганського національного аграрного університету. – 2012. – № 37. – С. 26–29.

77. Гематологічні характеристики анемії : методичні вказівки / [Н. І. Бойко, Т.В. Немова, Н.Г. Грушанська та ін.]. – Київ : Компринт, 2021. – 24 с.

78. Герасименко В. Г. Біотехнологія розробки та застосування профілактично-лікувальних антианемічних препаратів / В. Г. Герасименко, В. С. Бітюцький, О. М. Мельниченко // Вет. медицина: міжвідом. темат. наук. зб. – Вип. 84. – Харків, 2004. – С. 200–202.

79. Герасименко В. Г. Біохімічні показники крові поросят-сисунів при використанні комплексних антианемічних препаратів / В. Г. Герасименко, В. С. Бітюцький, О. М. Мельниченко // Ветеринарна медицина. – 2005. – №85. – С. 112–115.

80. Герасименко В. Г. Вивчення впливу металоорганічних препаратів міді та заліза на деякі біохімічні показники поросят-сисунів / В. Г. Герасименко, В. С. Бітюцький, О. М. Мельниченко // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету: Збірник наукових праць. – 1999. – Вип. 9. – С. 227–230.

81. Герасименко В. Г. Ефективність застосування комплексних антианемічних препаратів широкого спектра дії / В. Г. Герасименко, В. С. Бітюцький, О. М. Мельниченко // Аграрні вісті. – 2003. – №2. – С. 8–10.

82. Герасименко В. Г. Фізико-хімічні основи конструювання металоорганічних сполук / В. Г. Герасименко, В. С. Бітюцький, О. М. Мельниченко // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету: Збірник наукових праць. – 2000. – Вип. 11. – С. 149–152.

83. Гижларян М. С. Новые данные к применению гексеналовой пробы в токсикологическом эксперименте / М. С. Гижларян. // Гигиена труда и профессионального заболевания. – 1976. – №10. – С. 49–50.

84. Гіпопластична анемія молодняку [Електронний ресурс] / Аграрний сектор України, 2015. – Режим доступу: <http://agroua.net/animals/veterinary/diseases/g1-1/g2-1/d-230/html>

85. Гіпопластична анемія поросят [Електронний ресурс]. – 2013. – Режим доступу: <http://svynka.com.ua/gipo-plastichna-anemiya-porosyat.html>.

86. Григорьев В. Динамика клеточных и гуморальных факторов резистентности свиней в раннем постнатальном онтогенезе / В. Григорьев // Свиноводство. – 2006. – №1. – С. 28–32.

87. Грицуля М. Церулоплазмін: практичні аспекти застосування для прискореного відновлення пацієнтів хірургічного профілю [Електронний ресурс] / М. Грицуля. // Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія. – 2020 – №1 (39). – Режим доступу: <https://health-ua.com/article/60155-tceruloplazmn-praktichn-aspekti-zastosuvannya--dlya-priskorenogo-vdnovlennny>

88. Грушанська Н. Г. Лікування і профілактика аліментарної анемії поросят з використанням комплексу органічних сполук мікроелементів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук : спец. 16.00.01 "Діагностика і терапія тварин" / Грушанська Наталія Геннадіївна – Київ, 2005. – 21 с.

89. Голбан Д. М. Гастроэнтеропатии поросят. Автореф. дис. ... д-ра вет. наук. – Кишинев, 1985. – С. 15–20.

90. Голубець О. В. Природна резистентність супоросних свиноматок при дефіциті мікроелементів / О. В. Голубець. // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету. – 2000. – №13. – С. 58–63.

91. Голубєв М. Продуктивність молодняка перепелів за використання у комбікормі різних джерел цинку / М. Голубєв, Т. Голубєва. // НВ ЛНУ ветеринарної медицини та біотехнологій. Серія: Сільськогосподарські науки. – 2017. – №19(74). – С. 127–130.

92. Горальський Л. П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології / Л. П. Горальський, В. Т. Хомич, О. І. Кононський. – Житомир : Полісся, 2015. – 286 с.

93. ГОСТ 12.1.007–76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. – Москва, 1982. – 6 с.

94. Грабовський С. Вплив імуномодуляторів природного походження на показники клітинного імунітету і рівень кортизолу в крові щурів за умов стресу / С. С. Грабовський, О. С. Грабовська. // Біологічні студії. – 2014. – № 8 (1). – С. 93–102.

95. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. // Москва: Медицина, 1978. – 296 с.

96. Гунчак В. М. Вплив "Фероселу Т" на концентрацію феруму та селену в крові супоросних свиноматок / В. М. Гунчак, В. Б. Тодорюк // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Ґжицького. – 2013. – Т. 15, №3(1). – С. 75–77.

97. Гуревичев П. А. Железодекстрановые препараты в ветеринарии / П. А. Гуревичев, А. А. Дельцов, Д. Н. Уразаев. – Материалы первого съезда ветеринарных фармакологов России, Воронеж, 2007. – 699 с.

98. Данчук В. В. Гематологічні показники у поросят-сисунів при введенні наноаквахелатів Феруму / В. В. Данчук, В. Г. Каплуненко, О. В. Данчук // Наук. вісник Луган. нац. аграр. ун-ту: Серія «Ветеринарні науки». – Луганськ: Елтон-2, 2012. – С. 26–29.

99. Данчук В. В. Динаміка холестеролу ліпопротеїдів у крові поросят-сисунів при введенні препаратів Fe / В. В. Данчук, Т. І. Приступа, О. І. Поліщук // Ветеринарна біотехнологія. – 2013. – Вип. 22. – С. 117–121.



100. Данчук В. В. Кількість еритроцитів та вміст гемоглобіну у крові поросят сисунів при введенні наноаквахелатів Феруму / В. В. Данчук, Т. І. Приступа // Вісник Сумського національного аграрного університету. – Том 7 (37). – 2015. – С. 168–171.

101. Данчук В. В. Пероксидне окиснення у сільськогосподарських тварин і птиці. / В. В. Данчук. – Кам янець-Подільський: Абетка, 2006. – 192 с.

102. Данчук В. Профілактика анемії у новонароджених поросят / В. Данчук. // Тваринництво України. – 2002. – №2. – С. 23–25.

103. Данчук В. В. Профілактика анемії у поросят в залежності від живої маси при народженні / В. В. Данчук. // Технологія вирощування та здоров'я тварин. – 2002. – №2. – С. 9.

104. Данчук В. В. Регуляція інтенсивності гемопоезу та концентрації інсуліну в крові поросят-сисунів наносполуками Феруму / В. В. Данчук, В. Г. Каплуненко, Т. І. Приступа // Збірник наукових праць Подільського державного аграрно-технічного університету. – 2012. – Вип. 20. – С. 110–114.

105. Данчук О. В. Пероксидазне окиснення ліпідів та активність системи антиоксидантного захисту у поросят-сисунів під впливом препаратів заліза / О. В. Данчук // Свинарство. – 2013. – №62. – Р. 89–93.

106. Дашковський О. О. Динаміка білкового обміну у сироватці крові дійних корів за дії метонатів заліза, міді, вітаміну Е та свинцю. / О. О. Дашковський, Н. Я. Васерук // Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С.З.Гжицького. – Львів, 2003. – Т. 5. № 2. – Ч. 1. – С. 10–13.

107. Дворецкий Л. И. Железодефицитные анемии / Л. И. Дворецкий. – Москва : Ньюамед, 1998. – 36 с.

108. Дворецкий Л. И. Железодефицитные анемии / Л. И. Дворецкий. // Русский мед. журнал. – 1997. – №19. – С 1234 –1242.

109. Дельцов А. А. Морфологические изменения печени и почек поросят при железодефицитной анемии / А. А. Дельцов, А. А. Антипов // Ветеринария : науч.-произ. журнал. – 2013. – №4. – С. 46–48.

110. Деркач И. М. Анализ фармацевтического рынка ферумсодержащих ветеринарных препаратов в Украине / И. М. Деркач. // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства : материалы XXIII Международной научно-практической конференции, г. Горки, 20–22 мая 2020 г. Горки : БГСХА, 2020. – С. 150–154.

111. Деркач І. М. Вміст еритропоетину та феритину у сироватці крові поросят за впливу клатрохелату Феруму(IV) / І. М. Деркач, С. С. Деркач, Ю. В. Лоза // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали IV Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, м. Харків, 11–12 листопада 2021 р. Харків : Національний фармацевтичний університет, 2021. – С. 294–296.

112. Деркач І. М. Вміст Феруму у сироватці крові поросят за впливу клатрохелату Феруму(IV) / І. М. Деркач, С. С. Деркач, В. В. Коструб // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали IX Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, м. Харків, 5 листопада 2021 р. Харків : Національний фармацевтичний університет, 2021. С. 28–29.

113. Деркач И. М. Влияние клатрохелата ферума (IV) на содержание гемоглобина и морфологические показатели крови лабораторных животных / Ирина Михайловна Деркач. // Животноводство и ветеринарная медицина. – 2020. – №2(37). – С. 53–56.

114. Деркач И. М. Влияние клатрохелата Ферума(IV) на относительные показатели внутренних органов лабораторных животных / И. М. Деркач. // Инновации 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", г. Жодино, 19–20 декабря 2019 г. Минск : Беларуская наука, 2019. – С. 57–60.

115. Деркач І. М. Вплив клатрохелату Феруму(IV) на відносні коефіцієнти маси внутрішніх органів перепелів / І. М. Деркач. // Проблеми та перспективи розвитку сучасної науки в країнах Європи та Азії : матеріали XXVI

Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, м. Переяслав-Хмельницький, 30 квітня 2020 р. Переяслав : Університет Григорія Сковороди в Переяславі, 2020. – С. 64–65.

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

117. Деркач І. М. Вплив клатрохелату Феруму(IV) на зміни у масі лабораторних тварин / І. М. Деркач. // Сучасні тенденції ветеринарної освіти та науки : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Київ, 9 жовтня 2019 р. Київ : НУБіП України, 2019. – С. 60.

118. Деркач І. М. Вплив клатрохелату Феруму(IV) на зміни у масі перепелів / І. М. Деркач. // Наукові дослідження для органічного бізнесу. Тваринництво заради ґрунту : збірник матеріалів Міжнародної науково-практичної конференції, м. Київ, 4 квітня 2020 р. Київ : Органічна Україна, 2020. – С. 64–65.

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

120. Деркач І. М. Гостра токсичність клатрохелату Феруму(IV) / І. М. Деркач. // Репродуктологія тварин – виклики сьогодення : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, м. Київ, 19–20 вересня 2019 р. Київ : НУБіП України, 2019. – С.18.

121. Деркач И. Доклинические исследования клатрохелата Ферума (IV) / И. Деркач, В. Коструб, Ю. Лоза // Новые функциональные материалы, современные технологии и методы исследования : тезисы докладов V Республиканской научно-технической конференции молодых ученых, г. Гомель, 9–11 ноября 2020 г. Гомель : ИММС НАН, 2020. С. 93–94.

122. Деркач И. М. Исследование алергенных свойств клатрохелата / И. М. Деркач, С. С. Деркач, Ю. В. Лоза // Ферума(IV) Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства: материалы XXIV Международной научно-практической конференции, г. Горки, 19–20 мая 2021 г. Горки : БГСХА, 2021. С. 204–207.

123. Деркач И. М. Местное действие клатрохелата Ферума(IV) / И. М. Деркач, С. С. Деркач, В. В. Коструб // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства: материалы XXIV Международной научно-практической конференции, г. Горки, 19–20 мая 2021 г. Горки : БГСХА, 2021. С. 199–204.

124. Деркач І. М. Порівняльна ефективність ферумовмісних лікарських засобів за профілактики ферумдефіцитної анемії поросят / Ірина Михайлівна Деркач. // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки. – 2021. – №23(102). – С. 66–71.

125. Деркач І. М. Порівняльна ефективність схем профілактики ферумдефіцитної анемії / І. М. Деркач, С. С. Деркач, В. В. Коструб // Наукові передумови оптимізації органічного бізнесу : збірник матеріалів Міжнародної науково-практичної конференції, м. Київ, 17 квітня 2021 р. Київ : Національний університет біоресурсів і природокористування України, 2021. С. 59–61.

126. Деркач И. Применение клатрохелата Ферума (IV) для профилактики анемии у поросят / И. Деркач, В. Коструб, Ю. Лоза // Актуальные проблемы лечения и профилактики болезней молодняка : материалы Международной научно-практической конференции, г. Витебск, 2–4 ноября 2020 г. Витебск : УО «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины, 2020. С. 26–28.

127. Деркач И. М. Современные тенденции на отечественном рынке феррумсодержащих ветеринарных препаратов / И. М. Деркач, С. С. Деркач, И. А. Сотниченко // Животноводство и ветеринарная медицина. – 2018. – №4 (31). – С. 64–70.

128. Деркач І. М. Сучасні тенденції на вітчизняному ринку ферумвмісних препаратів для тварин / Ірина Михайлівна Деркач. // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія : Ветеринарні науки. – 2017. – №19 (78). – С. 23–24.

129. Деркач І.М. Фармацевтичний ринок протианемічних препаратів / І.М. Деркач // Проблеми та перспективи розвитку сучасної науки в країнах Європи та Азії : матеріали XLVI Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, м. Переяслав-Хмельницький, 31 січня 2021 р. Переяслав : Університет Григорія Сковороди в Переяславі, 2021. – С. 64–65.

130. Деркач І. М. Ферум у складі кормових добавок, готових кормів та преміксів на фармацевтичному ринку в Україні / І. М. Деркач, С. С. Деркач, І. О. Сотніченко. // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія : Ветеринарні науки. – 2018. – Т. 20, №83. – С. 290–294.

131. Деркач І. М. Ферумдекстранові комплекси у ветеринарних препаратах / І. М. Деркач, І. О. Сотніченко // Цілі сталого розвитку третього тисячоліття: виклики для університетів наук про життя: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, 23–25 травня 2018 року, Київ: НУБіП України, 2018. – С. 116–119.

132. Динаміка гормонів у крові поросят–сисунів під впливом наносполук Fe / Т. І. Приступа, В. В. Данчук, В. Г. Каплуненко, О. В. Данчук // Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин. – 2013. – Вип. 14. № 1–2. – С. 54–58.

133. Динаміка рухової активності свиней за впливу аквананохелатів та міцелярної форми токоферолу / В. В. Данчук, М. Р. Ключук, Т. І. Приступа, Л. Б. Савчук // Науковий вісник НУБіП. – 2017. – № 265. – С. 93–99.

134. До питання проведення клінічних досліджень ветеринарних лікарських засобів / [І. Я. Коцюмбас, О. Г. Милик, М. І. Жила, Ю. М. Косенко] // Біологія тварин. – 2012. – Т. 14. № 1–2. – С. 34–41.

135. До чого може привести надмірне споживання заліза [Електронний ресурс]. / Денис Ульванський. – 2019. – Режим доступу: <https://sayyes.com.ua/ua/k-chemu-mozhet-privesti-chrezmerno-potreblenie-zheleza/>

136. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, І. П. Патерега та ін.; за ред. І. Я. Коцюмбаса. – Львів: Тріада плюс, 2006. – 360 с.

137. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. реком. / за ред. О. В. Стефанова; Держ. фармакол. центр. – Київ, 2001. – 527 с.

138. Донцов В. И. Иммунобиология постнатального развития. / В. И. Донцов. – М.: Наука, 1990. – 152 с.

139. Дорош М. В. Болезни свиней / М. В. Дорош. – Москва: Вече, 2007. – 160 с.

140. Дорожкин В. И. Результаты исследований биологической активности метионата меди / Материалы научной конференции, посвященные 50-летию Краснодарской НИВС «Состояние и перспективы развития научных исследований по профилактике и лечению болезней сельскохозяйственных животных и птиц» Краснодар, 1996. – С. 91–92.

141. Дослідження гострої та хронічної токсичності експериментального препарату «Феросел Т» / [В. Б. Тодорюк, В. М. Гунчак, Д. Ф. Гуфрій та ін.]. // Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. – 2017. – Т. 19, №73. – С. 104–112.

142. Дослідження крові тварин та клінічна інтерпретація отриманих результатів: Методичні рекомендації / [В. І. Левченко, В. М. Соколюк, В. М. Безух та ін.]. / – Біла Церква, 2002. – 56 с.

143. Дослідження подразнювальної дії та алергенних властивостей клатрохелату Феруму(IV) / [В. Б. Духницький, І. М. Деркач, М. О. Плутенко та ін.]. // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної

медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки. – 2020. – Т. 22, №97. – С. 130–135.

144. Дослідження протианемічної дії клатрохелату Феруму(IV) на поросятах / [В. Б. Духницький, І. М. Деркач, С. С. Деркач та ін.]. // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки. – 2020. – №22(99). – С. 107–115.

145. ДСТУ 4919:2008 Ветеринарія; Препарати для профілактики та лікування анемічного стану у поросят-сисунів. Технічні умови. – Вид. офіц. – Чинний від 2009-07-01. – К. : Держспоживстандарт України, 2008. – III, 11 с. – (Національний стандарт України).

146. Духницький В. Б. Динаміка деяких маркерів дефіциту Феруму в організмі поросят за впливу клатрохелату Феруму(IV) / В. Б. Духницький, І. М. Деркач, С. С. Деркач // Глобальні виклики ветеринарної медицини XXI століття: тези доповідей Міжнародної наукової конференції, м. Київ, 11 листопада 2021 р. Київ: Національний університет біоресурсів і природокористування України, 2021. С. 47–49.

147. Духницький В. Б. Імунний статус поросят за застосування клатрохелату Феруму(IV) супоросним свиноматкам / В. Б. Духницький, І. М. Деркач, С. С. Деркач. // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки. – 2021. – №23(104). – С. 35–42.

148. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів // Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / [В. М. Коваленко, О. В. Стефанов, Ю. М. Максимов, І. М. Трахтенберг]. – Київ : Авіцена, 2001. – С. 74–97.

149. Ефективність препарату Феролайф за гіпопластичної анемії поросят і телят / [В. І. Левченко, А. Ю. Мельник, В. П. Москаленко та ін.]. // Наук. вісник вет. медицини. – Біла Церква, 2015. – № 2. – С. 49–55.

150. Європейська конвенція про захист домашніх тварин від 13 лютого 1987 року: [Електронний ресурс] / Європейська конвенція про захист домашніх тварин. – Режим доступу: [http://zakon.nau.ua/doc/?code=994\\_a15](http://zakon.nau.ua/doc/?code=994_a15).

151. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей від 18 березня 1986 року: [Електронний ресурс] / Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. – Режим доступу: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994\\_137#Text](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137#Text)

152. Жаворонков А. Имунные функции трансферрина / А. Жаворонков, А. Кудрин // Гематолог и трансфузиолог. – 1999. – №44(2). – Р. 40–43.

153. Жаров А. В. Патология обмена веществ у высокопродуктивных животных / А. В. Жаров, Ю. П. Жарова. // Ветеринария. – 2012. – №9. – С. 46–50.

154. Жаров А. В. Роль иммунодефицитов в патологии животных / А. В. Жаров // Ветеринарная патология. – 2003. – №3. – С. 7–12.

155. Жаров А. В. Функциональная морфология органов иммунной и эндокринной систем поросят при гипотрофии / А. В. Жаров // Ветеринарная патология. – 2003. – №2. – С. 58–59.

156. Железодефицитная анемия: современные подходы к диагностике и лечению / С. Н. Гайдукова, С. В. Выдыборец, Л. А. Сивак, Т. С. Ширинян. – Київ : Здоров'я, 2003. – 32 с.

157. Журавльова Л. В. Клінічна гематологія. Частина 1. Анемії : метод. вказ. для студентів і лікарів-інтернів / Л. В. Журавльова, О. О. Янкевич. – Харків: ХНМУ, 2015. – 44 с.

158. Завірюха В. Як зберегти приплід поросят / В. Завірюха, О. Потрейко, Г. Гараздюк. // Сільський господар. – 2002. – №7–8. – С. 19–20.

159. Заволока А. А. Клинико-гематологическая диагностика и профилактика железодефицитной анемии у телят и поросят / А. А. Заволока // Пробл. диагностики, терапии и профилактики незаразн. болезней с.-х. животных в пром. животноводстве. – Воронеж, 1986 – Ч.2. – 99 с.



160. Заволока А. А., Бережной А. Д. Диагностика и профилактика 30 железodefицитной анемии у телят и поросят / А. А. Заволока, А. Д. Бережной // Ветеринария: Межвед. темат. науч. сб. – Вып. 63.– Київ: Урожай, 1988. – С. 43–48.

161. Закон України «Про ветеринарну медицину» : [Електронний ресурс] / Закон України «Про ветеринарну медицину». – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2498-12#Text>

162. Залізо в організмі людини і тварин: біохімічні, імунологічні та екологічні аспекти / Г. Л. Антоняк, Л. І. Сологуб, В. В. Снітинський, Н. О. Бабич. – Львів, 2006. – 310 с.

163. Залізо – «їжа» для крові й імунітету [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [www.zid.com.ua/ukr\\_creativework/zalizo--jizha-dlya-krovi-j](http://www.zid.com.ua/ukr_creativework/zalizo--jizha-dlya-krovi-j).

164. Залізо в організмі людини: роль, нестача і надлишок [Електронний ресурс] / Нова доба, 2019. – Режим доступу: <https://novadoba.com.ua/238185-zalizo-v-organizmi-lyudyny-rol-nestacha-i-nadlyshok.html>

165. Замазій А. Гемоцитопоез та вміст мікроелементів у крові свиноматок різної супоросності / А. Замазій, В. Симон. // Наукові горизонти. – 2020. – №5. – С. 97–103.

166. Зареєстровані ветеринарні препарати, кормові добавки, готові корми та премікси [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://vet.gov.ua/node/888>.

167. Застосування сполук селену для профілактики оксидативного стресу у поросят раннього віку / О. М. Бучко, В. В. Снітинський, В. В. Данчук, Г. Л. Антоняк // Науковий вісник Національного аграрного університету. – 1998. – Вип. 10. – С. 156–163.

168. Застосування церулоплазміну при протипухлинній хіміотерапії в експерименті та клініці / [Л. М. Гуніна, Н. К. Бердинських, С. В. Гоголь та ін.]. // Онкологія. – 2001. – 3, № 1. – С. 48–50.

169. Значення мікроелементозів і змін умісту окремих мікроелементів для клінічної практики [Електронний ресурс] / спеціалізований медичний портал,

2015. – Режим доступу: <https://health-ua.com/article/15795-znachennya-mkroelementov--zmn-umstu-okremih-mkroelementv-dlya-klchno-prak>

170. Зон Г. А. Патологоанатомічний розтин тварин / Г. А. Зон, М. В. Скрипка, Л. Б. Івановська. Донецьк, 2009. – 189 с.

171. Зонкевич Я., Стебко В. Як виростити здорових поросят та одержати від свинарства прибуток / Я. Зонкевич, В. Стебко. // Ветеринарна медицина України. – 2002. – № 2. – С 41–42.

172. Іванкович О.М., Сухарев С.М. Вивчення комплексоутворення у системі Fe (II) – гідроксил амін / О. М. Іванкович, С. М Сухарев // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». – 2018. – Т. 40, № 2. – С. 24–30.

173. Імунобіологія лактації у тварин : навчально-методичне видання / [В. П. Кошевой, С. Я. Федоренко, О. В. Онищенко та ін.]; За ред. проф. В. П. Кошевого. – Дніпропетровськ: Герда, 2015. – 132 с.

174. Інформативність окремих показників для діагностики патології печінки і нирок у собак / О. А. Дикий, В. І. Головаха, В. П. Фасоля, Л. М. Соловійова // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту. – 2000. – Вип. 11. – С. 32–37.

175. Идельсон Л. И. Гипохромные анемии / Л. И. Идельсон. – Москва : Медицина, 1981. – 190 с.

176. Идельсон Л. И. Классификация анемий / Л. И. Идельсон // Пробл. гематологии и перелив. крови. – 1979. – №10. – С. 31.

177. Иммунология / Е. С. Воронин, А. М. Петров, М. М. Серых, Д. А. Девришов – Москва : Колос, 2002. – 406 с.

178. Исследование крови животных и клиническая интерпретация полученных результатов / [В. И. Левченко, П. Ф. Шевчук, Н. П. Прудеус и др.] – Белая Церковь: БДАУ, 1987. – 40 с.

179. Исследования по использованию лекарственных средств. Методы и применение / Под ред. М. Н. Г. Дюкса. Всемирная Организация Здравоохранения.

Европейское Региональное бюро ВОЗ. Копенгаген. Кыргызстан, Бишкек, 1995. – 219 с.

180. Йип Р. Дефицит железа у детей раннего возраста / Р. Йип // Дефицит микронутриентов у детей грудного и раннего возраста. – 4 международный симпозиум нутрициологов. – Москва, 1995. – С. 6–22.

181. К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ / [Б. М. Штабский, М. И. Гжегоцкий, М. Р. Гжегоцкий и др.] // Гигиена и санитария. – 1980. – № 10. – С. 49–51.

182. Кадыров С. О. Иммуноглобулины свиньи: IgG, IgM, IgA, sIgA (выделение, очистка, идентификация, содержание) : автореф. дисс. на соиск. уч. ст. канд. биол. наук : спец. 03.00.04 "Иммунология" / Кадыров С. О. – Москва, 1985. – 23 с.

183. Казюкова Т. В. Возрастные особенности метаболизма железа у детей и подростков в норме и патологии: автореф. дис. ... д. мед. н. 14.00.09 / Т. В. Казюкова. – М., 2009. – 52 с.

184. Казюкова Т. В. Профилактика дефицита железа у детей раннего возраста / Т. В. Казюкова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 4. – С. 112–119.

185. Камбур М. Д. Влияние кормления на обмен веществ свиней на откорме / М. Д. Камбур, А. А. Замазий, В. Ю. Кассич. Инновации в животноводстве – сегодня и завтра", международная научно-практическая конференция, г. Жодино, 19–20 декабря 2019 г. – С. 245–248.

186. Калиновська Л. Зареєстровані в Україні препарати для профілактики і лікування тварин при анемії / Л. Калиновська. // Науковий бюлетень Інституту ветеринарної медицини. – 2014. – №15 (1). – С. 279–283.

187. Карелин А. И. Анемия поросят / А. И. Карелин. Москва : Россельхозиздат, 1983. – 66 с.

188. Карелин А. И. Применение железосодержащих препаратов поросятам / А. И. Карелин. // Ветеринария. – 1976. – №7. – С. 94–95.

189. Карелин А. И. Профилактика анемии поросят / А. И. Карелин. – Москва : Россельхозиздат, 1975. – 79 с.

190. Карпуть И. М. Диагностика и профилактика алиментарной анемии поросят / И. М. Карпуть, М. Г. Николадзе // Ветеринария. – 2001. – №4. – С. 34–35.

191. Карпуть И. М. Незаразные болезни молодняка / И. М. Карпуть, Ф. Ф. Порохов, С. С. Абрамов и др. Ред. И. М. Карпуть. – Минск : Ураджай, 1989. – 240 с.

192. Карпуть И. М. Обмен железа в здоровых и больных алиментарной анемией поросят / И. М. Карпуть, М. Г. Николадзе // Бюллетень Академии аграрных наук Республики Беларусь. – 2003. – №4. – С. 34–35.

193. Кивман Г. Я. Биологический контроль безопасности лекарственных средств / Г. Я. Кивман Ю. Ф. Крилов. // Москва, 1985. – 144 с.

194. Клатрохелат Феруму(IV): фізико-хімічні властивості та фармако-токсикологічна характеристика / [В. Б. Духницький, І. О. Фрицький, І. М. Деркач та ін.]. – Київ: ЦП «Компринт», 2020. – 110 с.

195. Клінічна ветеринарна фармакологія / [О. І. Канюка, В. Р. Файтельберг-Бланк, Ю. П. Лизогуб та ін.]. – Одесса: Астропринт, 2006. – 296 с.

196. Клінічна діагностика внутрішніх хвороб тварин / [В. І. Левченко, В. В. Влізло, І. П. Кондрахін та ін.] // За ред. В. І. Левченка. Біла Церква: БНАУ, 2004. – 608 с.

197. Клінічні дослідження ветеринарних препаратів та кормових добавок / [І. Я. Коцюмбас, І. Ю. Бісюк, О. Г. Малик та ін.]. / Львів: Видавничий дім «Сам», 2013. – 252 с.

198. Клиническая лабораторная диагностика в ветеринарии / [И. П. Кондрахин, Н. В. Курилов, А. Г. Малахов и др.]. – Москва: Агропромиздат, 1984. – 87 с.

199. Клиническая фармакология : национальное руководство / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепяхина, В. И. Петрова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 976 с.

200. Клинические испытания лекарств / [В. И. Мальцев, Т. К. Ефимцева, Ю. Б. Белоусов и др.]. – Київ: Морион, 2002. – 352 с.
201. Коган А. Х. Состояние свободно-радикальных процессов при железодефицитных анемиях / А. Х. Коган, В. И. Ершов, Г. Р. Алекперова // Терапевтический архив. – 1991. – №7. – С. 85–88.
202. Колиева Д. О. Биологическая роль железа и его обнаружение в фармацевтических препаратах / Д. О. Колиева, О. В. Неелова // Успехи современного естествознания. – 2011. – №11. – С. 100–110.
203. Коляков Я. Е. Ветеринарная иммунология / Я. Е. Коляков. Москва: Агропромиздат, 1986. – 270 с.
204. Комплексна оцінка впливу ветеринарних препаратів на морфофункціональний стан імунної системи: Методичні рекомендації / [І. Я. Коцюмбас, Г.І. Коцюмбас, Є.М. Голубій та ін.]. – Львів, 2009. – 63 с.
205. Кондрахин И. П. Алиментарные и эндокринные болезни животных / И. П. Кондрахин. – М.: Агропромиздат, 1989. – 154 с.
206. Кондрахин И. Диагностика и терапия внутренних болезней животных / И. Кондрахин, В. Левченко. – Москва : Аквариум-Принт, 2005. – 830 с.
207. Кравців Р. Й. Активність трансаміназ сироватки крові дійних корів під впливом добавок дефіцитних мікроелементів / Р. Й. Кравців, Р. В. Біленчук // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – Львів, 1997. – Т. 2. – С. 254–256.
208. Кравців Р. Й. Ветеринарна гематологія / Р. Й. Кравців, В. П. Романишин, Ю. Р. Кравців. – Львів: ТеРус, 2001. – 328 с.
209. Кравців Р. Й. Вплив хелатних сполук мікроелементів на метаболічні процеси в організмі тварин / Р. Й. Кравців, М. З. Паска // Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького. – Львів, 2001. – Т.3, №1. – С. 24–30.

210. Кравців Р. Й. Хелатні комплекси мікроелементів у раціонах корів / Р. Й. Кравців, Р. В. Біленчук, Я. Ю. Островський // Науковий вісник Львівської ДАВМ. – 1999. – Ч. II. – С. 6–9.

211. Красильникова М. В. Железодефицитные состояния у детей и подростков: частотные характеристики, структура и вторичная профилактика. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2006. – 24 с.

212. Кривенок В. Необходимое составляющее лечение железодефицитной анемии / В. Кривенок // Провизор. – 2002. – №18. – С. 44.

213. Коколина В. Ф. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у больных с маточными кровотечениями пубертатного периода / В. Ф. Коколина // Вопросы совр. педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 273.

214. Комплексная профилактика железодефицитной анемии у детей / [В. А. Кувшинников, Т. И. Козарезова и др.]. Инструкция по применению. Минск, 2011. – 6 с.

215. Кондрахин И. П. Алиментарные и эндокринные болезни животных / И. П. Кондрахин. – Москва : Агропромиздат, 1989. – 287 с.

216. Коровина Н. А. Железодефицитные анемии у детей / Н. А. Коровина, А. Л. Заплатников, И. Н. Захарова. – Москва, 1999. – С. 25–27.

217. Королюк М. Метод определения активности каталазы / М. Королюк, Д. Иванова, И. Майорова. // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С. 16–18.

218. Косенко М. Контроль впливу ветеринарних лікарських засобів на стан імунітету тварин / М. Косенко, І. Коцюмбас, Ю. Косенко // Ветеринарна медицина України. – 2004. – №1. – С. 43–44.

219. Коцюмбас І. Я. Інноваційна діяльність та розробка нових ветеринарних препаратів для ринку України / І. Я. Коцюмбас, О. Гаврилюк, Н. Тесляр // Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і ДНДІВКД. – №3, 4. – С. 188–196.

220. Коцюмбас І. Я. Нешкідливість ветеринарних лікарських засобів (основні методичні підходи) / І. Я. Коцюмбас // Ветеринарна медицина. Міжвідомчий темат. наук. зб. – 2000. – №78. – С. 94–103.

221. Коцюмбас І. Я. Особливості морфологічних досліджень при вивченні токсичності нових лікарських засобів / І. Я. Коцюмбас, Г. І. Коцюмбас. // Вісник БДАУ. Зб. наук. праць. – 2000. – Вип. 13, Ч. 2. – С. 79–84.

222. Коцюмбас І. Я. Система токсикологічного контролю засобів захисту тварин та кормових добавок (розробка, апробація та впровадження): Автореф. дис... д-ра вет. наук: 16.00.04 / І. Я. Коцюмбас ; Ін-т експерим. і клініч. ветеринар. медицини УААН. – Х., 2001. – 39 с.

223. Кошелева Г. Современные требования к выращиванию и кормлению поросят / Г. Кошелева // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2008. – №7. – С. 64–71.

224. Кравців Р. Й. Хелатні комплекси мікроелементів (метіонати): синтез, біологічна дія, продуктивність худоби і птиці / Р. Й. Кравців, В. П. Новіков, А. М. Стадник // Сучасні проблеми біології, ветеринарної медицини, зооінженерії та технології продуктів тваринництва. – Львів, 1997. – С. 330–333.

225. Криштофорова Б. В. Біологічні основи ветеринарної неонатології / Б. В. Криштофорова, В. В. Лемещенко, Ж. Г. Стегней. Сімферополь, 2007. – 366 с.

226. Кудрявцев А. П. Алиментарная анемия поросят / А. П. Кудрявцев. Москва : Колос, 1996. – 92 с.

227. Кумулятивні властивості клатрохелату Феруму (IV) в організмі щурів / [В. Б. Духницький, І. М. Деркач, М. О. Плутенко та ін.]. // Вісник Полтавської державної аграрної академії. – 2019. – №2. – С. 238–245.

228. Кучер Е. О профилактике железодефицитных состояний у детей / Е. О. Кучер. // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2016. – №2 (1). – С. 166–171.

229. Кучинський М. П. Профилактическая эффективность ферровита при железодефицитной анемии поросят-сосунов / М. П. Кучинський, И. Л. Корней // Проблемы гигиены сельскохозяйственных животных в условиях интенсивного ведения животноводства: материалы Международной научно-практической

конференции, посвященной 70-летию кафедры зоогигиены, 23–24 октября 2003 г. – Витебск : ВГАВМ, 2003. – С. 76–78.

230. Лабораторна діагностика за анемії мікроелементного генезу : методичні вказівки / [Н. І. Бойко, Т. В. Немова, Н. Г. Грушанська та ін.]. – Київ : Компринт, 2021. – 24 с.

231. Лабораторне дослідження крові тварин та інтерпретація його результатів / [Левченко В. І., Головаха В. І., Сахнюк В. В. та ін.], За ред. В. І. Левченка і В. М. Безуха. – Біла Церква, 2015. – 136 с.

232. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник / В. В. Влізла, Р. С. Федорчук, І. Б. Ратич та ін.; За ред. В. В. Влізла. – Львів : СПОЛОМ, 2012. – 764 с.

233. Лабораторные методы исследования в клинике / [В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая и др.]; под ред. В. В. Меньшикова. – Москва : Медицина, 1987. – 368 с.

234. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте: учебное пособие / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. – Київ : Вища школа, 1983. – 383 с.

235. Лапач С. Н. Статистические методы в фармакологии и маркетинге фармацевтического рынка / С. Н. Лапач, М. Ф. Пасечник, А. В. Чубенко. – Київ: ЗАТ «Укрспецмонтаж», 1999. – 312 с.

236. Лаптенко В. Н. Формирование естественной резистентности в антенатальный и ранний постнатальный периоды развития свиней и способы ее повышения : автореф. дисс. на соиск. уч. ст. канд. биол. наук : спец. 03.00.13 «Иммунгология» / В. Н. Лаптенко. – Жодионо, 1986. – 18 с.

237. Левченко В. І. Анемія у телят / В. І. Левченко, В. М. Соколюк, В. П. Москаленко // Ветеринарна медицина України. – 1997. – № 7. – С. 30–31.

238. Ленец И. А. Диагностика незаразных болезней / Ленец И.А. – М.: Агропромиздат, 1989. – 50 с.

239. Лісовенко В. Головні передумови покращення справ у вітчизняному свинарстві / В. Лісовенко // Здоров'я тварин і ліки. – 2011. – №11. – С. 14–18.



240. Линии лабораторных животных для медико-биологических исследований / [З. К. Бландова, В. А. Душкин, А. М. Малашенко, Е. Ф. Шмидт]. Москва : Наука, 1983. – 190 с.

241. Лукащук Б. О. Поширеність та етіологічна структура захворювань поросят незаразної етіології в умовах промислового виробництва / Б. О. Лукащук, Л. Г. Слівінська, Р. З. Березовський // Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С. З. Гжицького. – 2013. – Т. 15. №3 (57). – С. 178–181.

242. Лукьянчук В. Д. Токсикометрия лекарственных средств на доклиническом этапе: состояние, проблемы, дискуссионные аспекты (обзор) / В. Д. Лукьянчук. // Совр. проблемы токсик. – 1998. – №2. – С. 12–14.

243. Маслянко Р. П. Взаємодія клітин у процесі імуногенезу / Р. П. Маслянко, Ю. Р. Кравців // Біологія тварин. – 2000. – Т. 2(1). – С. 48–52.

244. Маслянко Р. П. Вікові особливості імунної системи у тварин / Р. П. Маслянко, Ю. Р. Кравців, Я. С. Кравців // Біологія тварин. – 2002. – Т. 4. – № 1–2. – С. 9–15.

245. Маслянко Р. П. Роль імунокомпетентних клітин у розвитку імунної відповіді у тварин / Р. П. Маслянко, А. В. Венгрин, Т. Р. Маслянко // Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин. – 2004. – В.5. – №1–2. – С. 166–169.

246. Маслянко Р. П. Формування периферичних органів імунної системи у тварин / Р. П. Маслянко // Біологія тварин. – 2004. – Т. 6. – №1, 2. – С. 39–43.

247. Маслянко Р. П. Основи імунобіології / Р. П. Маслянко – Львів : Вертикаль, 1999. – 472 с.

248. Масьянов Ю. Н. Иммуноморфология у поросят-сосунов в норме и при экспериментальной колидиарее : автореф. дисс. на соиск. уч. ст. канд. вет. наук : спец. 16.00.12 «Иммунология» / Ю. Н. Масьянов. – Воронеж, 1992. – 25 с.

249. Маточные кровотечения пубертатного периода / [В. Ф. Коколина, Т. В. Казюкова, Д. И. Нафталиева и др.] // Педиатрия. – 2008. – №5 (87). – С. 67–73.

250. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – Москва : Новая волна, 2005. – 1015 с.

251. Маянский Н. А. Гепцидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер / Н. А. Маянский, Е. Л. Семикина. // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – №1 (1). – С. 18–23.

252. Мейер Д. Ветеринарная лабораторная медицина. Интерпретация и диагностика / Д. Мейер, Дж. Харви [пер. с англ.] – Москва : Софион, 2007. – 456 с.

253. Мелихов О. Г. Использование плацебо в клинических исследованиях лекарственных средств / О. Г. Мелихов. // Клин. фармакол. и терапия. – 1999. – Т. 8, №1. – С. 25–28.

254. Мелихов О. Г. Клинические исследования / О. Г. Мелихов. – Москва: Атмосфера, 2013. – 200 с.

255. Мелихов О. Г. Клинические испытания. Как планируются клинические исследования / О. Г. Мелихов, Е. П. Шаврикова // Клинич. фармакол. и терапия. – 1999. – №8. – С. 54–57.

256. Мелихов О. Г. Мониторинг клинических исследований / О. Г. Мелихов, И. С. Фирсов. // Клин. фармакол. и терапия. – 1998. – Т.7, №3. – С. 18–24

257. Мелихов О. Г. Этические комитеты и клинические испытания лекарственных средств / О. Г. Мелихов. // Клин. фармакол. и фармакотерапия. – 1997. – Т. 6, №3. – С. 59–62.

258. Мельниченко О. М. Ефективність застосування металовмісних препаратів «Ферокол» вітчизняного виробництва і «Ферібіон» чеського виробництва / О. М. Мельниченко, П. І. Веред, В. С. Бітюцький // Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини. – 2003. – Т 5. № 2. – С. 27–30.

259. Мельниченко О. М. Конструювання біологічно активних металоорганічних препаратів і їх використання для профілактики аліментарних

анемій поросят : автореф. дис. канд. вет. наук: 16.00.12. / О. М. Мельниченко. Біла Церква, 1996. – 17 с.

260. Мельниченко О. М. Полімет-В12: біотехнологічні аспекти розробки та порівняльна характеристика застосування вітчизняного антианемічного препарату / О. М. Мельниченко // Науково-техн. бюл. Інституту біології тварин. – Львів, 2005. – Вип. 6, №3–4. – С. 269 – 271.

261. Мельниченко О. М. Теоретичні і практичні аспекти біотехнології виробництва мінерально-вітамінних препаратів та вивчення їх впливу на гомеостаз і продуктивність молодняку сільськогосподарських тварин: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора с.-х. наук: спец. 03.00.20 – біотехнологія / О. М. Мельниченко. Біла Церква, 2009. – 20 с.

262. Меркурьева Е. К. Биометрия в селекции и генетике сельскохозяйственных животных / Е. К. Меркурьева. – Москва : Колос, 1970. – 422 с.

263. Метелица В. И. Как добиться надежных результатов при клинических исследованиях лекарственных средств / В. И. Метелица. // Терапевт. Архив. – 1989. – № 9. – С. 81–85.

264. Методика токсикологічного контролю нових ветеринарних препаратів / І. Я. Коцюмбас, І. П. Патерега, Д. О. Чура, О. Г. Малик. // Ветеринарна медицина України. – 2001. – № 2. – С. 17–20.

265. Методичні рекомендації з клінічних випробувань лікарських засобів в Україні. – К.: Морион Лтд, 1999. – 95 с.

266. Методичні підходи при токсикологічному контролі ветеринарних препаратів / І. Я. Коцюмбас, І. П. Петерега, Д. О. Чура, Т. В. Юринець. Зб. Праць співр. ДНДКІ ветпрепаратів. – Львів, 1996. – С. 88–89.

267. Мікроскопічні зміни у печінці та серці перепелів за експериментального токсикозу клатрохелатом Феруму(IV) / [Б. В. Борисевич, В. В. Лісова, І. М. Деркач та ін.]. // Науково-технічний бюлетень ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин. – 2021. – Вип. 22, №2. – С. 71–87.

268. Мельниченко О. М. Теоретичні і практичні аспекти біотехнології виробництва мінерально-вітамінних препаратів та вивчення їх впливу на гомеостаз і продуктивність молодняку сільськогосподарських тварин: дис. на здобуття наук. ступеня доктора с.-х. наук : спец. 03.00.20 – біотехнологія / О. М. Мельниченко. – Біла Церква. – 2009. – 307 с.

269. Мікро- і макроелементи [Електронний ресурс] / [https://esu.com.ua/search\\_articles.php?id=69329В](https://esu.com.ua/search_articles.php?id=69329В). Ф. Осташко // Сучасна енциклопедія України. – Режим доступу до ресурсу:

270. Моделирование и коррекция алиментарной анемии / [Т. Д. Четверикова, И. М. Красникова, С. А. Медведева и др.]. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – Т. 51, №5. – С. 246–250.

271. Морфологія та імуногістохімія органів імуногенезу свиней у період постнатальної адаптації / І. І. Панікар, Л. П. Горальський, Н. Л. Колеснік. – Полтава, 2015. – 258 с.

272. Морфофункціональні зміни внутрішніх органів щурів за тривалого введення в черевну порожнину наночастинок оксиду заліза ( $Fe_2O_3$ ) / [С. П. Луговський, Н. М. Дмитруха, М. М. Діденко та ін.] // Український журнал з проблем медицини праці. – 2019. – Том.15, №3. – С. 228–239.

273. Москаленко В. П. Структурно-функціональні властивості еритроцитів у здорових і хворих на анемію телят та їх зміни при лікуванні : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 16.00.01 / В. П. Москаленко. – Біла Церква. – 1999. – 164 с.

274. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой. – Киев: Морион Лтд, 1999. – 310 с.

275. Надходження Феруму в організм поросят з молозивом/молоком свиноматок за застосування клатрохелату Феруму(IV) / [І. М. Деркач, С. С. Деркач, В. Б. Духницький та ін.]. // Науковий вісник ветеринарної медицини. – 2021. – №2. – С. 00–00.

276. Накопичення заліза в печінці та зміни біохімічних показників сироватки крові щурів за введення колоїдних розчинів  $Fe_2O_3$  з різними розмірами частинок / [Л. В. Бакало, Н. М. Дмитруха, І. М. Андрусишина та ін.]. // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2017. – №3. – С. 48–55.

277. Науково-практичні рекомендації: Використання препаратів на основі клатрохелату Феруму(IV) у ветеринарній медицині / 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.

278. Незаразные болезни молодняка / [И.М. Карпуть, Ф. Ф. Прохоров, С. С. Абрамов и др.]. – Минск, 1989. – 240 с.

279. Николадзе М. Г. Диагностика и профилактика алиментарной анемии и иммунной недостаточности у поросят: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – Витебск, 2002. – 18 с.

280. Новик А. А. Анемии (от А до Я) / А. А. Новик, А. Н. Богданов. – М.: Олма, 2004. – С. 15–16.

281. Ноздрін М. Т. Деталізовані норми годівлі сільськогосподарських тварин: Довідник / [М. Т. Ноздрін, М. М. Карпуть, В. Ф. Караващенко та ін.]; За ред. М.Т. Ноздріна. – Київ : Урожай, 1991. – 344 с.

282. Обмін заліза у поросят при використанні антианемічних препаратів вітчизняного та закордонного виробництва / [П. І. Веред, В. Г. Герасименко, В. С. Бітюцький, О.М. Мельниченко]. // Збірник матеріалів науково-практичної конференції. Вінниця: Вінницький ДАУ. – 2005. – С. 155–160.

283. Острянюк О. Залізо – «їжа» для крові й імунітету [Електронний ресурс] / Оксана Острянюк // Академія здоров'я – Режим доступу до ресурсу: [https://www.zid.com.ua/ukr\\_creativework/zalizo--jizha-dlya-krovi-j-imumitetu](https://www.zid.com.ua/ukr_creativework/zalizo--jizha-dlya-krovi-j-imumitetu).

284. Осуществление профилактики железодефицитной анемии у детей раннего возраста г. Минска / [В. А. Кувшинников, А. И. Дакмак, В. Б. Рыжко и др.]. / Медицинский журнал. – 2011. – №3. – С. 64–67.

285. Павлов А. Д. Эритропоэтин: новые аспекты и перспективы / А. Д. Павлов, А. Г. Румянцев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2008. – №7 (2). – С. 5–7.

286. Панікар І. І. Зміни морфологічних показників периферичної крові поросят першого місяця життя / І. І. Панікар, С. А. Ничик // Біологія тварин. – 2014. – Т. 16. – № 4. – С. 115–120.

287. Панікар І. І. Становлення показників імунного статусу поросят віком до двох тижнів / І. І. Панікар, В. Л. Коваленко, Н. І. Носик // Наукові праці НУБІП. – Київ. – 2013. – №188. – Ч. 3. – С. 134–141.

288. Папаян А. В. Анемии у детей / А. В. Папаян, Л. Ю. Жукова. СПб: Питер, 2001. — 384 с.

289. Пациент 50 лет с впервые выявленным гемохроматозом в терминальной стадии / [М. И. Гоник, М. С. Жаркова, О. Ю. Киселева и др.] / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – № 31(1). – С. 64–72.

290. Пейсак З. Болезни свиней / Зігмунд Пейсак. – Познань: САО «Брестская типография», 2008. – 456 с.

291. Перелік зареєстрованих ветеринарних препаратів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://dpss.gov.ua/diyalnist/reyestrividkritidani>

292. Пероксидне окислення ліпідів та активність систем антиоксидантного захисту у поросят-сисунів під впливом препаратів заліза / [О. В. Данчук, Т. І. Приступа, В. В. Данчук та ін.]. // Свинарство. – 2013. – Вип. 62. – С. 89–93.

293. Питание англичан ухудшается / Наука и жизнь. – 2006. – № 9. – с. 20.

294. Показатели обмена железа и состояние факторов эритропоэза у девочек подростков в период становления менструальной функции / [Т. В. Казюкова, В. Ф. Коколина, Г. А. Самсыгина и др.] // Вопросы совр. педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 725.

295. Показники обміну холестерину у організмі поросят за введення цитрату феруму / [В. В. Данчук, В. Г. Каплуненко, О. В. Данчук, Т. І. Приступа] // Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України / Серія: Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва. – 2015. – Вип. 227. – С. 78–81.

296. Полковенко О.В. Значення міді для здоров'я людини / О. В. Полковенко // Культура безпеки, екології та здоров'я. – 2010. – № 3. – С. 33–35.

297. Понд У. Дж. Биология свиньи / У. Дж. Понд, К. А. Хаупт / Пер. с англ. и предисл. В. В. Попова. – Москва : Колос, 1983. – 334 с.

298. Порівняльна оцінка способів профілактики аліментарної анемії поросят [Електронний ресурс]. Улизько С. І. – 2012. – Режим доступу: [http://base.dnsgb.com.ua/files/journal/Agrarnyj-visnyk-Prychornomorja/Vn/2008-v42\\_1/Ulyzko.htm](http://base.dnsgb.com.ua/files/journal/Agrarnyj-visnyk-Prychornomorja/Vn/2008-v42_1/Ulyzko.htm)

299. Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах // Офіційний вісник України. – Офіц. вид. – 2012 р. – № 24. – С. 82.

300. Препарати ветеринарні. Фармакогляд. Основні положення. СОУ 85.2–37–408:2006. – К., 2006 (Мінагрополітики України).

301. Принципы и методы оценки токсичности химических веществ. Ч. 1. Женева, 1981. – 311 с.

302. Приступа Т. И. Двигательная активность молочных поросят при введении нанопрепаратов железа / Т. И. Приступа. // Зооветеринарія. – 2015. – Вып. 02 (87). – С. 20–21.

303. Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів «Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів». [Електронний ресурс]: наказ МОЗ України № 944 від 14.12.2009. – Режим доступу <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10>.

304. Про захист тварин від жорстокого поводження: Закон України від 21 лютого 2006 № 3447 – IV // Відомості Верховної Ради. – 07.07.06. – № 27. – С. 230.

305. Проблеми і завдання токсикологічного контролю засобів захисту ветеринарної медицини / [І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, І. П. Петерега, Д. О. Чура]. // Збірник праць співробітників ДНДКІ ветпрепаратів. Львів, 1996. – С. 59–60.

306. Прозоровский В. Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. / В. Б. Прозоровский. // Психофармакол. биол. наркол. – 2007. – Т. 7, № 3–4. – С. 2090–2120.

307. Прокопенко П.С. Порівняльна оцінка використання залізовмісних препаратів вітчизняного та імпортного виробництва для профілактики аліментарної анемії поросят / П.С. Прокопенко, Д.Г. Мартинов // Технології виробництва продукції тваринництва. – 2012. – №78, ч. 2, т. 2. – С. 209–214.

308. Протианемічна дія препаратів феруму у поросят / [В. Б. Духницький, І. М. Деркач, С. С. Деркач та ін.]. // Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія : Ветеринарна медицина. – 2020. – № 4 (51). – С. 46–51.

309. Профілактика аліментарної анемії поросят вітчизняними та імпортними антианемічними препаратами / [Мельниченко О. М., Веред П. І., Харчишин В. М., Злочевський М. В.] // Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва. – 2014. – № 2. – С. 10–12.

310. Профілактика алиментарной анемии поросят отечественными и импортными антианемическими препаратами / [Мельниченко О. М., Веред П. И., Харчишин В. М., Злочевский М. В.] // Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва. – 2014. – №2. – С. 10–12.

311. Пукало Л. Я. Вплив корекції залізодефіцитних раціонів свиноматок на морфофункціональні показники плаценти та новонароджених поросят / Л. Я. Пукало // Збірник наукових праць Міжнародної науково-практичної конференції «Аграрна наука і практика – 2007», м. Полтава, 12–15 лютого 2007. – С. 198 –200.



312. Пукало Л. Я. Стан здоров'я та резистентності поросят відлучених від свиноматок з різним рівнем заліза в організмі / Л. Я. Пукало, Р. П. Маслянюк // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій. Львів, 2008. – Т. 10, №2(37), Ч. 1. – С. 249–252.

313. Растворимый трансферриновый рецептор в диагностике, дифференциальной диагностике и прогнозе некоторых заболеваний у детей / [Е. В. Бокова, Е. С. Ковригина, А. Г. Румянцев и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2006. – №6. – С. 47–52.

314. Рахманов А. Д. Инфекционные болезни поросят и их иммунопрофилактика в современных условиях / А. Д. Рахманов // Ветеринарная патология. – 2003. – №3. – С. 34–42.

315. Рацький М. І. Вміст окремих класів імуноглобулінів у крові поросят, хворих на колієнтеротоксемію, та при застосуванні  $\gamma$ -глобулінів / [М. І. Рацький, О. В. Віщур, І. В. Кичун та ін.] // Біологія тварин. – Т. 12. №1. – 2010. – С. 312–317

316. Резистентність і продуктивні якості поросят при використанні препаратів РБС та Імунолак / [О. Мачула, М. Чорний, Ю. Шепетильников, А. Бондар.]. Біологічні аспекти технологій тваринництва і виробництва продукції: матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції, м. Миколаїв, 26–27 жовтня 2017 р., Миколаїв, 2017. – С. 5–14.

317. Рекомендації щодо застосування вітчизняного залізовмісного препарату “Ферокол” для профілактики та лікування анемії поросят-сисунів / В. Г. Герасименко, В. С. Бітюцький, О. М. Мельниченко, П. І. Веред. – Біла Церква, 2004. – 7 с.

318. Рекомендації щодо застосування препарату комплексної дії “Біомет” для профілактики та лікування анемії новонароджених поросят / В. Г. Герасименко, В. С. Бітюцький, О. М. Мельниченко, П. І. Веред. – Біла Церква, 2004. – 9 с.

319. Резніченко Л. С. Наночастинки заліза як ефективний засіб профілактики і лікування залізодефіцитної анемії тварин / Л. С. Резніченко,

С. М. Дибкова, А. М. Дорошенко. // Ветеринарна біотехнологія. – 2019. – №35. – С. 116–128.

320. Розробка технології одержання і використання металокомплексних препаратів для зменшення антропогенного навантаження на навколишнє середовище / В. Г. Герасименко, В. С. Бітюцький, О. М. Мельниченко, П. І. Веред // Науковий вісник Національного аграрного університету. – 2004. – №73, ч. 1. – С. 44–47.

321. Ройт А. Иммунология: Пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – Москва, 2006. – 592 с.

322. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе железодифицитной анемии и ее фармакокоррекции / А. А. Антипов, А. А. Дельцов, Ц. Ц. Содбоев, А. В. Жаров // Актуальные вопросы современной науки : сб. науч. тр. / МГАВМиБ – МВА имени К. И. Скрябина. – Москва, 2011. – С. 15–19.

323. Рудик Ю. С. Дослідження біоеквівалентності лікарських засобів / Ю. С. Рудик, О. В. Жмуру / УКлш. фармація. – 1999. – Т. 3, № 1. – С. 91–94.

324. Руководство по клиническим испытаниям лекарственных веществ / под ред. О. В. Стефанова, В. И. Мальцева, Т. К. Ефимцевой. К.: Авицена, 2001. – 426 с.

325. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва, 2005. – С. 515–531.

326. Румянцев А. Г. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий / А. Г. Румянцев, Е. Ф. Морщакова, А. Д. Павлов. – М., 2003. – 568 с.

327. Рухова активність поросят-сисунів за введення сполук феруму / Т. І. Приступа, В. В. Данчук, О. В. Данчук, В. Г. Каплуненко // Науковий вісник ветеринарної медицини. – 2013. – Вип. 12. – С. 60–62.

328. Салига Н. О. Розвиток імунної системи у поросят / Н. О. Салига // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини

та біотехнологій ім. С. З. Гжицького. Серія біологічна. – 2009. – Вип. 51. – С. 3–14.

329. Свободно радикальные процессы в сыворотке крови новорожденных поросят / А. А. Дельцов, Ц. Ц. Содбоев, А. А. Антипов, С. Г. Чупраков // Веткорм. – 2012. – №4. – С. 18–19.

330. Сидероз [Електронний ресурс] / Діагнози. – Режим доступу: <https://myanaliz.info/ua/disease/info/siderosis>

331. Сидоров К. К. О некоторых методах количественной оценки кумулятивного эффекта / К. К. Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ. – 1967. – Вып. 9. – С. 19–27.

332. Скальный А. В. Биоэлементы в медицине / А. В. Скальный, И. А. Рудаков. – Москва : Оникс 21 век, Мир, 2004. – 272 с.

333. Слівінська Л. Г. Анемії корів у західній біогеохімічній зоні України : автореф. дис. ... д-ра вет. наук : 16.00.01 / Л. Г. Слівінська. – Біла Церква, 2011. – 44 с.

334. Слівінська Л. Г. Анемічний синдром за хронічної гематурії корів : монографія / Л. Г. Слівінська // Львів. нац. ун-т вет. медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького. – Львів : СПОЛОМ, 2013. – 139 с.

335. Слівінська Л. Г. Стан ферум-трансферинового комплексу в кобил за мікроелементозів / Л. Г. Слівінська, А. Р. Щербатий // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Гжицького. – 2014. – Т. 16, № 2(1). – С. 306–311.

336. Смирнова Л. А. Дефицит железа у беременных. / Л. А. Смирнова, Л. М. Минайчева // Охрана материнства и детства. – 2000. – №1. – С. 62–71.

337. Смирнова Л. А. Объективная оценка эффективности различных препаратов железа в режимах профилактики / Л. А. Смирнова, Н. И. Лакотко. // Медицинские новости. – 2003. – №11. – С. 68 – 73.

338. Снітинський В. В. Активність антиоксидантних ферментів та інтенсивність процесів вільнорадикального окислення в тканинах свиней у

період постнатальної адаптації / В. В. Снітинський, В. В. Данчук, О. М. Бучко // Український біохімічний журнал. 1998. – №7. – 105–110.

339. Снітинський В. В. Біологічні аспекти вільнорадикального окислення у сільськогосподарських тварин у зв'язку з фізіологічним станом і вмістом цинку у раціоні / В. В. Снітинський, І. З. Гложик, В. В. Данчук // Фізіол. журнал. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 191–192.

340. Современная комплексная профилактика железодефицитной анемии у детей / [В. А. Кувшинников, Л. А. Смирнова А. И. Дакмак и др.] // Медицинский журнал. – 2012. – №3. – С. 78–81.

341. Соколюк В. М. Анемія телят (поширення, етіологія, діагностика, лікування і профілактика) : автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук / В.М. Соколюк; Кримський державний аграрний університет; Кримський державний аграрний університет. – Сімферополь, 1997. – 22 с.

342. Соколюк В. М. Використання суїферону для профілактики анемії поросят / В. М. Соколюк // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету. – 1997. – Вип. 2. – Ч.1. – С. 154–156.

343. Спосіб профілактики ферумдефіцитної анемії поросят / Т. І. Приступа, В. В. Данчук, В. О. Линник, В. Г. Каплуненко; заявник – Український Державний Науково-Дослідний Інститут Нанобіотехнологій та ресурсозбереження № 100197; заявл. 23.02.2015; опубл. 10.07.2015; Бюл. № 13.

344. Спосіб підвищення загальної резистентності поросят та продуктивності свиней / Т. І. Приступа, В. В. Данчук, Т. С Токарчук та ін.; заявник Український Державний Науково-Дослідний Інститут Нанобіотехнологій та ресурсозбереження № 103328; заявл. 19.06.2015; опубл.10.12.2015; Бюл. №13.

345. Стадник А. П. Влияние сидеропении у кормящих матерей на состав грудного молока / А. П. Стадник / Мед. журн. – 2006. – №3 (17). – С. 96–98.

346. Стан білкового обміну та природної резистентності поросят першого місяця життя / [В. Антонов, М. Романко, С. Міхайлова та ін.]. // Ветеринарна медицина. Міжвідомчий тематичний збірник. – 2005. – №85 (1). – С. 63–66.

347. Стефаник В. Ю. Супозиторії із вмістом наночастинок Феруму в корекції антиоксидантного захисту організму корів після отелу / В. Ю. Стефаник, Я. С. Стравський, І. Б. Кобилух // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького. – 2017. – Том 19 (№ 82). – С. 201–204.

348. Субботин В. М. Современные лекарственные средства в ветеринарии / В. М. Субботин, С. Г. Субботина, И. Д. Александров. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. – 592 с.

349. Сукманський О. І. Ветеринарна гематологія / О. І. Сукманський, С. І. Улизько. За ред. проф. О.І. Сукманського. – Одеса, 2009. – 168 с.

350. Сукманський О. І. Визначення поняття і класифікація анемії / О. І. Сукманський, С. І. Улизько // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету. – 2000. – Ч. 2. – С. 161–164.

351. Сульженко М. Ю. Профілактика залізодефіцитної анемії в дівчаток підлітків із доклінічними стадіями дефіциту заліза / М. Ю. Сульженко, Н. М. Головченко // Перинатология и педиатрия. – 2013. – №4(56). – С. 108–110.

352. Творогова М. Г. Железо сыворотки крови: диагностическое значение и методы исследования / М. Г. Творогова, В. Н. Титов // Лаб. дело. – 1993. – №3. – С. 3–10.

353. Титаренко О. Пряма імунна залежність: здорова свиноматка – міцне порося / О. Титаренко // Тваринництво та ветеринарія. – 2020. – №10. – С. 10–13.

354. Ткач Ю. И. Лабораторная диагностика анемий с нарушением обмена железа / Ю. И. Ткач // Лаб. дело. – 1990. – №12. – С. 40–45.

355. Тодорюк В. Б. Вплив препарату мінбевіт на профілактику анемії поросят / В. Б. Тодорюк // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Гжицького. – 2012. – Т. 14, №3(1). – С. 282–287.

356. Тодорюк В. Б. Вплив ферровету 7,5 % і фероселу Т на стан імунної системи хворих поросят за латентної ферумдефіцитної анемії / В. Б. Тодорюк, В. М. Гунчак // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. – 2015. – Т. 17, №2. – С. 240–246.

357. Тодорюк В. Б. Вплив Ферровету-7,5 % і Фероселу-Т на функціональний стан печінки за латентної ферумдефіцитної анемії поросят / В. Б. Тодорюк, В. М. Гунчак // Біологія тварин. – 2014. – Т. 16, №2. – С. 119–126.

358. Тодорюк В. Б. Моніторинг ринку протианемічних засобів та препаратів на основі мінеральних речовин для свинарства / В. Б. Тодорюк // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Гжицького. – 2011. – Т. 13, №4(1). – С. 461–465.

359. Тодорюк В. Б. Стан імунної системи та рівень морфологічних показників крові поросят-сисунів при розвитку аліментарної анемії / В. Б. Тодорюк // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Гжицького. – 2012. – Т. 14, №2(1). – С. 348–351.

360. Тодорюк В. Б. Фармако-токсикологічна характеристика сольового залізовмісного препарату за ферумдефіцитної анемії поросят : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 16.00.04 / В. Б. Тодорюк; Львів. нац. ун-т вет. медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького. – Львів, 2015. – 22 с.

361. Токарчук Т. С. Вміст Феруму та Купруму в сироватці крові поросят за використання вітаміну Е та комплексу мікроелементів / Т. С. Токарчук, В. В. Данчук // Тваринництво та технології харчових продуктів. – 2016. – С. 34–43.

362. Токарчук Т. С. Вплив вітаміну Е і цитратів Zn, Fe та Ge на масу тіла та гематологічні показники крові поросят / Т. С. Токарчук, В. В. Данчук // Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва. – 2017. – № 1–2. – С. 101–104.

363. Токарчук Т. С. Показники антиоксидантного статусу в сироватці крові поросят за використання вітаміну Е і цитратів Zn, Fe та Ge / Т. С. Токарчук // Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва. – 2018. – № 1. – С. 78–83.

364. Токсикологічний контроль лікувальних і профілактичних засобів ветеринарної медицини / І. Я. Коцюмбас, І. П. Петерега, О. Г. Малик, Д. О. Чура. – Збірник праць співробітників ДНДКІ ветпрепаратів. Львів, 1996. – С. 94–95.

365. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: методичні рекомендації / [М. В. Косенко, О. Г. Малик, І. Я. Коцюмбас та ін.]. – Київ, 1997. – 34 с.

366. Трахтеберг И. М. Методы изучения хронического действия химических и биологических загрязнителей / И. М. Трахтеберг, Л. А. Тимофеевская, И. Я. Квятковская. – Рига, 1983. – 170 с.

367. Трошин А. Н. Препараты железа в медицине и ветеринарии вчера, сегодня и завтра / А. Н. Трошин, А. В. Нечаева. Н. В. Когденко // Научный журнал КубГАУ. – 2007. – №28(4). – С. 15–19.

368. Трошин А. Н. Сравнительная эффективность ферротерапии железодефицитной анемии у животных / А. Н. Трошин, А. В. Нечаева // Новости научной мысли – 2006 : материалы 1-й Международной науч.-практич. конф., 115 ноября 2006 г. – Днепропетровск : Наука и образование. – 2006. – 6 т. – С. 93–95.

369. ТУ У 21.2–00493706–001:2021 Препарат “Клатрохелат”.

370. Уміст гемоглобіну, гематокритна величина та морфологічні показники крові поросят за впливу препаратів Феруму / [В. Б. Духницький, І. М. Деркач, С. С. Деркач та ін.]. // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки. – 2021. – №23(101). – С. 8–14.

371. Уланова И. П. Сравнительная оценка методов определения функции печени в эксперименте. Токсикология новых промышленных химических

веществ / И. П. Уланова, Г. И. Позднякова. – Москва: Медицина, 1976. – С. 43–50.

372. Улизько С. І. Застосування суїфферовіту з метою профілактики аліментарної анемії поросят / С.І. Улизько // Аграрний вісник Причорномор'я: Ветеринарні науки. – 2004. – Вип. 25. – С. 64–65.

373. Улизько С. І. Метаболізм заліза у ссавців / С. І. Улизько // Аграрний вісник Причорномор'я (Ветеринарні науки). – 2011. – Вип. 59. – С. 148–152.

374. Улизько С. І. Комплексне лікування аліментарної анемії поросят / С. І. Улизько // Аграрний вісник Причорномор'я (Ветеринарні науки). – 2012. – Вип. 64.– С. 164–166.

375. Улизько С. І. Порівняльна ефективність застосування антианемічних засобів для профілактики анемії у поросят / С. І. Улизько, Л. П. Очеретна // Аграрний вісник Причорномор'я (Ветеринарні науки). – 2009. – Вип. 47.– С. 135–137.

376. Улизько С. И. Профилактика анемии поросят при микроэлементной и белковой недостаточности: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук : спец. 16.00.01 "Діагностика і терапія тварин" / С. И. Улизько – Одеса, 1989. – С. 19–23.

377. Улизько С. І. Ретроспективний огляд та сучасний стан профілактики і лікування анемії поросят / С. І. Улизько, М. І. Тодоров // Аграрний вісник Причорномор'я. Ветеринарні науки. – 2014. – Вип. 72. – С. 71–76. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/avpvet\\_2014\\_72\\_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/avpvet_2014_72_16).

378. Улитко В. Е. Улучшение репродуктивных способностей свиноматок в стрессовых условиях промышленных комплексов // В. Е. Улитко, А. В. Корниенко, Е. В. Савина // Вестник Ульяновской ГСХА. – 2018. – №4 (44). – С. 210–215.

379. Федоров Ю. Н. Иммунодефициты домашних животных / Ю. Н. Федоров. О. А. Верховский. – Москва, 1996. – 95 с.

380. Ферокол – новий вітчизняний високоефективний препарат для профілактики та лікування аліментарних анемії / [В. Г. Герасименко,



О. М. Мельниченко, В. С. Бітюцький, П. І. Веред] // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету: Збірник наукових праць. – 2000. – Вип. 14. – С. 105–109.

381. Фисенко С. П. Формирование резистентности поросят при применении авиамини и ферроглюкина / С. П. Фисенко, Л. С. Колабская // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2005. – №8. – С. 58–59.

382. Фізіолого-біохімічні методи дослідження у біології, тваринництві та ветеринарній медицині / [Л. Андреева, П. Вербицький, О. Віщур та ін.]. – Львів : Інститут біології тварин. – 2004. – 399 с.

383. Формування комплексу маркетингу вітчизняного виробника ветеринарних препаратів / [І. Р. Оленич, Б. В. Гутий, І. І. Харів, В. В. Шибунько]. // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Гжицького. – 2012. – № 1 (2). – С. 109–112.

384. Хазанов А. И. Функциональные пробы в диагностике заболеваний печени / А. И. Хазанов. – Москва : Медицина, 1968. – 404 с.

385. Хазанова Г. Р. Метаболизм железа у вич инфицированных пациентов с анемией / Г. Р. Хазанова. // Инфекционные болезни. – 2011. – №9(2). – С. 11–13.

386. Харина Н. Н. Аэрозоли против анемии / Н. Н. Харина // Земля сибирская, дальневосточная. – 1985. – №1. – 35 с.

387. Хвороби свиней / В. І. Левченко, В. П. Заярнюк, І. В. Папченко та ін.; За ред. В.І. Левченка, І. В. Папченка. – Біла Церква, 2005. – 168 с.

388. Холодов Л. Е. Клиническая фармакокинетика / Л. Е. Холодов, В. П. Яковлев. М.: Медицина, 1985. – 464 с.

389. Хронічна токсичність клатрохелату Феруму (IV) для білих щурів / [В. Б. Духницький, І. М. Деркач, С. С. Деркач та ін.]. // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія : Ветеринарні науки. – 2019. – Т. 21, №95. – С. 15–21.

390. Церулоплазмін як препарат супроводу під час лікування хворих із злякисними новоутвореннями печінки / [С. О. Шалімов, Л. М. Гуніна, О. О. Литвиненко та ін.] // Онкологія. – 2004. – 6, № 4. – С. 310–312.
391. Чумаченко В. Ю. Резистентність тварин і фактори, що впливають на її стан / В. Ю. Чумаченко // Ветеринарна медицина України. – 1997. – №3. – С. 23–25.
392. Шевченко В. І. Клінічна діагностика хвороб тварин / В. І. Шевченко, М.О. Судаков, Й. Л. Мельник. За ред Шевченко В.І. – Київ : Урожай, 1995. – 167 с.
393. Ширинова Л. Г. Болезни поросят неонатального периода / Л. Ширинова // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2005. – №7. – С. 45–48.
394. Щербатий А. Р. Еритроцитопоз та обмін Феруму в організмі жеребних коби гуцульської породи / А. Р. Щербатий, Л. Г. Слівінська // Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. – 2011. – Т. 13. №2 (48). – С. 303.
395. Шульга Н. Сохранность новорожденных поросят / Н. Шульга // Свиноводство. – 2005. – №4. – С. 28–30.
396. A new mouse liverspecific protein homologous to human antibacterial peptid hepcidin is overexpressed during iron overload / [C. Pigeon, G. Ilyin, B. Courselaud et al.]. // J. Biol. Chem. – 2001. – №276. – P. 7811–7819.
397. A novel low molecular weight Enteromorpha polysaccharide-iron (III) complex and its effect on rats with iron deficiency anemia (IDA) / [C. Jiefen, L. Yinping, Y. Peng et al.]. // International journal of biological macromolecules. – 2017. – №108. – P. 412–418.
398. A pig model of the preterm neonate: Anthropometric and physiological characteristics / [Y. A. Eiby, L. L. Wright, V. P. Kalanjati et al.] // PLoS ONE. – 2013. – №8. – P. 68763.
399. A stable homoleptic organometallic Iron(IV) complex / [O. Prakash, P. Chábera, N. W. Rosemann et al. ] // Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany). – 2020. – №26(56). – P. 12728–12732.

400. A study of the anaemia of young pigs and its prevention [Электронный ресурс]. – 2013. – Режим доступа: [jn.nutrition.org/cgi/reprint/ 2/3/277.pdf](http://jn.nutrition.org/cgi/reprint/2/3/277.pdf)

401. Abboud S. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism / S. Abboud, D. J. Haile. // *J. Biol. Chem.* – 2000. – №275(19). – P. 906–912.

402. Acute toxicity of the iron clathrochelate complexes / [V. B. Dukhnitsky, I. M. Derkach, M. O. Plutenko et al.]. // *Regulatory mechanisms in biosystems.* – 2019. – №10(3). – P. 276–279.

403. Activation of dioxygen by a TAML activator in reverse micelles: characterization of an FeIII FeIV dimer and associated catalytic chemistry / [L. L. Tang, W. Gunderson, A. Weitz et al.]. // *Journal American Chemical Society.* – 2015. – №137 (30). – P. 9704–9715.

404. Age and dietary iron affect expression of genes involved in iron acquisition and homeostasis in young pig / [S. L. Hansen, N. Trakooljul, J. W. Spears, H. C. Liu] // *J. Nutr.* – 2010. – №140. – P. 215–236.

405. Ali Stuart A. Resolution of all four transferrin isoforms produced during the iron binding process using multizone electrophoresis / A. Ali Stuart, F. Hammaerschmidt, A. Steinkasserrer // *Anal. Biochem.* – 1996. – №238(1). – P. 93–94.

406. Algers B. Behaviour and weight changes at weaning and regrouping of pigs in relation to teat quality / B. Algers. // *Appl. Anim. Behavioursc.* – 2004. – P. 146–169.

407. An ultra-stable oxoiron (IV) complex and its blue conjugate base / [J. England, J. Bigelow, K. Heuvelen et al.] // *Chemical Science.* – 2014. – № 5. – P. 1204–1215.

408. Andrews N. C. Anemia of inflammation: the cytokine – hepsidin link / N. C. Andrews. // *J. Clin. Invest.* – 2004. – vol. 113(9). – P. 1251–1253.

409. Andrews N. C. The iron transporter DMT1 / N. C. Andrews. // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 1999. – №31. – P. 991–994.

410. Anemia in suckling pigs / [E. B. Hart, C. A. Elvehjem, H. Steenbock et al.] // *J. Anim. Sci.* – 1929. – №409. doi: 10.2527/jas1933.19331141x

411. Antianemic action of the iron (IV) clathrochelate complexes / [V. B. Dukhnitsky, I. M. Derkach, M. O. Plutenko et al.]. // *Regulatory mechanisms in biosystems.* – 2020. – №11(3). – P. 419–424.

412. Antileo R. Characterization of a novel encapsulated oral iron supplement to prevent iron deficiency anemia in neonatal piglets / R. Antileo, J. Figueroa, C. Valenzuela. // *J. Anim. Sci.* – 2016. – № 94. – P. 157–160.

413. Appearance of immunoglobulin G in the plasma of piglets following intake of colostrum, with or without a delay in sucking / [I. Bland, J. Rooke, V. Bland et al.] // *Animal Science.* – 2003. – №77(2). – P. 277–286.

414. Atamna H. The role of heme and iron-sulfur clusters in mitochondrial biogenesis, maintenance and decay with age / H. Atamna, P. B. Walter, B. N. Ames // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2002. – Vol. 397, N 2. – P. 345–353.

415. Atanasiu V. Hepsidin – central regulator of iron metabolism / V. Atanasiu, B. Manolesku, I. Stoian // *European journal of haematology.* – 2007. – №78(1). – P. 3–10.

416. Baby pig anemia / Elwyn R. Miller, Duane E. Ullrey [Электронный ресурс]. – 2015. – Режим доступа: <http://old.pork.org/filelibrary/factsheets/pigfactsheets/newfactsheets/04-01-07g.pdf>.

417. Baker R. D. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age) / R. D. Baker, F. R. Greer, Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics Pediatrics // 2010. – №126(5). – P. 1040–1050.

418. Baldus M. Transferrin receptor assay and zinc protoporphyrin as markers of irondeficient erythropoiesis in end-stage renal disease patients / M. Baldus, H. Walter, K. Thies // *Clin. Nephrol.* – 1998. – №49(3). – P. 186–192.

419. Bamberg R. Occurrence and detection of iron-deficiency anemia in infants and toddlers / R. Bamberg // *Clinical laboratory science : journal of the American Society for Medical Technology.* – 2008. – №21(4). – P. 225–231.

420. Beaumont C. Multiple regulatory mechanism act in concert to control ferroportin expression and heme iron recycling by macrophages / C. Beaumont. // *Haematologica*. – 2010. – №95. – P. 1233–1236.

421. Benefits and risks of iron supplementation in anemic neonatal pigs / [P. Lipiński, R. Starzyński, F. Canonne-Hergaux et al.]. // *American journal of hematology*. – 2010. – №177(3). – P. 1233–1243. doi:10.2353/ajpath.2010.091020.

422. Bioavailability of zinc from zinc sulfate and different organs zinc sources and their effects on ruminal volatile fatty acid proportions / J. W. Spears, P. Schlegel, M. C. Seal, K. E. Lloyd // *Livestock Production Science*, 2004. – №90, 2–3. – P. 211–217.

423. Bhattarai S. Association between sow and piglet blood hemoglobin concentrations and stillbirth risk / S. Bhattarai, T. Framstad, J. P. Nielsen // *Acta Veterinaria Scandinavica*. – 2019. – №61(1). – P. 61.

424. Bhattarai S. Early indicators of iron deficiency in large piglets at weaning / S. Bhattarai, J.P. Nielsen. // *J. Swine Health Prod.* – 2015. – № 23. – P. 10–17.

425. Bhattarai S. Iron treatment of pregnant sows in a Danish herd without iron deficiency anemia did not improve sow and piglet hematology or stillbirth rate / S. Bhattarai, T. Framstad, J. P. Nielsen. // *Acta Veterinaria Scandinavica*. – 2019. – №61(1). – P. 60.

426. Blomberg M. R. Metal-bridging mechanism for O-O bond cleavage in cytochrome C oxidase / M. R. Blomberg, P. E. Siegbahn, M. Wikstrom. // *Inorg. Chem.* – 2003. – Vol. 42. – P. 5231–5243.

427. Body weight distribution and organ size in newborn swine (*sus scrofa domestica*) A study describing an animal model for asymmetrical intrauterine growth retardation / [R. Bauer, B. Walter, A. Hoppe et al.] // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 1998. – №50. – P. 59–65.

428. Boldt D. H. New Perspectives on Iron: An Introduction / D. H. Boldt. // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 1999. – №318(4). – P. 207–212.

429. Bonkovsky S. Iron and the liver / S. Bonkovsky, L. Herbert. // *The American journal of the medical sciences*. – 1991. – №301(1). – P. 32–43.
430. Branca F. Impact of micronutrient deficiencies on growth: The stunting syndrome / F. Branca, M. Ferrari // *Ann. Nutr. Metab.* – 2002. – №46. – P. 8–17.
431. Brock J. H. The role of transferrin in lymphocyte transformation / J. H. Brock // *Haematologia*. – 1984. – №17(2). – P. 187–198.
432. Brun E. Haemoglobin status in 3 weeks piglets in herds with different strategies for iron supply / E. Brun. IPVS Congress, Melbourne, 2000. – 62 p.
433. Bulter J. Immunoglobulins, antibody repertoire and B cell development / J. Bulter, Y. Zhao, M. Sinkora // *Dev. comp. – Immunology*. – 2009. – №33. – P. 321–333.
434. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematology* / C. Camaschella. // *American Society of Hematology. Education Program*. – 2013. – P. 1–8.
435. Chitambar C. R. Cellular iron metabolism: mitochondria in the spotlight. / C. R. Chitambar. // *Blood*. – 2005. – Vol. 105, N. 5. – P. 1844–1845.
436. Clark G. R. An Investigation of the interaction between Copper(II) Ion, Oxalyldihydrazide, and Molecular Oxygen : crystal and molecular structures of products resulting from the addition of an excess of acetaldehyde / G. R. Clark, B. W. Skelton, T. N. Waters // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* – 1976. – №16. – P. 1528–1536.
437. Clathrochelate monoribbed-functionalized iron(II)  $\alpha$ -dioximates: synthetic pathways and structural and electrochemical features / [Y. Z. Voloshin, V. E. Zavodnik, O. K. Belsky et al.] // 2002. – №6. – P. 1193–1202.
438. Crownover B. K. Hereditary hemochromatosis. / B. K. Crownover, C. J. Covey // *Am Fam Physician*. – 2013. – №87(3). – P. 183–190.
439. Collins J. TAML Oxidant Activators: A New Approach to the Activation of Hydrogen Peroxide for Environmentally Significant Problems / J. Collins. // *Acc. Chem. Res.* – 2002. – № 35 (9). – P. 782–790.

440. Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Laws, regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances (87/18/EEC) (1991). The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. – №1. – P. 145–146.

441. Comparative studies of duodenal and macrophage ferroportin proteins / [F. Herdaux, A. Donovan, C. Delaby et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. G156–163.

/

443. Comparison of oral versus parenteral iron supplementation on the health and productivity of piglets / [D. Maes, M. Steyaert, C. Vanderhaeghe et al.] // *Veterinary record.* – 2011. – №19. – P. 168–188.

444. Compensatory growth response in pigs, muscle protein turn-over and meat texture: Effects of restriction/realimentation period / [M. Therkildsen, B. Riis, A. Karlsson et al.] // *Animal Science.* – 2002. – №75(3). – P. 367–377.

/

445. Conrad M. E. Iron Overloading Disorders and iron Regulation / M. E. Conrad. // *Seminars in Hematology* W.B. Saunders Company. – 1998. – V. 35, №1. – P. 1–4.

446. Cook J. D. Effect of ascorbic acid intake on nonheme-iron absorption from a complete diet / J. D. Cook, M. B. Reddy // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 73. – P. 93–98.

447. Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // *Official Journal of the European Communities.* – 2010. – L. 276. – P. 33–79

448. Czech A. Influence of feed enzymes on the content of mineral elements in sows milk and pigs blood plasma / A. Czech, K. Stachyra, A. Woźnica. // *Annales UMCS, Zootechnica.* – 2011. – №29. – P. 4.

449. Danielson B. G. Iron therapy / B. G. Danielson, P. H. Geisser – Switzerland: Vifor, 1996. – P. 102.

450. De la Cruz–Góngora V. Prevalence of anemia and consumption of iron-rich food groups in Mexican children and adolescents / V. De la Cruz–Góngora, S. Villalpando, T. Shamah–Levy // *Salud Publica Mex.* – 2018. – № 60(3). – P. 291–300.

451. Deicher R. New insights into the regulation of iron homeostasis / R. Deicher, W. H. Horl. // *Eur. J. Clin. Inv.* – 2006. – Vol. 36. – P. 301–308.

452. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer / [C. B. Miller, R. J. Jones, S. Piantadosi et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – №322 (24). – P. 1689–1692.

453. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis / [M. Cazzola, L. Ponchio, F. de Benedetti et al.]. // *Blood.* – 1996. – № 87(11). – P. 4824–4830.

454. Diagnostics of iron deficiency anaemia in piglets in the early postnatal period. A review / D. Godyń, M. Pieszka, P. Lipiński, R. Starzyński. // *R. Anim. Sci. Pap Rep.* – 2016. – №34. – P. 307–318.

455. Dicarboxyl-terminated iron(II) clathrochelates as ICD-reporters for globular proteins / [V. Kovalska, S. Vakarov, M. Losytstyy et al.] // *RSC advances.* – 2019. – №42. – P. 24218–24230.

456. Diel J. Iron salts and vitamins: use, purchase and sources of obtainment among children in Brazil / J. Diel, A. Bertoldi, T. Pizzol // *Cad Saude Publica.* – 2018. – №6. 34(9).

457. Direct evidence of caeruloplasmin antioxidant properties / [L. Roxana, S. Dino, A. Mircea et al.]. // *Molecular and Cellular Biochemistry.* – 1998. – №189. – P. 127–135.

458. Directive 81/852/EEC and EU guideline “Good clinical practice clinical trials on veterinary medicinal products in the European Union”.

459. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell ruction / W. Droge. // *Physiological reviews.* – 2001. – №82. – P. 47–95.



460. Doyle L. P. Pig anemia. / L. P. Doyle // *Vet. Jour.* – 1931. – №87. – P. 430–432.

461. Dynamics of morphological indicators of blood of piglets under the influence iron clathrochelate complex and cyanocobalamine / [I. M. Derkach, V. B. Dukhnitsky, S. S. Derkach et al.]. // *World's Veterinary Journal.* – 2021. – Vol. 11, Issue 4. – P. 663–669.

462. Dziaman T. Association between body iron stores and level of oxidatively modified DNA bases / T. Dziaman, M. Jurgowiak, R. Olinski // *Biotechnologia.* – 2011. – №2. – P. 159–165.

463. Early growth and environmental implications of dietary zinc and copper concentrations and sources of broiler chicks / [W. A. Dozier, A. J. Davis, M. E. Freeman et al.] // *Poult. Sci.* – 2003. – № 44. – P. 726–731.

464. Early life iron deficiency impairs spatial cognition in neonatal piglets / [J. L. Rytych, M. R. P. Elmone, M. D. Burton et al.] // *J. Nutr.* – 2012. – № 42. – P. 2050–2056.

465. Early-postnatal iron deficiency impacts plasticity in the dorsal and ventral hippocampus in piglets. / [E. Nelissen, J. De Vry, A. Antonides et al.] // *International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience.* – 2017. – №59. – P. 47–51.

466. Effect of an additional iron injection on growth and humoral immunity of weaning pigs / [E. Bruininx, J. Swinkels, C. Permentioer et al.] // *J. Swine Health Prod.* – 2000. – №23. – P. 10–17.

467. Effects of dietary iron levels on growth performance, hematological status, liver mineral concentration, fecal microflora, and diarrhea incidence in weanling pigs / [S. H. Lee, P. Shinde, J. Choi et al.]. // *Biological trace element research.* – 2008. – №126. – P. 57–68.

468. Effect of diets supplemented with different levels of manganese, zinc, and copper from their organic or inorganic sources on egg production and quality characteristics in laying hens / [A. A. Gheisari, A. Sanei, A. Samie et al.]. // *Biol. Trace Elem Res.* – 2011. – №142(2011). – P. 557–571.

469. Egeli A. K. Clinical biochemistry, haematology and body weight in piglets / A. K. Egeli, T. Framstad, H. Morberg // *Acta veterinaria Scandinavica*. – 1998. – №39(3). – P. 381–393.

470. Effects of feeding urea and copper sulphate in different combinations on live body weight, carcass weight, percent weight to body weight of different organs and histopathological tissue changes in broilers / [M. N. Shahzad, M. T. Javed, S. Shabir et al.] // *Exp. Toxicol. Path.* – 2012. – №64. – P. 141–147.

471. Effects of iron supplementation on serum hepcidin and serum erythropoietin in low-birth-weight infants / S. Berglund, B. Lonnerdal, B. Westrup, M. Domellof // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – № 94. – P. 1553–1561.

472. Efficient stabilization of copper(III) in tetraaza pseudo-macrocyclic oxime-and-hydrazide ligands with adjustable cavity size / [I. O. Fritsky, H. Kozłowski, O. M. Kanderl et al.] // *Chem. Commun.* – 2006. – P. 4125–4127.

473. Eisenstein R. S. Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis / R. S. Eisenstein, K. P. Blaming // *J. Nutr.* – 1996. – №128. – P. 2295–2298.

474. Electrochemistry of Iron(II) Clathrochelates / [M. K. Robbins, D. W. Naser, J. L. Heiland et. al.] // *Inorg. Chem.* – 1985. – №24 (21). – P. 3381–3387.

475. Erythorbic acid is a potent enhancer of nonheme-iron absorption / [M. C. Filder, L. Davidsson, C. Zeder, R. F. Hurrell.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 79. – P. 99–102.

476. European Association For The Study Of The Liver et al. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J. Hepatol.* – 2010. – №53(1). – P. 3–22.

477. European Forum for Good Clinical Practice, Guidelines and Recommendations for European Ethics Committees. – Brussels, 1995.

478. Estimation of colostrum intake in the neonatal pig / N. Devillers, J. Milgen van, A. Prunier, Le J. Dividich // *Animal Science*. – 2004. – №78. – P. 305–313.

479. Evans J. Anemia, iron storage and ceruloplasmin in copper nutrition in the growing rat / J. Evans, P. Abraham. // *The journal of nutrition*. – 1973. – №103 (2). – P. 196–201.

480. Expression of duodenal iron transporter proteins in diabetic patients with and without iron deficiency anemia / [E. Broide, R. Reifen, S. Matalon et al.] // *Journal of Diabetes Research*. – 2018. – № 6. – C. 1–4.

481. Extension and functionalization of an encapsulating macrobicyclic ligand using palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura and Sonogashira reactions of iron(II) dihalogenoclatrochelates with inherent halogen substituents / [I. N. Denisenko, O. A. Varzatskii, R. A. Selin et al.] // *RSC advance*. – 2018. – №24. – P. 13578–13587.

482. Faquin W. C., Schneider T. J., Goldberg M. A. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood*. – 1992. – № 79(8). – P. 1987–1994.

483. Fe<sup>2+</sup>/Vitamin C - An appropriate in vitro model system to initiate lipid peroxidation / [A. Haberland, W. Damerau, R. Stosser et al.]. // *Journal of Inorganic Biochemistry*. – 1996. – Vol. 61. – P. 43–53.

484. Field evaluation of the effectiveness of an oral toltrazuril and Iron combination (Baycox® Iron) in maintaining weaning weight by preventing coccidiosis and anaemia in neonatal piglets / [K. Streyll, J. Carlstron, E. Dantos et al.]. // *Parasitological research*. – 2015. – №114(1). – P. 193–200.

485. Fitzeimons E. Iron-deficiency anemia / E. Fitzeimons, A. Jacobs // *Med. Interna*. – 1983. – Vol. 25. – P. 1150.

486. Fleming R. E. Ferroprotein mutation in autosomal dominant hemochromatosis: loss of function, gain in understanding / R. E. Fleming, W. S. Sly. // *J. Clin. Inv.* – 2001. – №108. – P. 521–522.

487. Food and Drug Administration. Information Sheets for Institutional Review Boards and Clinical Investigators. – Rockville, MD: FDA, 1995.

488. Framstad T. Iron supplementation in piglets / T. Framstad, O. Sjaastad // *Norsk Veterinaertidsskrift*. – 1991. – №103. – P. 21–27.

489. Friel J. K. There is no iron in human milk / J. K. Friel. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2017. – № 64. – P. 339–340.

490. Gan L., Yang B., Mei H. The effect of iron dextran on the transcriptome of pig hippocampus / L. Gan, B. Yang, H. Mei // *Genes Genom.* – 2017. – № 39. – P. 1–14.

491. Ganz T. Iron imports. IV. Heparin and regulation of body iron metabolism / T. Ganz, E. Nemeth. // *American journal of physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology.* – 2006. – №290 (2). – P. 199–203.

492. Ganz T. Hematopoietic, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation / T. Ganz // *Blood.* – 2003. – №102. – P. 783–788.

493. Ganz, T. Heparin and iron homeostasis / T. Ganz, E. Nemeth. // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 2012. – №1823 (9). – P. 1434–1443.

494. Ganz T. Systemic iron homeostasis / T. Ganz // *Physiological reviews.* – 2013. – №93(4). – P. 1721–41..

495. Geisser P. Structure histotoxicity relationship of parenteral iron preparations / P. Geisser, M. Baer, E. Schaub. // *Arzneimittelforschung.* – 1992. – №42 (12). – P. 1439–1452.

496. Genetic parameters for within-litter variation in piglet birth weight and change in within-litter variation during suckling / [L. H. Damgaard, L. Rydhmer, P. Lovendahl, K. Grandinson]. // *J. Anim. Sci.* – 2003. – Vol. 81. – P. 604–610.

497. Georgieff M. K. Long-term brain and behavioral consequences of early iron deficiency / M. K. Georgieff. // *Nutr. Rev.* – 2012. – № 69. – P. 43–48.

498. Gerasimenko V. Technology of constructing membrane device of module type for lowmolecular connection ultrafiltrating / V. Gerasimenko, V. Bityutsky // *VII Intern. Conference of Young Scientists/ TF, CUA.* – Prague, 2005. – P. 42–44.

499. Gibson R. S. Is iron and zinc nutrition a concern for vegetarian infants and young children in industrialized countries? / R. S. Gibson, A. L. Heath, E. A. Szymlek-Gay // *The American journal of clinical nutrition.* – 2014. – N. 100, Suppl. 1. – P. 459–468.

500. Groves J. T. High-valent iron in chemical and biological oxidations / J. T. Groves // *Journal of Inorganic Biochemistry*. – 2006. – №100(4). – P. 434–447.

501. Hajighahramani S. Evaluation of several drug combinations for intraperitoneal anaesthesia in adult male rats / S. Hajighahramani, N. Vesal. // *Tranian Journal of Veterinary Research*. – 2007. – Vol. 8, No. 2. – P. 106–115.

502. Harvey J. W. Atlas of veterinary hematology. Blood and bone marrow of domestic animals / Harvey J.W. – Philadelphia, M.B. Saunders, 2001. – 224 p.

503. Harvey J. W. Microcitic anemias / J. W. Harvey, B. F. In Feldman, J. G. Zinkl, Jain NC (eds): *Schalm's veterinary hematology*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000. – P. 200–204.

504. Hemochromatosis heart disease: an unemphasized cause of potentially reversible restrictive cardiomyopathy / [D. J. Cutler, J. M. Isner, A. W. Bracey et al.] // *Amer J Med*. – 1980. – №69(6). – P. 923–928.

505. Hematologic and biochemical reference intervals for specific pathogen free 6-week-old Hampshire-Yorkshire crossbred pigs / [C. A. Cooper, L. E. Moraes, J. D. Murray, S. D. Owens.] // *Journal of animal science and biotechnology*. – 2014. – №5(1). – P. 5.

506. Hematologic and biochemical reference intervals for Norwegian crossbreed grower pigs / [T. B. Klem, E. Bleken, H. Morberg et al.] // *Veterinary Clinical Pathology*. – 2010. – №39(2). – P. 221–226.

507. Hereditary hemochromatosis: perspectives of public health, medical genetics, and primary care / [G. Imperatore, L. E. Pinsky, A. Motulsky et al.] // *Genet Med*. – 2003. – №5(1). – P. 1–8.

508. Hepcidin: a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver / [C. H. Park, E. V. Valore, A. J. Waring et al.]. // *J. Biol. Chem*. – 2001. – №276. – P. 7806–7810.

509. Hepcidin a putative mediator of anemia of inflammation is a type II acute-phase protein / [E. Nemeth, EV. Valore, M. Territo et al.]. // *Blood*. – 2003. – №101. – P. 2461–2463.

510. Heparin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats / [D. M. Frazer, S. J. Wilkins, E. M. Becker et al.] // *Gastroenterology*. – 2002. – №123. – P. 835–844.

511. Heparin: from discovery to differential diagnosis / E. Kemna, H. Tjalsma, H. L. Willems, D. W. Swinkels. // *Haematologica*. – 2008. – №93(1). – P. 90–97.

512. Heparin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels and hepatic function / [L. Detivaud, E. Nemeth, K. Boudjema et al.] // *Blood*. – 2005. – Vol. 106 (2). – P. 746–748.

513. High-valent iron (Fe(VI), Fe(V), and Fe(IV)) species in water: characterization and oxidative transformation of estrogenic hormones / [K. MachalováŠišková, D. Jančula, B. Drahoš et al.]. // *Physical chemistry chemical physics*. – 2016. – №18(28). – P. 18802–18810.

514. Holubiev M. I. Effect of copper as feed additives on growth performance in quail chicks / M. I. Holubiev, M. Yu. Sycho, T. A. Holubieva // *Ukrainian Journal of Ecology*. – 2017. – № 7(2). – P. 59–63.

515. Hohenberger J. The biology and chemistry of high-valent iron-oxo and iron-nitrido complexes / J. Hohenberger, K. Ray, K. Meyer. // *Nature communications*. – 2012 – №3. – P. 720.

516. Hunt J. R. Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability / J. R. Hunt, Z. K. Roughead / *Amer. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 71. – P. 94–102.

517. Hunt J. R. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets / J. R. Hunt // *The American journal of clinical nutrition*. – 2003. – N. 78(3 Suppl). – P. 633–639.

518. Hunter H. N. The solution structure of human heparin, a antibacterial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis / H. N. Hunter, D. B. Fulton, H. J. Vogel // *J. Biol. Chem.* – 2002. – №277. – P. 37597–37603.

519. Hypoxia-inducible factor-1 deficiency results in dysregulated erythropoiesis signaling and iron homeostasis in mouse / [D. Yoon, Y. Pastore, V. Divoky et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. – №281 (35). – P. 25703–25711.

520. Identification of an intestinal heme transporter / [M. Shayeghi, G. Latunde Dada, J. Oakhill et al.]. // *Cell.* – 2005. – Vol. 122. – P. 789–801.

521. IL6 mediates hypoferremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin / [E. Nemeth, S. Rivera, V. Gabajan et al.] // *J. Clin. Inv.* – 2004. – №113 (9). – P. 1271–1276.

522. Impact of maternal iron deficiency on the auditory functions in the young and adult guinea pig / [N. Shero, S. Fiset, B. Blakley et al.] // *Nutritional Neuroscience.* – 2019. – №22(6). – P. 444–452.

523. In vivo formation of hydroxyl radicals following intragastric administration of ferrous salts in rats [J. O. Kang, A. Slivka, G. Slater, G. Cohen.] // *Journal of Inorganic Biochemistry.* – 1989. – Vol. 35. – P. 55–69.

524. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease / [D. A. Weinstein, C. N. Roy, M. D. Fleming et al.] // *Blood.* – 2002. – №100. – P. 3776–3781.

525. Indefinitely stable iron (IV) cage complexes formed in water by air oxidation / [S. Tomy, S. Shylin I., Bykov D. et al.]. // *Nature Communications.* – 2017. – №8. – P. 1–8.

526. Influence of iron (IV) clathrochelate complex on quail blood parameters and weight characteristics / [V. B. Dukhnitsky, I. M. Derkach, S. S. Derkach et al.]. // *Ukrainian journal of ecology.* – 2019. – №9(3). – P. 126–131.

527. Influence of haem, non-haem, and total iron intake on metabolic syndrome and its components: a population-based study / [D. A. Dos Santos Vieira, C. H. Sales, Ch. L. G. Cesar et al.]. // *Nutrients.* – 2018. – № 10(3). – P. 314.

528. Increased serum concentration of carbohydrate-deficient transferrin in patients with combined pancreas and kidney transplantation / [T. Arndt, R. Hackler, T. Muller et al.]. // *Clin Chem.* – 1997. – №43(2). – P. 344–351.

529. Intakes, adequacy, and biomarker status of iron, folate, and vitamin b12 in māori and non-māori octogenarians: life and living in advanced age: a cohort study in New Zealand (LiLACS NZ) / [D. Pillay, C. Wham, S. Moyes et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 14, №10(8). – P. 1–9.

530. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy / [J. Peña-Rosas, L. De-Regil, H. Gomez Malave et al. ] / Flores-Urrutia M., Dowswell T. *Cochrane Database System Review*. – 2015. – №19(10). – P. 1–9.

531. Iron, anemia, and infection / T. Walter, M. Olivares, F. Pizarro, C. Muñoz // *Nutrition reviews*. – 1997. – №55(4). – P. 111–124.

532. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control: a guide for programme managers / WHO, UNICEF, UNU. – Geneva: WHO, 2007. WHO/NHD/01.3.

533. Iron deficiency anemia: clinical and etiological features [S. Bellakhal, S. Ouertani, S. Antit et al.]. *La Tunisie medicale*. – 2019. – №97(12). – P. 1389–1398.

534. Iron deficiency anaemia or piglet anaemia [Электронный ресурс]. Dr. Kalyan Sarma. – 2015. – Режим доступа: [http://www.kiran.nic.in/pdf/publications/Mizoram/piglet\\_anamia.pdf](http://www.kiran.nic.in/pdf/publications/Mizoram/piglet_anamia.pdf).

535. Iron(IV) hexahydrazide clathrochelate complexes: the chronic toxicity study / [V. B. Dukhnitsky, L. H. Kalachniuk, I. M. Derkach et al.]. // *Ukrainian journal of ecology*. – 2020. – №1. – P. 18–23.

536. Iron methionine as a source of iron for the neonatal pig / E. B. Kegley, J. W. Speers, W. L. Flowers, W. D. Schoenherr // *Nutrition research*. – 2002. – №22. – P. 1209–1217.

537. Iron supplementation in suckling piglets: how to correct iron deficiency anemia without affecting plasma hepcidin levels / [R. R. Starzyński, C. M. Laarakkers, H. Tjalsma et al.]. // *PloS one*. – 2013. – №8(5), e64022.

[M. Szudzik, R. R. Starzyński, A. Jończy et al.] // *Pharmaceuticals* (Basel,



539. Jacobs P. Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulfate in the treatment of anemia / P. Jacobs, I. Wood, A. R. Bird // *Hematology*. – 2000. – Vol. 5. – P. 77–83.

540. Jolliff J. S. Effect of injected and dietary iron in young pigs on blood hematology and postnatal pig growth performance / J. S. Jolliff, D. C. Mahan. // *J. Anim Sci*. – 2011. – №89. – P. 4068–4080.

541. Kang J. O. Chronic iron overload and toxicity: clinical chemistry perspective / J. O. Kang. // *Clinical Laboratory Science Journal*. – 2001. – №4 (3). – C. 209–219.

542. Kaplia A. A. The influence of iron ions on ATP-hydrolases activity of cell membranes of rat colon smooth muscle and kidney / A. A. Kaplia // *Ukrainian biochemical journal*. – 2015. – №87 (1). – P. 83–90.

543. Kazal L. A. Jr. Prevention of iron deficiency in infants and toddlers / L. A. Jr. Kazal // *American family physician*. – 2002. – №66(7). – P. 1217–1224.

544. Kievit G. P. Needle-free injection devices versus regular injection techniques for iron supplementation to piglets [Электронный ресурс]. Utrecht University Repository. 2012. – <https://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/>.

545. Killip S. Iron deficiency anemia / S. Killip, M. Bennett. // *American family physician*. – 2007. – №75(5). – P. 671–678.

546. Kim J. C. Iron status of piglets and impact of phytase superdosing on iron physiology: A review / J. C. Kim, P. Wilcock, M. R. Bedford. // *Animal Feed Science and Technology*. – 2018. – №235. – P. 8–14.

547. Knight L. C. Longitudinal Effects of Iron Deficiency Anemia and Subsequent Repletion on Blood Parameters and the Rate and Composition of Growth in Pigs / L. C. Knight, N. D. Ryan // *Nutrients*. – 2018. – № 10(5). – P. 632.

548. Knight R. A laboratory study to determine the effect of iron oxides on proton NMR measurements / R. Knight, K. Keating // *Geophysics*. – 2007. – № 72. – P. 27–32.

549. Kowdley K. V. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma / K. V. Kowdley. // *Gastroenterology*. – 2004. – №127. – C. 79–86.

550. Krahe O. Decay of iron(V) nitride complexes by a N-N bond-coupling reaction in solution: a combined spectroscopic and theoretical analysis / O. Krahe, E. Bill, F. Neese // *Angewandte Chemie (International ed. in English)*. – 2014. – №53 (33). – P. 8727–8731.

551. Latour I. Cell death and Lipid peroxidation in isolated hepatocytes incubated in the presence of hydrogen peroxide and iron salts / I. Latour, P. Pregaldien, Buc-Calderon. // *Archives of Toxicology*. – 1992. – №66. – P. 743–749.

552. Leong W. Hepcidin the recently identified peptide that appears to regulate iron absorption / W. Leong, B. Lonnerdal // *J. Nutr.* – 2004. – №134. – P. 1–4.

553. Li H. Rationalisation of the strength of metal binding to human serum transferrin / H. Li, P. J. Sadler, H. Sun // *Eur. J. Biochem.* – 1996. – №242(2). – P. 387–393.

554. Lim K. S., Rink K. G., Glass H. G. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses / K. S. Lim, K. G. Rink, H. G. Glass // *Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.* – 1961. – Vol. 130. – P. 336–353.

555. Linear growth in children with iron deficiency anemia before and after treatment. / [A. Soliman, M. Dabbagh, A. Habboub et al. ]. // *J. Trop. Pediatr.* – 2009. – №55. – P. 324–327. doi: 10.1093/tropej/fmp011

556. Lipiński P. Molecular insights into the regulation of iron metabolism during the prenatal and early postnatal periods / P. Lipiński, A. Styś, R. Starzyński. // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2013. – №70 (1). – P. 23–38.

557. Long-term effect of split iron dextran/hemoglobin supplementation on erythrocyte and iron status, growth performance, carcass parameters, and meat quality of polish large white and 990 line pigs. / [M. Szudzik, P. Lipiński, A. Jończy et al.] // *Biological Trace Element Research*. – 2020. – №196(2). – P. 472–480.

558. Lonnerdal B. Developmental physiology of iron absorption, homeostasis and metabolism in the healthy term infant / B. Lonnerdal, M. K. Georgieff, O. J. Hernell. // *Pediatr.* – 2015. – №1848. – P. 3047–3054.

559. Lozoff E. Longterm developmental outcome of infants with iron deficiency / E. Lozoff, A. W. Jimenez // *Wolf New England journal of medicine*. – 1991. – V. 325. – P 687–694.

560. Lubianova I. P. Modern concepts about the metabolism of iron from the position of the occupational pathologist / I. P. Lubianova // *Actual problems of transport medicine*. – 2010. – №20 (2). – P. 47–57.

561. Maternal protein restriction depresses the duodenal expression of iron transporters and serum iron level in male weaning piglets / [W. Ma, J. Lu, S. Jiang et al.] // *The British Journal of Nutrition*. – 2017. – №117(7). – P. 923–929.

562. McGuigan M. A. Acute iron poisoning / M. A. McGuigan. // *Pediatr Ann*. – 1996. – №25(1). – P. 33–38.

563. McGowan J. P. Iron deficiency in pigs / J. P. McGowan, A. Chrichton // *Biochem. J*. – 1924. – №18. – P. 265.

564. Mechanism of haem and non-haem iron absorption: lessons from inherited disorders of iron metabolism / [G. J. Anderson, D. M. Fraser, A. T. McKie et al.] // *Bio Metals*. – 2005. – Vol. 18. – P. 339–348.

565. Michael A. Ceruloplasmin and Hypoferremia: Studies in Burn and Non-Burn Trauma Patients / A. Michael, L. Johnny. // *Antioxidants*. – 2015. – №4. – P. 153–169.

566. Microscopic changes in the internal organs of white mice in the experimental toxicosis of Iron(IV) clatrochelate / [Б. В. Борисевич, В. В. Лісова, І. М. Деркач та ін.]. // *Український часопис ветеринарних наук*. – 2021. – Т. 12, № 4. – С. 36–52.

567. Miranda M. Ironing out the details: untangling dietary iron and genetic background in diabetes / M. Miranda, H. Lawson // *Nutrients*. – 2018. – №10(10). – P. 1–9.

568. MMDB: Entrez's 3D-structure database / [J. Chen, J. Anderson, C. DeWeese-Scott et al.]. // *Nucleic Acids Research*. – 2003. – №31, 1. – P. 474–477.

569. Morphological and biochemical indicators of blood of rats poisoned by carbon tetrachloride and subject to action of liposomal preparation / [B. Gutyj,

T. Martyshchuk, I. Bushueva et al.] // *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2017. – №8 (2). – P. 304–309.

570. Nam W. Tuning reactivity and mechanism in oxidation reactions by mononuclear nonheme iron(IV)-oxo complexes / W. Nam, Y. M. Lee, S. Fukuzumi // *Accounts of chemical research*. – 2014. – №47(4). – P. 1146–1154.

571. National Research Council. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academies Press; Washington, DC, USA: 2000.

572. Nelson Textbook of Pediatrics / R. M. Kliegman, R. E. Behrman, H. B. Jenson, B. F. Stanton. – Saunders, 2007. – 263 p.

573. Nemeth E. Regulation of iron metabolism by hepcidin / E. Nemeth, T. Ganz. // *Annual Review of Nutrition*. – 2006. – №26. – P. 323–342.

574. New perspectives on the regulation of iron absorption via cellular zinc concentrations in humans / [M. Knez, R. D. Graham, R. M. Welch, J. C. Stangoulis] // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. – 2017. – № 57(10). – P. 2128–2143.

575. Non-anemic iron deficiency from birth to weaning does not impair growth or memory in pigs / [A. Antonides, S. van Laarhoven, F. van der Staay et al.] // *Front. Behav. Neurosci.* – 2016. – №10. – P. 112.

576. Novel urine hepcidin assay by mass spectrometry / [E. Kemna, H. Tjalsma, C. Laarkkers et al.] // *Blood*. – 2005. – Vol. 106. – P. 3268–3270.

577. Oliver K. J. X-Ray Crystal Structure of a Stable Complex of Copper(III); the Use of Deprotonated Nitrogen Atoms as Donors / K. J. Oliver, T. N. Waters // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1982. – №19. – P. 1111–1112.

578. Oral supplementation with ferrous sulfate but not with non-ionic iron polymaltose complex increases the susceptibility of plasma lipoproteins to oxidation / [T. Tuomainen, K. Nyysönen, E. Porkkala-Sarataho et al.]. // *Nutrition Research*. – 1999. – Vol. 19. – P. 1121–1132.

579. Papanikolaou G. Hpcidin in iron overload disorders / G. Papanikolaou, M. Tzilianos, J. Christakis // *Blood*. – 2005. – Vol.10. – P. 4103–4105.

580. Pharmaco-toxicological characteristic of Iron(IV) clathrochelate complex. An analysis [Электронний ресурс] / [I. M. Derkach, V. B. Dukhnitskyi, S. S. Derkach et al.]. – Munich: GRIN Verlag, 2021. – 60 p. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.grin.com/document/989450>

581. Physicochemical and toxicological characterization of a new generic iron sucrose preparation / [T. Meier, P. Schropp, Ch. Pater et al.] // *Arzneimittelforschung*. – 2011. – №61 (2). – P. 112–119.

582. Photoinduced hole transfer from tris(bipyridine)ruthenium dye to a high-valent iron-based water oxidation catalyst. / [S. I. Shylin, M. V. Pavliuk, L. D'Amario et al.] // *Faraday discussions*, 2019. – №215(0). – P. 162–174.

583. Polyvalent cationic metals induce the rate of transferrin - independent iron acquisition by HL -60 cells / O. Olanmi, J. Stores, S. Pathan, E. Britigan // *J. Biol. Chem.* – 1997. – №272(5). – P. 2599–2606.

584. Pond W. G. Zinc and Iron Concentration of Sows' Milk / W. G. Pond, T. L. Veum, V. A. Lazar. // *Journal of Animal Science*. – 1965. – Vol. 24, №3. – P. 668–670.

585. Porcine IgG: structure, genetics, and evolution / J. E. Butler, N. Wertz, N. Deschacht, I. Kacs Kovics // *Immunogenetics*. – 2009. – №61(3). – P. 209–230.

586. Postnatal iron deficiency alters brain development in piglets / [B. J. Leyshon, E. C. Radlowski, A. T. Mudd et al.]. *The Journal of nutrition*. – 2016. – №146(7). P. 1420–1427.

587. Pozniakovskiy Yu. V. Productivity of growing rabbits for use of forage with different zinc content / Yu. V. Pozniakovskiy, M. I. Holubiev, T. A. Holubieva // *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*. – 2018. – №1(2). – P. 3–6.

588. Pre-weaning dietary iron deficiency impairs spatial learning and memory in the cognitive holeboard task in piglets / [A. Antonides, A. Schoonderwoerd, G. Scholz et al.] // *Front. Behav. Neurosci.* – 2015. – №9. – P. 291.

589. Preclinical research of the experimental preparation “Ferosel T”. / [V. B. Todoriuk, V. M. Hunchak, B. V. Gutyj et al.] // *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*. – 2018. – №1. – P. 3–9.

590. Preparation of iron(IV) nitridoferrate  $\text{Ca}_4\text{FeN}_4$  through azide-mediated oxidation under high-pressure conditions / [S. D. Kloß, A. Haffner, P. Manuel et al.] // Nature communications. – 2021. – №12(1). – P. 571.

591. Protein metabolism, physicochemical properties and chemical composition of muscle tissue in Large White weaners / [V. Khalak, A. Horchanok, O. Kuzmenko et al.] // Ukrainian Journal of Ecology. – 2020. – Vol. 10, №4. – P. 127–131.

592. Recommendations for preventive pediatric health care / American Academy of Pediatrics, Committee on Practice and Ambulatory Medicine and Bright Futures Steering Committee // Pediatrics. – 2007. – Vol. 120 (6). – 1376.

593. Relative bioavailability of novel amino acid chelates of manganese and copper for chicks / [R. Miles, P. Henry, V. Sampath et al.] // J. Appl. Poult. Res. – 2003. – № 12. – P. 417–423.

594. Ren P. Interactive effects of Zn sources, Cu sources and phytase on growth performance in nursery pigs / P. Ren, J. Cushing, K. Wedekind // Journal of Animal Science. 2019. – №97. – P. 212–213.

595. Renner F. Quantification of carbohydrate – deficient transferrin by ion exchange chromatography with an enzymatically prepared calibrator / F. Renner, R-D. Kanitz // Clin. Chem. – 1997. – №43(3). – P. 485–490.

596. Riggs A. F. A globin in every cell? / A. F. Riggs, T. A. Gorr. // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 2006. – Vol. 103, N 8. – P. 2469–2470.

597. Robson K. J. Hepsidin and its role on iron absorption / K. J. Robson. // Gut. vol. – 2004. – №53. – P. 617–619.

598. Roy C. N. Iron homeostasis: new tales from the crypt / C. N. Roy, C. A. Enns // Blood. – 2000. – №96 (13). – P. 4020–4027.

599. Rozin D. G. Modern evaluation of toxicity chlorproductive carbohydrates of fatty raw yder gexanal test with white mice / D. G. Rozin. // Pharmacology and toxicology. – 1964. – №5. – P. 613–614.

600. Saito H. Metabolism of iron stores / H. Saito. // Journal medical science. – 2014. – №76 (3–4). – P. 235–254.

601. Sangkhae V. Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin / V. Sangkhae, E. Nemeth // *Advances in nutrition*. – 2017. – №8 (1). – P. 126–136.

602. Serum ferritin and transferrin saturation in patients with chronic alcoholic and nonalcoholic liver diseases / H. Bell, A. Skinningsrud, N. Raknerud, K. Try // *J. Intern. Med.* – 1994. – №236(3). – P. 315–322.

603. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin / [G. Nicolas, M. Bennoun, A. Porteu et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 2002. – №99. – P. 4596–4601.

604. Effect of iron on erythropoietin production in anaemic piglets / O. V. Sjaastad, T. Framstad, A. K. Blom // *Acta Veterinaria Scandinavica*, 1996. – №37(2). – P. 133–138.

605. Spears J. W. Zinc methionine for ruminants: relative bioavailability of Zinc in lambs and effects of growth and performance of growing heifers. / J. W. Spears // *Journal of Animal Science*. – 1989. – №67. – P. 835–843.

606. Split iron supplementation is beneficial for newborn piglets / [X. Chen, X. Zhang, J. Zhao et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2019. – №120. – 109479.

607. Studies on production performance in broiler chicken supplementing copper and flavomycin in feed / [S. Vasanth, M. T. Dipu, A. D. Mercy, K. Shyama] // *International Journal of Technical Research and Applications*. – 2015. – №3 (3). – P. 269–272.

608. Summary of current recommendations on iron provision and monitoring of iron status for breastfed and formula-fed infants in resource-rich and resource-constrained countries / [O. J. Hernell, M. S. Fewtrll, M. K. Georgieff et al.] // *Pediatr.* – 2015. – №167. – S. 40–47.

609. Sun J. Antibody repertoire development in fetal and neonatal piglets / J. Sun, C. Hayward // *Journal Immunology*. – 1998. – №168. – P. 291–296.

610. Suzuki Y. Lactoferrin / Y. Suzuki, V. Lopez, B. Lönnerdal. // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2005. – №62.

611. Svoboda M. Iron deficiency in suckling piglets: etiology, clinical aspects and diagnosis / M. Svoboda, J. Drabek. // *Folia Veterinaria*. – 2005. – №49. – P. 104–111.

612. Svoboda M. Oral iron administration in suckling piglets – a review / M. Svoboda, K. Pískova // *Acta Vet. Brno*. – 2018. – №87. – P. 77–83.

613. Tang L. L. Kinetic evidence for reactive Dimeric TAML iron species in the catalytic oxidation of nadh and a dye by O<sub>2</sub> in aot reverse micelles / L. L. Tang, A. D. Ryabov, T. J. Collins // *American Chemical Society Catalysis*. – 2016. – №6 (6). – P. 3713–3718.

614. Template synthesis of square-planar nickel(II) and copper(III) complexes based on hydrazide ligands / [I. O. Fritsky, H. Kozłowski, P. J. Sadler et al.] // *J. Chem. Soc., Dalton Trans*. – 1998. – №19. – P. 3269–3274.

615. Terpilowska S. Interactions between chromium (III) and iron (III), molybdenum (III) or nickel (II). Cytotoxicity, genotoxicity and mutagenicity studies / S. Terpilowska, A. Siwicki // *Chemosphere*. – №201. – P. 780–789.

616. Terpilowska S. Pro- and antioxidant activity of chromium(III), iron(III), molybdenum(III) or nickel(II) and their mixtures / S. Terpilowska, A. Siwicki // *Chemical Biological Interaction*. – 2019. – № 25(298). – P. 43–51.

617. Time-course analysis of hepcidin, serum iron and plasma cytokine levels in humans injected with LPS / [E. Kemna, P. Pickkers, E. Nemeth et al.] // *Blood*. – 2005. – №106 (5). – P. 1864–1866.

618. Tissue-specific expression of ferritin H regulates cellular iron homeostasis in vivo / [J. Wilkinson, Di X., Schönig K., Buss J. et al.] // *Biochemical Journal*. – 2006. – №395(3). – P. 501–507.

619. Tizard Ian R. *Veterinary immunology: An Introduction* / R. Ian Tizard, R. M. Schubot. – 7 th ed. – Philadelphia, 2004. – 494 p.

620. The biomedical piglet: Establishing reference intervals for haematology and clinical chemistry parameters of two age groups with and without iron supplementation / [D. Ventrella, F. Dondi, F. Barone et al.] // *BMC Vet. Res*. – 2016. – №13. – P. 23.



621. The effect of organic and inorganic zinc source, used in combination with potato fiber, on growth, nutrient digestibility and biochemical blood profile in growing pigs / [M. Barszcz, M. Taciak, A. Tuśnio et al.]. // *Journal Article Livestock Science*. 2019. – №227. – P. 37–43.

622. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia and inflammation / [G. Nicolas, C. Chauvet, L. Viatte et al.]. // *J. Clin. Inv.* – 2002. – Vol. 110. – P. 1037–1044.

623. The suckling piglet as an agrimedical model for the study of pediatric nutrition and metabolism / [J. Odle, L. Xi, K. Sh. Jacobi et al.] // *Annu. Rev. Anim. Biosci.* – 2014. – № 2. – P. 419–444.

624. Three globin lineages belonging to two structural classes in genomes from the three kingdoms of life / [S. N. Vinogradov, D. Hoogewijs, X. Bailly et al.] // *PNAS*. – 2005. – Vol. 102, N 32. – P. 11385–11389.

625. Torti F. M., Torti S. V. Regulation of ferritin genes and protein / F. M. Torti, S. V. Torti. // *Blood*. – 2002. – №99. – P. 3505–3516.

626. Toyokuni S. Iron - induced carcinogenesis: The role of redox regulation. *Free Radic.* / S. Toyokuni // *Biol. Med.* – 1996. – №20(4). – P. 553–566.

627. Transferrin dependence of Ga (NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> inhibition of growth in human - derived small cell lung cancer cells / R. E. Weiner, I. Avis, R. D. Neumann, J. L. Mulshine // *J. Cell. Biochem.* – 1996. – №24. – P. 276–287.

628. Treatment of iron deficiency anemia induces weight loss and improves metabolic parameters / [G. Aktas, A. Alcelik, A. Yalcin et al.] // *Clinical therapy*. – 2014. – №165 (2). – P. 87–89.

629. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism / M.W. Hentze, M. U. Muckenthaler, B. Galy, C. Camaschella // *Cell*. – 2010, Jul 9. – Vol. 142 (1). – P. 24–38.

630. Unenspected role of ceruloplasmin in intestinal iron absorption / [S. Cherukuri, R. Potla, J. Sarkar et al.] // *Cell Metabol.* – 2005. – №45. – P. 309–319.

631. Use encapsulation technology to improve the efficiency of an iron oral supplement to prevent anemia in suckling pigs / [O. Churio, E. Durán, S. A. Guzmán-Pino, C. Valenzuela]. // *Animals*. – 2018 – №9(1). – P. 1.

632. Valence-tautomerism in high-valent iron and manganese porphyrins / [R. Weiss, V. Bulach, A. Gold et al.] // *Journal of biological inorganic chemistry: JBIC: a publication of the Society of Biological Inorganic Chemistry*. – 2001. – №6(8). – P. 831–845.

633. Victor I. Iron nutrition and anaemia in piglets: A review / I. Victor, I. Mary, J. V. Adv // *J. Vet. Adv.* – 2012. – №2. – P. 261–265.

634. Voloshin Y. Z. Macrobicyclic d-metal tris-dioximates obtained by cross-linking with p-block elements Part I. Template synthesis and properties of macrobicyclic boron-containing iron(II) dioximates. / Y. Z. Voloshin, N. A. Kostromina, A. Y. Nazarenko. // *Inorg. Chim. Acta.* – 1990. – №170(2). – P. 181–190.

635. Wang X. Animal models of normal and disturbed iron and copper metabolism / X. Wang, M. D. Garrick, J. F. Collins // *The Journal of Nutrition*. – 2019. – №149(12). – P. 2085–2100.

636. Wang J. Regulation of cellular iron metabolism / J. Wang, K. Pantopoulos // *Biochem. J.* – 2011. – №3. – Vol. 434. – P. 365–381.

637. Weiss G. Anemia of chronic disease. / G. Weiss, L. T. Goodnough // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1011–1023.

638. Wessling Resnick M. Iron Imports. III. Transfer of iron from the mucosa into circulation / M. Wessling, M. Resnick // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. 631–635.

639. Wharton B. A. Iron Deficiency in children: Detection and Prevention. Review / B. A. Wharton // *British journal of Hematology*. – 1999. – №06(2). – P. 270–280.

640. WHO Micronutrient Deficiencies [(accessed on 4 January 2017)], 2017. Available online: <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/>

641. Wick M. Ferritin in iron metabolism: Diagnosis of anemias / M. Wick, W. Pinggera, P. Lehmann. – 2 nd ed. Wien, New York: Springer, 1995. – 113 p.

642. Worldwide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993–2005. / [E. McLean, M. Cogswell, I. Egli et al.] // Public Health Nutr. – 2009. – № 12. – P. 444–454.

643. Young S. P. Ceruloplasmin, transferrin and apoferritin facilitate iron release from human liver cells / S. P. Young, M. Fahmy, S. Golding // FEBS Lett. – 1997. – №411(1). – P. 93–96.

644. Zayko O. A. Content of macro- and trace elements in the liver of pigs of precocious meat breed (CM-1) and their correlations with the level of free amino acids in blood serum / O. A. Zayko, O. S. Korotkevich, V. L. Petukhov. // Russian Agricultural Sciences. – 2014. – vol. 39. – P. 499–502.

645. Zimmermann W. Auswirkungen diverser Anämieprophylaxeformen auf die Blutparameter der Saugferkel. / W. Zimmermann // Dtsch. Tierärztl. Wsch. – 1995. – №102. – P. 32–38.

**ДОДАТКИ**  
**ДОДАТОК 1**

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА**

**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. Pharmaco-toxicological 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. Lozoviy. 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. *(Здобувачка здійснила аналіз літературних джерел, організувала проведення досліджень, 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). С. 276–279. *(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, Issue 4. P. 663–669. *(Здобувачка провела огляд літератури, організувала дослідження та підготувала статтю до друку).*

6. 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. *(Здобувачка провела огляд літератури, організувала проведення досліджень та підготувала статтю до друку).*

7. 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. *(Здобувачка провела огляд літератури, узагальнила результати досліджень та підготувала статтю до друку).*

8. 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. *(Здобувачка провела огляд літератури, узагальнила результати досліджень та підготувала статтю до друку).*

### Список у наукових фахових виданнях

9. **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. № 19 (78). С. 23–24.

10. **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).*

11. 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 організувала проведення досліджень, провела статистичні обрахунки, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

12. 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 проведення досліджень, провела статистичні обрахунки, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

13. 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 проведення досліджень, 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. Протианемічна дія препаратів феруму у поросят. Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія : Ветеринарна медицина. 2020. № 4 (51). С. 46–51. *(Здобувачка здійснила аналіз літературних джерел, організувала проведення досліджень, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

15. 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. № 22(99).

С. 107–115. *(Здобувачка провела статистичні обрахунки, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

16. 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 проведення досліджень, провела статистичні обрахунки, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

17. 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. № 23(101). С. 8–14. *(Здобувачка організувала проведення досліджень, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

18. **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. № 23(102). С. 66–71.

19. Духницький В. Б., **Деркач І. М.**, Деркач С. С. (2021). 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. № 23(104). С. 35–42. *(Здобувачка організувала проведення досліджень, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

20. **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 проведення досліджень, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

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

22. 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).*

23. **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 у деяких внутрішніх органах поросят. Вісник Полтавської державної аграрної академії. 2021. № 4. С. 188–194. *(Здобувачка провела огляд літератури, організувала проведення досліджень та підготувала статтю до друку).*

24. 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. Випуск 22, № 2. С. 71–87. *(Здобувачка провела огляд літератури, організувала проведення досліджень та підготувала статтю до друку).*

25. 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 провела огляд літератури, організувала проведення досліджень та підготувала статтю до друку).*



## Патенти

26. 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. № a202001900; заявлено 18.03.2020; опубліковано 10.12.2020; Бюл. 23. *(Здобувачка розробила ідею винаходу, організувала проведення досліджень, підготувала статистичні дані та обґрунтувала новизну).*

27. 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 проведення досліджень, розробила схему застосування препарату).*

28. 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 та схему експерименту, організувала проведення досліджень).*

29. 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 проведення досліджень, підготувала статистичні дані та обґрунтувала новизну).*

### Технічні умови

30. ТУ У 21.2-00493706-001:2021 Препарат “Клатроферан”. Розробники: **Деркач І. М.**, Деркач С. С., Духницький В. Б., Фрицький І. О., Плутенко М. О. *(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

31. 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 провела експериментальні дослідження, зробила статистичні підрахунки, підготувала рекомендації до друку).*

### Статті, які додатково відображають наукові результати дисертації

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 провела огляд літератури, узагальнила результати досліджень 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. *(Здобувачка підготувала статистичні дані, провела огляд літератури, узагальнила результати та підготувала статтю до друку).*

### Тези наукових доповідей

34. **Деркач І. М.** Ферумдекстранові комплекси у ветеринарних препаратах / І.М. Деркач, І.О. Сотніченко // Цілі сталого розвитку третього тисячоліття: виклики для університетів наук про життя: матеріали Міжнародної науково–практичної конференції, 23–25 травня 2018 року, Київ: НУБіП України, 2018. – С. 116–119.

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

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

37. **Деркач І. М.** Влияние клатрохелата Ферума(IV) на относительные показатели внутренних органов лабораторных животных. Инновации 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", г. Жодино, 19–20 декабря 2019 г. Минск: Беларуская наука, 2019. С. 57–60.

38. **Деркач І. М.** Анализ фармацевтического рынка ферумсодержащих ветеринарных препаратов в Украине. Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства: материалы XXIII Международной научно-практической конференции, г. Горки, 20–22 мая 2020 г. Горки: БГСХА, 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, г. Софія, 6–8 травня 2020 р. Софія: ACCENT, 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 : матеріали XXVI Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, м. Переяслав-Хмельницький, 30 квітня 2020 р. Переяслав : Університет Григорія Сковороди в Переяславі, 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, м. Київ, 4 квітня 2020 р. Київ : Органічна Україна, 2020. С. 64–65.

42. **Деркач И.,** Коструб В., Лоза Ю. Применение клатрохелата Ферума (IV) для профилактики анемии у поросят. Актуальные проблемы лечения и профилактики болезней молодняка: материалы Международной научно-практической конференции, г. Витебск, 2–4 ноября 2020 г. Витебск: УО «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины, 2020. С. 26–28.

43. **Деркач И.,** 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, г. Гомель, 9–11 ноября 2020 г. Гомель: ИММС НАН, 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 : матеріали IV Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, м. Харків, 11–12 листопада 2021 р. Харків : Національний фармацевтичний університет, 2021. С. 294–296.

45. **Деркач І. М.,** Деркач С. С., Коструб В. В. Вміст Феруму у сироватці крові поросят за впливу клатрохелату Феруму(IV). Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали IX Міжнародної науково-практичної

інтернет-конференції, м. Харків, 5 листопада 2021 р. Харків : Національний фармацевтичний університет, 2021. С. 28–29.

46. **Деркач І. М.**, Деркач С. С., Коструб В. В. Местное действие клатрохелата Ферума(IV). Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства: материалы XXIV Международной научно-практической конференции, г. Горки, 19–20 мая 2021 г. Горки: БГСХА, 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: материалы XXIV Международной научно-практической конференции, г. Горки, 19–20 мая 2021 г. Горки : БГСХА, 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: тези доповідей Міжнародної наукової конференції, м. Київ, 11 листопада 2021 р. Київ : Національний університет біоресурсів і природокористування України, 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, м. Київ, 17 квітня 2021 р. Київ : Національний університет біоресурсів і природокористування України, 2021. С. 59–61.

50. **Деркач І. М.** Фармацевтичний ринок протианемічних препаратів. Проблеми та перспективи розвитку сучасної науки в країнах Європи та Азії : матеріали XLVI Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, м. Переяслав-Хмельницький, 31 січня 2022 р. Переяслав : Університет Григорія Сковороди в Переяславі, 2022. С. 64–65.

## ДОДАТОК 2

Погоджено

Проректор з наукової роботи  
та інноваційної діяльності

В.М. Кондратюк



Затверджую

Керівник організації, де впроваджені  
результати роботи

результати роботи



## А К Т

про впровадження/використання результатів  
докторської дисертаційної роботи  
у виробництво

Даним актом стверджується, що результати дисертаційної роботи на тему  
**«Науково-експериментальне обґрунтування фармакологічної активності  
Феруму(IV)»**, що представлена на здобуття наукового ступеня доктора  
ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.04 «Ветеринарна фармакологія та  
токсикологія», виконаної **Деркач Іриною Михайлівною**,  
впроваджено у **ФП «Аллазаров»**

1. Вид впроваджуваних результатів Використання препаратів на основі кла-  
(методика, рекомендації, пропозиції, модель, експериментальні дані  
тощо)  
хелату Феруму(IV): науково-практичні рекомендації; ТУ У 21.2-00493706-001  
:2021) на ветеринарний препарат «Клатроферан»
2. Новизна отриманих результатів Патент на винахід № 122654 Спосіб профі-  
(патенти, авторські свідоцтва тощо)  
лактики ферумдефіцитної анемії поросят; Патент на корисну  
модель № 144022 Спосіб профілактики ферумдефіцитної анемії поросят
3. Практичне впровадження/використання результатів Застосування клатро-  
(місце впровадження/застосування)  
хелату Феруму(IV) поросяттам-сисунам або поросним свиноматкам з  
метою профілактики ферумдефіцитної анемії у свинарському господарстві
4. Значущість отриманих результатів Застосування клатрохелату Феруму(IV)  
(економічний, соціальний, науково-технічний ефект)  
поросяттам-сисунам/поросним свиноматкам сприяє повноцінному забезпеченню  
Ферумом організму поросяти, унеможливує розвиток ферумдефіцитної  
анемії поросят, відповідно і витрати господарства на лікування тварин
5. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами Науково-дослідна


робота на тему «Наукове обґрунтування та створення лікарських засобів на основі Феруму(IV) для ветеринарної медицини» (№ д/р 0119U100817, 2019–2021 рр.).

**Від Національного  
університету біоресурсів і  
природокористування України**

**Від організації**

Начальник науково-дослідної  
частини

Керівник підрозділу, де  
безпосередньо впроваджені  
результати дисертаційної  
роботи

  
\_\_\_\_\_

(підпис)

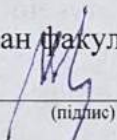
В. ОТЧЕНАШКО

(ПІБ)



(ПІБ)

Декан факультету

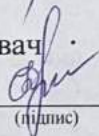
  
\_\_\_\_\_

(підпис)

М. ЦВІЛІХОВСЬКИЙ

(ПІБ)

Здобувач

  
\_\_\_\_\_

(підпис)

І. ДЕРКАЧ

(ПІБ)



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи

Андрій ГОЖИК

28/02/2023 р.

**А К Т**  
**про впровадження результатів**  
**докторської дисертаційної роботи**  
**у навчальний процес**

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Ми, що нижче підписалися:

Декан хімічного факультету Воловенко Юліан Михайлович,  
 заступник декана з навчальної роботи Усенко Наталія Ігорівна,  
 завідувач кафедри фізичної хімії Фрицький Ігор Олегович

даним актом засвідчуємо, що результати дисертаційної роботи на тему **«Науково-експериментальне обґрунтування фармакологічної активності Феруму(IV)»**, що представлена на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.04 «Ветеринарна фармакологія та токсикологія», виконаної **Деркач Іриною Михайлівною**, впроваджено у навчальну програму при викладанні дисципліни "Біофізична хімія" на кафедрі фізичної хімії хімічного факультету в підготовці фахівців за напрямом Хімія зі спеціальності 102 Хімія в Київському національному університеті імені Тараса Шевченка.

Декан хімічного факультету  
 д.х.н., професор

 Юліан ВОЛОВЕНКО

Заступник декана з навчальної роботи  
 к.х.н., доцент

 Наталія УСЕНКО

Завідувач кафедри фізичної хімії  
 д.х.н., професор

 Ігор ФРИЦЬКИЙ



## ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о.декана факультету ветеринарної медицини  
Державного біотехнологічного університету,

  
(підпис) Борзов С.Б.  
«Прізвище, ініціали»  
«10» березня 2023 р.  
М.П.



## А К Т

про впровадження/використання результатів  
докторської дисертаційної роботи  
у навчальний процес

Даним актом стверджується, що результати дисертаційної роботи на тему **«Науково-експериментальне обґрунтування фармакологічної активності Феруму(IV)»**, що представлена на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.04 «Ветеринарна фармакологія та токсикологія», виконаної **Деркач Іриною Михайлівною**,

*комплексне вирішення науково-практичної проблеми, якою передбачено дослідження фармакологічної активності клатрохелату Феруму у валентності IV, який 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.*

впроваджено у навчальну програму при викладанні дисциплін(и) **«Ветеринарна токсикологія», «Ветеринарна фармакологія»**

на кафедрі фармакології та паразитології  
назва дисципліни  
назва кафедри

у підготовці фахівців ОПР **«Бакалавр», «Магістр»** за напрямом 211 - **«Ветеринарна медицина»** із спеціальності 211 - **«Ветеринарна медицина»**  
назва спеціальності

у **Державному біотехнологічному університеті**  
назва ВНЗ

Завідувач кафедри фармакології  
та паразитології ФВМ ДБТУ,  
к.вет.н., доцент



О. В. Нікіфорова



Затверджую

Проректор наукової роботи та  
інноваційного розвиткуРоманчук Л. Д.  
(Прізвище, ініціали)

М. П.

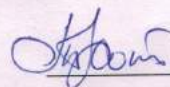
р.

## А К Т


про впровадження/використання результатів  
докторської дисертаційної роботи  
у навчальний процес

Даним актом стверджується, що результати дисертаційної роботи на тему **«Науково-експериментальне обґрунтування фармакологічної активності Феруму(IV)»**, що представлена на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.04 «Ветеринарна фармакологія та токсикологія», виконаної **Деркач Іриною Михайлівною**, впроваджено у навчальний процес під час читання лекцій та проведення лабораторних занять з дисциплін «Гігієна тварин» і «Превентивна ветеринарна медицина» при підготовці фахівців освітнього ступеня «Магістр» за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина» та 212 «Ветеринарна гігієна, санітарія і експертиза», а також використовуються у науково-дослідній роботі кафедри нормальної і патологічної морфології, гігієни та експертизи факультету ветеринарної медицини Поліського національного університету.

Директор НІІ тваринництва та  
ветеринарії, доктор ветеринарних наук,  
професор

 Т. Ф. Кот

Декан факультету ветеринарної медицини,  
кандидат ветеринарних наук, доцент

 А. С. Ревунець

Завідувач кафедри нормальної і  
патологічної морфології, гігієни та  
експертизи, кандидат ветеринарних наук,  
доцент

 І. М. Сокульський



Варченко О.М.

**АКТ**

**впровадження результатів наукових досліджень у навчальний процес**

**Білоцерківський національний аграрний університет**

**по темі № 110/12-пр-2019 “Наукове обґрунтування та створення лікарських засобів на основі феруму (IV) для ветеринарної медицини”.**

керівник теми, доктор ветеринарних наук, професор кафедри фармакології, паразитології і тропічної ветеринарії Національного університету біоресурсів і природокористування України В.Б. Духницький

Ми, що нижче підписалися:

– начальник відділу навчально-методичної та виховної роботи, доцент В.В. Зубченко

– декан факультету ветеринарної медицини, професор В.В. Сахнюк

– завідувач кафедри паразитології та фармакології, професор С.В. Рубленко

даним актом засвідчуємо використання результатів наукових досліджень по темі № 110/12-пр-2019 “Наукове обґрунтування та створення лікарських засобів на основі феруму (IV) для ветеринарної медицини”, керівник теми, доктор ветеринарних наук, професор кафедри фармакології, паразитології і тропічної ветеринарії Національного університету біоресурсів і природокористування України В.Б. Духницький у навчально-виховному процесі факультету ветеринарної медицини Білоцерківського національного аграрного університету при викладанні дисциплін при викладанні дисциплін “Фармакологія та фармакотерапія” і “Клінічна фармакологія”.

Начальник відділу навчально-методичної та виховної роботи, доцент

В.В. Зубченко

Декан факультету ветеринарної медицини, професор

В.В. Сахнюк

Завідувач кафедри паразитології та фармакології, професор

С.В. Рубленко

**Погоджено**  
Проректор з науково-педагогічної роботи



**Василь ШИНКАРУК**

« « \_\_\_\_\_ р.

**Затверджую**  
Проректор з наукової роботи  
та інноваційної діяльності



**Вадим КОНДРАТЮК**

« « \_\_\_\_\_ р.

**А К Т**  
впровадження результатів наукових досліджень  
у навчальний процес

**Національного університету біоресурсів і природокористування України**  
по темі № 110/12-пр-2019 «Наукове обґрунтування та створення лікарських засобів на  
основі феруму (IV) для ветеринарної медицини»  
керівник теми Володимир Богданович Духницький

Ми, що нижче підписалися:

Декан факультету ветеринарної медицини Микола Іванович Цвіліховський,  
директор НДІ здоров'я тварин Сергій Іванович Голопура,  
завідувач кафедри фармакології, паразитології і тропічної ветеринарії Вадим Дмитрович Іщенко,  
завідувачка кафедри терапії і клінічної діагностики Наталія Геннадіївна Грушанська

даним актом засвідчуємо використання результатів наукових досліджень у навчально-виховному процесі при викладанні дисциплін «Ветеринарна фармакологія», «Ветеринарна токсикологія», «Внутрішні хвороби тварин».

Декан факультету

**Микола ЦВІЛХОВСЬКИЙ**

Директор НДІ здоров'я тварин

**Сергій ГОЛОПУРА**

Завідувач кафедри фармакології, паразитології  
і тропічної ветеринарії

**Вадим ІЩЕНКО**

Завідувач кафедри терапії і клінічної діагностики

**Наталія ГРУШАНСЬКА**

## ДОДАТОК 3

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи та  
інноваційної діяльності  
Національного університету  
біоресурсів і природокористування  
України



В.М. Кондратюк

20 24

## ВИСНОВОК КОМІСІЇ З БІОЕТИКИ

НДІ здоров'я тварин факультету ветеринарної медицини  
Національного університету біоресурсів і природокористування України

Комісія з біоетики Національного університету біоресурсів і природокористування України в складі: голови комісії, доктора ветеринарних наук, професора **Шевченко Л.В.**, кандидата ветеринарних наук, доцента **Ищенка В.Д.**, доктора ветеринарних наук, професора **Малюка М.О.**, доктора ветеринарних наук, доцента **Голопури С.І.**, доктора ветеринарних наук, доцента **Кладницької Л.В.**, кандидата ветеринарних наук, доцента **Жука Ю.В.** та секретаря, кандидата ветеринарних наук **Усенко С.І.** розглянула матеріали досліджень здобувача кафедри фармакології, паразитології і тропічної ветеринарії Національного університету біоресурсів і природокористування України **Деркач Ірини Михайлівни** за темою: «**Науково-експериментальне обґрунтування фармакологічної активності Феруму (IV)**» і встановила наступне:

1. Матеріали експериментальних досліджень за темою дисертації одержані протягом 2018–2022 років з використанням білих лабораторних мишей – 105 голів, білих лабораторних щурів 87 голів, перепелів – 145 голів, кролів – 20 голів, мурчаків – 10 голів, поросят – 90 голів, свиноматок – 20 голів.
2. Умови утримання та раціон лабораторних та продуктивних тварин відповідали вимогам рекомендацій з утримання тварин кожного виду: для лабораторних тварин – Положення про утримання і використання тварин в наукових дослідженнях і навчальному процесі (наказ ректора НУБіП України № 544 від 14.05.2018 р); для перепелів – ВНТП-АПК-04.05; для кролів – ВНТП-АПК-05.07; для свиней – ВНТП-АПК-02.05.
3. Згідно вимог доклінічних досліджень нових лікарських засобів були проведені гострі та хронічні експерименти клатрохелату Феруму (IV) на білих лабораторних щурах, білих лабораторних мишах та перепелах,

мікроскопічні дослідження – на білих лабораторних мишах та перепелах, дослідження кумулятивних властивостей – на білих лабораторних щурах, дослідження подразнювальної дії – на кролях, дослідження алергенної дії – на мурчаках.

4. Клінічні дослідження клатрохелату Феруму (IV) були проведені на поросятах-сисунах та свиноматках.

5. Прижиттєво у поросят відбирали кров з дотриманням правил асептики та антисептики.

6. Тваринам евтаназію проводили.

7. Евтаназію проводили 24 білим лабораторним мишам, 24 білим лабораторним щурам, 39 перепелам з використанням ефірного наркозу.

8. Всі проведені експерименти виконані з дотриманням вимог щодо проведення дослідів на тваринах та принципів біоетики щодо захисту рослинного, тваринного світу та довкілля.

9. Всі досліді проводились з дотриманням вимог Конвенції Ради Європи щодо захисту тварин (у тому числі позбавлення страждань, спраги, голоду, дискомфорту, болю та страху).

**Заключення:** експериментальні дослідження здобувача кафедри фармакології, паразитології і троїчної ветеринарії Національного університету біоресурсів і природокористування України **Деркач Ірини Михайлівни** відповідають вимогам норм та принципів біоетики. Дослідницею дотримані основні положення Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для наукових експериментів або в інших наукових цілях від 1986 р., а також Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 р. № 3447-IV в редакції від 04.08.2017 р.

#### Голова комісії,

доктор ветеринарних наук, професор,  
професор кафедри ветеринарної гігієни  
ім. професора А.К. Скороходька



Л.В. Шевченко

#### Секретар комісії

кандидат ветеринарних наук, асистент  
кафедри анатомії, гістології і патоморфології  
тварин ім. акад. В.Г. Касьяненка



С. І. Усенко

