

## ВЛИЯНИЕ КЛАТРОХЕЛАТА ФЕРУМА(IV) НА СОДЕРЖАНИЕ ГЕМОГЛОБИНА И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

И. М. ДЕРКАЧ

Национальный университет биоресурсов и природопользования Украины,  
г. Киев, Украина

(Поступила в редакцию 04.04.2020)

Современный арсенал средств фармакологической коррекции ферумдефицита представлен ферумдекстрановыми комплексами, в состав которых входит в основном Феррум (III). За последние годы увеличилось количество исследований Феррума в форме высоких валентностей – IV, V, VI, однако механизм их действия на живой организм до сих пор изучен недостаточно. В статье представлены результаты исследований хронической токсичности Феррума в уникальной нетрадиционной валентности – IV. В условиях длительного применения клатрохелата Феррума(IV) установлена тенденция изменений содержания гемоглобина и морфологических показателей крови лабораторных животных, таких как эритроциты, гематокрит и лейкоциты. Ежедневная выпойка белым мышам и белым крысам опытных групп раствора клатрохелата Феррума (IV) в дозах 1/10 и 1/5 DL<sub>50</sub> способствовала снижению показателя гемоглобина относительно контроля, что свидетельствует об угнетении его синтеза под влиянием исследуемого вещества. Изменения морфологического состава крови белых крыс характеризовались выраженной лейкопенией в крови, в отличие от изменений морфологического состава крови белых мышей, которые свидетельствовали об стимуляции лейкоцитопоэза. Итак, впервые выполнены комплексные исследования влияния раствора клатрохелата Феррума(IV) в дозах в дозах 1/10 и 1/5 DL<sub>50</sub> при длительном применении на организм белых мышей и белых крыс, которые позволили выявить основные закономерности нарушений обмена веществ и физиологических функций лабораторных животных данных видов. Перспективами дальнейших исследований является оценка микроскопической структуры внутренних органов белых мышей и белых крыс при изучении хронической токсичности клатрохелата Феррума(IV).

**Ключевые слова:** феррум, клатрохелат, хроническая токсичность, мыши, крысы.

The modern arsenal of pharmacological correction of iron deficiency is represented by iron dextran complexes, which mainly include Iron (III). In recent years, the number of Iron studies in the form of high valencies — IV, V, VI — has increased, but the mechanism of their action on a living organism has not yet been adequately studied. The article presents the results of studies of the chronic toxicity of Ferrum in a unique non-traditional valency - IV. In conditions of prolonged use of clathrochelate of Ferrum (IV), a tendency has been established for changes in the content of hemoglobin and morphological blood parameters of laboratory animals, such as red blood cells, hematocrits and leukocytes. The daily watering of white mice and white rats of the experimental groups with Ferrum (IV) clathrochelate solution in doses of 1/10 and 1/5 LD<sub>50</sub> contributed to a decrease in hemoglobin relative to the control, which indicates the inhibition of its synthesis under the influence of the analyte. Changes in the morphological composition of the blood of white rats were characterized by severe leukopenia in the blood, in contrast to changes in the morphological composition of the blood of white mice, which indicated the stimulation of leukocytopoiesis. So, for the first time, comprehensive studies of the effect of Ferrum (IV) clathrochelate solution in doses of 1/10 and 1/5 LD<sub>50</sub> at prolonged use on the body of white mice and white rats were performed, which made it possible to identify the main patterns of metabolic disorders and physiological functions of laboratory animals of these species. Prospects for further research are the evaluation of microscopic structure of the internal organs of white mice and white rats in the study of chronic toxicity of Ferrum (IV) clathrochelate.

**Key words:** iron, clathrochelate, chronic toxicity, mice, rats.

### Введение

Особое внимание среди тяжелых металлов уделяется Феруму – микроэлементу, обязательному для живого организма. Ценность этого биогенного элемента заключается в том, что он является обязательным компонентом небелковой части гемоглобина и входит в состав эритроцитов, способствует транспортировке Оксигена и углекислого газа в кровяном русле.

Нарушение условий содержания и кормления животных, перемещения, вакцинации, диагностические исследования и другие зооветеринарные меры значительной степени снижают резистентность организма, вызывают возникновение патологических состояний и тому подобное. Негативные стороны ведения хозяйства можно минимизировать фармакокоррекцией обменных процессов в организме.

Особенно важно снизить риск развития дефицита Феррум как основной причины анемий у животных, в частности у новорожденных поросят. Суточная потребность в железе одного поросенка до месячного возраста по сравнению с молодняком животных других видов очень большая и составляет в среднем 8–10 мг, что объясняется быстрым приростом массы тела. Запасы Феррума в организме новорожденного поросенка составляют примерно 50 мг, с молоком матери в сутки он получает около 1 мг. Таким образом, уже со второй недели от рождения наблюдается дефицит Феррума, что приводит к развитию гипохромной железодефицитной анемии.

Одним из перспективных путей профилактики анемий является применение противоанемическое лекарственных средств. Последние должны быть высокоэффективными, экологически безопасными,

экономически доступными и удобными в практическом применении. Эта проблема носит глобальный характер в практике ветеринарной медицины.

Имеющийся арсенал средств фармакологической коррекции ферумдефицита представлен ферум-дестрановыми комплексами, в состав которых входит в основном Ферум (III) [1]. Они применяют поросятам в возрасте 2–3 суток, в основном в форме инъекций.

Анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует, что за последние годы увеличилось количество исследований железа в форме высоких валентностей [2–4; 1–8]. Однако механизм их действия на живой организм до сих пор изучено недостаточно.

Доклинические исследования являются обязательными перед проведения клинических исследований. Исследование хронической токсичности лекарственных средств необходимы для установления возможных побочных и отдаленных последствий их действия, предельно допустимых уровней, а также их влияния на окружающую среду [5]. Нами ранее уже сообщалось об изучении острой токсичности клатрохелата Ферума(IV) для организма белых мышей [6] и исследования его кумулятивных свойств в организме белых крыс [7].

Заметим, что исследование хронической токсичности соединений Ферума(IV) в Украине и в мире проводятся впервые, поэтому имеют важное теоретическое значение для науки и практическую значимость для ветеринарной медицины в целом в плане сохранения поголовья свиней и, соответственно, получения от них продукции высокой биологической ценности и санитарного качества.

Таким образом, учитывая вышеизложенное, **целью работы** было – установить в сравнительном аспекте влияние клатрохелата Ферума(IV) на содержание гемоглобина и морфологические показатели крови белых мышей и крыс при многократном введении исследуемого вещества лабораторным животным.

#### Основная часть

Эксперименты часть проводились на белых мышах и белых крысах, которых удерживали в условиях вивария с учетом всех необходимых требований [8]. Животные каждого вида были разделены на три группы (по 15 животных в каждой): лабораторных животных I группы (контрольной) выпаивали водой, лабораторных животных II и III групп выпаивали раствором клатрохелата Ферума (IV) из расчета 1/10 и 1/5 DL<sub>50</sub> исследуемого соединения в течение 30 суток.

Кровь, как внутренняя среда организма, несет в себе стигматы жизнедеятельности различных органов и систем, изучение которых имеет несомненное клиническое значение, необходимо для диагноза, прогноза течения и контроля за терапией практически всех внутренних изменений. Наиболее доступным является изучение морфологического состава крови, результаты его входят в алгоритм диагностики большинства патологических процессов.

При определении содержания гемоглобина в крови белых мышей и белых крыс получили данные, приведенные в табл. 1.

Таблица 1. Содержание гемоглобина в крови белых мышей и белых крыс при длительном применении раствора клатрохелата Ферума(IV) (M ± m, n = 5)

Группа животных	Время проведения опыта на мышах		
	10 сутки	20 сутки	30 сутки
I Контрольная	105,9±1,45	103,9±0,61	104,5±0,47
II Опытная	99,3±1,26**	102,1±0,75	103,1±0,84
III Опытная	96,9±0,70**	100,7±0,38**	102,2±0,75*
Группа животных	Время проведения опыта на крысах		
	10 сутки	20 сутки	30 сутки
I Контрольная	123,8±1,62	128,6±2,27	131,8±1,13
II Опытная	118,4±0,81*	117,64±0,86**	127,8±0,74*
III Опытная	82,7±1,81***	68,28±1,2***	97,6±1,82***

Примечание. Степень достоверности – \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001.

Содержание гемоглобина в крови мышей II и III опытных групп было достоверно меньше показателя животных контрольной группы на 10 сутки на 6 и 8 % соответственно; на 20 сутки – на 2 и 3 % соответственно; на 30 сутки – почти не отличался у мышей опытных групп от такового показателя у мышей контрольной группы.

Содержание гемоглобина в крови крыс II и III опытных группы было достоверно меньше показателя животных контрольной группы на 10 сутки на 5 и 33 % соответственно; на 20 сутки – на 9 и 47 %; на 30 сутки – на 3 и 26 % соответственно.

При исследовании морфологических показателей крови белых мышей получили данные, приведенные в табл. 2.

Таблица 2. Морфологические показатели крови белых мышей при длительном применении раствора клатрохелата Ферума (IV) ( $M \pm m$ ,  $n = 5$ )

Показатель	Группа животных	Время проведения опыта		
		10 сутки	20 сутки	30 сутки
Эритроциты, Т/л	I Контрольная	6,9±0,11	7,4±0,12	7,7±0,05
	II Опытная	7,5±0,13**	7,3±0,11	7,6±0,06
	III Опытная	7,9±0,16**	7,6±0,12	7,8±0,15*
Гематокрит, %	I Контрольная	35,6±0,96	33,7±0,87	36,4±0,53
	II Опытная	36,0±1,41	33,6±1,03	34,9±0,37*
	III Опытная	39,0±0,71*	37,42±0,74*	38,3±0,49*
Лейкоциты, Г/л	I Контрольная	5,6±0,28	6,2±0,34	6,1±0,34
	II Опытная	9,1±0,24***	7,6±0,31*	7,4±0,29*
	III Опытная	11,8±1,01**	9,3±0,24***	7,6±0,36*

Примечание. Степень достоверности – \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Количество эритроцитов в крови мышей II и III опытных групп на 10 сутки была достоверно выше соответственно на 9 и 14 % ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контролем. Показатели контрольной и опытной групп на 20 и 30 сутки наблюдения были в пределах физиологических значений.

Показатель гематокрита у животных II опытной группы в течение 30 суток был в пределах физиологических значений, а у животных III исследовательской группы превышал на 10 сутки – на 10 %, на 20 сутки – на 11 %, на 30 сутки – на 5 % ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контролем.

Под влиянием раствора клатрохелата Ферума (IV) количество лейкоцитов в крови мышей опытных групп была достоверно выше, чем в контроле на протяжении всего периода исследований, что является свидетельством стимуляции лейкоцитоза. Так, на 10 сутки их количество в крови животных II и III опытных групп была выше показателя в контроле соответственно в 1,6 ( $p < 0,001$ ) и 2,1 ( $p < 0,01$ ) раза. На 20 сутки их количество в крови животных II опытной группы была выше в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ), в крови III опытной группы – в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателем у мышей контрольной группы ( $p < 0,001$ ). На 30 сутки количество лейкоцитов в крови мышей II и III опытных групп незначительно достоверно отличалась от показателя в контроле.

При исследовании морфологических показателей крови белых крыс получили данные, приведенные в табл. 3.

Таблица 3. Морфологические показатели крови белых крыс при длительном применении раствора клатрохелата Ферума(IV) ( $M \pm m$ ,  $n = 5$ )

Показатель	Группа животных	Время проведения опыта		
		10 сутки	20 сутки	30 сутки
Эритроциты, Т/л	I Контрольная	5,7±0,05	6,0 ± 0,19	6,4±0,21
	II Опытная	5,2±0,12**	5,1±0,24*	6,9±0,32
	III Опытная	6,8±0,06***	6,2±0,23	7,1±0,25
Гематокрит, %	I Контрольная	35,1±1,39	37,9±1,88	40,5±1,88
	II Опытная	33,3±0,57	35,4±0,31*	38,4±0,94
	III Опытная	40,5±0,57*	40,7±0,78	42,7±1,09
Лейкоциты, Г/л	I Контрольная	16,5±0,29	18,2 ± 0,66	18,0±0,66
	II Опытная	17,6±0,56	11,5±0,59***	17,0±0,66
	III Опытная	14,5±0,68*	8,4±0,43***	14,9±0,36**

Примечание. Степень достоверности – \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Количество эритроцитов в крови крыс контрольной и опытной групп на 10 и 20 суток наблюдения было в пределах физиологических значений. На 30 сутки наблюдали незначительную тенденцию к увеличению количества эритроцитов в крови крыс опытных групп.

Показатель гематокрита у животных контрольной и опытных групп в течение 30 суток был в пределах физиологических значений.

Под влиянием раствора клатрохелата железа (IV) количество лейкоцитов в крови крыс опытных групп было меньше, чем в контроле на протяжении всего периода исследований, что является свидетельством подавления лейкоцитоза. Так, на 10 сутки их количество в крови животных III исследовательской группы было меньше показателя в контроле на 12 % ( $p < 0,05$ ). На 20 сутки их количество в крови животных II исследовательской группы составляло 63 %, в крови III исследовательской группы – 46 % относительно показателя у крыс контрольной группы ( $p < 0,001$ ). На 30 сутки количество лейкоцитов в крови крыс II исследовательской группы не отличалась от показателя в контроле, тогда как у животных III исследовательской группы было меньше на 17 % ( $p < 0,01$ ).

## Заклучение

Впервые проведены исследования влияния на организм белых мышей и крыс раствора клатрохелата Ферума(IV) в дозах 1/10 и 1/5 DL<sub>50</sub> при длительном применении, которые позволили установить тенденцию изменений на содержание гемоглобина и морфологические показатели крови лабораторных животных.

Содержание гемоглобина в крови крыс опытных групп было меньше показателя контроля на протяжении всего опыта на 3–47 % ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об угнетении его синтеза под влиянием клатрохелату Ферума(IV) в указанных дозах, в отличие от такого показателя в крови мышей. Содержание гемоглобина в крови мышей опытных групп на 10–20 сутки было меньше показателя контроля на 2–8 % ( $p < 0,05$ ), а на 30 сутки не отличался от показателя у мышей контрольной группы.

На 30 сутки содержание эритроцитов в крови мышей II и III опытных групп не отличался от показателя у мышей контрольной группы, тогда как незначительную тенденцию к увеличению количества эритроцитов наблюдали в крови крыс опытных групп относительно контроля.

Показатель гематокрита у крыс контрольной и опытных групп в течение 30 суток был в пределах физиологических значений, а показатель гематокрита только у животных III исследовательской группы превышал на 10 суток – на 10 %, на 20 суток – на 11 %, на 30 суток – на 5 % ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контролем.

Изменения морфологического состава крови крыс характеризовались выраженной лейкопенией в крови, а изменения морфологического состава крови мышей свидетельствовали о стимуляции лейкоцитопоеза.

Перспективы дальнейших исследований. Оценка микроскопической структуры внутренних органов мышей и крыс при изучении хронической токсичности клатрохелата Ферума(IV).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Derkach, I. (2017). Suchasni tendencii na vitchyznjanomu rynku ferumvmisnyh preparativ dlja tvaryn. Naukovyj visnyk Lvivskogo nacionalnogo universytetu veterynarnoi medycyny ta biotehnologij imeni S. Z. Gzhyckogo, 19 (78), 23–25. doi.org/10.15421/nvlvet7805[in Ukrainian].
2. Groves, J. T. (2006). High-valent iron in chemical and biological oxidations. Journal of Inorganic Biochemistry, 100(4), 434–447. doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2006.01.012
3. England, J., Bigelow, O., Katherine, M., Heuvelen, V., Farquhar, E., Martinho, M., Meier, K., Frisch, J., Münck E., & Que L. (2014). An ultra-stable oxoiron (IV) complex and its blue conjugate base. Chemical Science, 5, 1204–1215. doi:10.1039/C3SC52755G
4. Tomyň S., Shylin S.I., Bykov D., Ksenofontov V., Gumienna-Kontecka E., Bon V., Fritsky I.O. (2017) Indefinitely stable iron (IV) cage complexes formed in water by air oxidation. Nature Communications. 8, 1–8.
5. Kotsiumbas I. Ya. (2006) Doklinichni doslidzhennja veterynarnyh likars'kyh zasobiv. L'viv. Triada pljus (in Ukrainian), 63–263.
6. Dukhnitsky, V. B., Derkach, I. M., Plutenko, M. O., Fritsky, I. O., & Derkach, S. S. (2018). Vyznachennja parametriv gostroi toksychnosti ferumu (IV) na bilyh myshah. Ukrainian Journal of Ecology, 8 (2), 308–312. doi.org/10.15421/2018\_343 [in Ukrainian].
7. Dukhnitsky, V. B., Derkach, I. M., Plutenko, M. O., Fritsky, I. O., & Derkach, S. S. (2019). Cumulative properties of Iron (IV) clathrochelate in rats. Visnyk PDAA, 2, 238–246.
8. Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Lows, 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, 145–146.