

УДК 619:615.273:615.9

ПОЛУЧЕНИЕ ФЕРРОМАГНИТНОГО ПРЕПАРАТА И ЕГО ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ЖИВОТНЫХ

Трошин А.Н., – к. в. н., доцент

Нечаева А.В., – аспирант

Кубанский государственный аграрный университет

В статье рассмотрен опыт и определены перспективы использования феррофлюидов при железодефицитной анемии у животных. Получено и апробировано железосодержащее лекарственное средство ферромагнит-35 предназначенное для профилактики алиментарной анемии у поросят сосунов.

Experience and possibility of use ferrofluids at iron deficiency anemia in animals is considered at this article. New iron preparation ferromagnet - 35 synthesized and tested at newborn pigs.

Ключевые слова: ФЕРРОМАГНИТНЫЙ ПРЕПАРАТ, ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ, ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Лекарственные средства, содержащие в своем составе железо, давно и широко применяются в медицине и ветеринарии в качестве средств обладающих антианемическим действием.

Ферропрепараты, имеющие в своем составе двухвалентное железо используют в основном в виде оральных лекарственных форм. Трехвалентные органические формы вводят преимущественно в виде инъекций. Реже находят применение средства, содержащие железо в виде металлического порошка, в том числе в нанодисперсной форме.

Кроме двух и трехвалентных форм, железо может образовывать соединения с промежуточной валентностью, обладающие магнитными свойствами. В природе они встречаются в виде минерала магнетита.

Номенклатура феррофлюидов включает парамагнитные, ферромагнитные и суперпарамагнитные материалы, имеющие различную магнитную восприимчивость, а также способность оставаться намагниченными в отсутствии магнитного поля.

В медицине применяют такие препараты преимущественно для диагностических магниторезонансных исследований (magnetic resonance imaging, MRI). Инъекции ферумоксида и оральная суспензия ферумоксила включены в фармакопею США (ferumoxides injection и ferumoxsil oral suspension, USP 26, 2003).

В Европе для аналогичных целей используют препараты FeO-BPA и WIN 22181.

Ферромагнитные препараты представляют собой микрочастицы магнетита, стабилизированные (покрытые) полисахаридами, протеинами или другими веществами. Соотношение трехвалентного и двухвалентного железа в них как правило 2 : 1.

Изготавливают ферромагнитные препараты в водной среде путем взаимодействия трех и двухвалентных хлоридов железа с носителем, и последующей нейтрализации полученного комплекса раствором аммиака [1]. Полученные таким методом препараты водных биоразрушимых оксидов железа в организме утилизируются после их распада до элементарного состояния в гемопоэзе или в депо [2].

Окон Е. с соавторами (1994, 2000) в эксперименте показали, что внутривенное введение препарата MD 3 (magnetite-dextran nanoparticles) в дозе 3 мг железа/кг массы увеличивало количество ферритина и уровень сывороточного железа во всех тканях подопытных животных [3, 4].

Данные острой, хронической и специфической токсичности ферромагнитных препаратов свидетельствуют о возможности использования АМІ-25 в качестве контрастного средства для магниторезонансного исследования. Внутривенное введение препарата АМІ-25 (superparamagnetic iron oxide preparation) в дозе 30 mg Fe/kg, корректирует железodefицитное состояние аналогично коммерческим внутривенным ферропрепаратам в течение 7 дней [5]. Препарат ферумокситол хорошо переносился пациентами, не выводился на

гемодиализе. При его применении увеличивались коэффициент насыщения трансферрина железом, показатели сывороточного железа и ферритина [6].

По данным С. Nolte-Ernsting с соавторами (1998), полученным в опытах на поросятах, препараты FeO-BPA и WIN 22181 обладают различным временем полураспада после их внутривенного введения, что весьма существенно как для диагностики, так и при изучении перспектив использования подобного рода средств для профилактики и лечения железодефицитной анемии [7].

Приведенные исследования свидетельствуют о возможности и перспективах использования феррофлюидов для лечения и профилактики железодефицитной анемии в виде препаратов для внутривенного способа применения. В то же время для указанных целей необходимы препараты, содержащие большие количества железа, что необходимо для активизации гемопоэза и насыщения депо железа в организме.

Специфика ферротерапии животных, особенно молодняка, с использованием инъекционных препаратов предусматривает однократное введение курсовой дозы железа. Например, поросятам в условиях неволи заболевающим в течение первой недели жизни алиментарной, гипохромной, микроцитарной анемией вводят до 100 мг железа/кг массы (внутримышечно, реже подкожно). Такой подход обеспечивает уменьшение технологического стресса, но вызывает явления гиперферриемии, сопровождающиеся угнетением иммунитета и повышением чувствительности животных к инфекциям [8].

Существующие недостатки в профилактике анемии у животных диктуют необходимость синтеза новых инъекционных форм железосодержащих препаратов, обладающих пролонгированным эффектом. Для расширения арсенала антианемических средств нами предложено использование ферромагнитных препаратов в животноводстве.

Материалы и методика исследования

Новые препараты железа, обладающие ферромагнитными свойствами были получены на основе феррофлюидов, содержащих 2 – 3% железа. В качестве источника железа использовали его двух и трехвалентный хлориды в соотношении 0,1 – 1 к 1 – 4. Реакцию нейтрализации проводили раствором аммиака в присутствии модифицированного декстрина. В качестве препятствующего агрегации стабилизатора использовали желатин.

Для стерилизации препарат автоклавировали 30 минут при 120 °С.

В опыте использовали препарат, получивший условное наименование ферромагнит-35, содержащий 35 мг железа в одном мл препарата.

Изучение профилактической эффективности полученного железосодержащего препарата проводили на 36 поросятах отобранных в трехдневном возрасте от четырех свиноматок. Наблюдение за животными вели до 21 дневного возраста. Животных разделили на три группы, сформированные по принципу аналогов. В первой опытной группе поросьятам вводили дозу исследуемого препарата, соответствующую 35 мг железа. Животным второй группы вводили аналогичное количество препарата суиферровит (5 мл). Инъекции повторяли через 14 дней в дозе 70 мг железа на голову. Препараты вводили подкожно, в области бедра. Третья группа животных была контрольной и профилактическому введению ферропрепаратов не подвергалась.

Профилактическую эффективность препаратов изучали путем определения динамики изменения концентрации железа в биологическом материале, а также с учетом тех физиологических эффектов (показателей гемоглобина и транспортного фонда железа), которые реализуются в организме в процессе накопления вводимого с препаратами элемента.

У животных опытных и контрольной групп в крови определяли количество эритроцитов и лейкоцитов путем подсчета их в камере Горяева, содержание гемоглобина - фотоколориметрически. Железо в сыворотке крови определяли методом атомноабсорбционной фотометрии. Вели ежедневное клиническое наблюдение, учет заболеваемости и сохранности, поросят взвешивали до и после окончания опыта.

Результаты исследования

Количество гемоглобина на протяжении опыта у животных опытных групп было существенно выше чем в группе, не получавшей профилактического введения ферропрепаратов. В группе суиферровита при сходных с другими группами стартовых данных (на третий день жизни) на протяжении опыта количество гемоглобина в крови оставалось в пределах физиологических границ и имело динамику к увеличению к 21 дню жизни животных. Количество эритроцитов и содержание железа в сыворотке крови изменялись аналогично динамике гемоглобина. В группе ферромагнита наблюдались подобные изменения, что существенно отличалось от показателей группы отрицательного контроля (таблица 1).

Таблица 1 - Динамика содержания гемоглобина, эритроцитов и сывороточного железа в крови поросят (n = 36)

Возраст, сут.	Ферромагнит, 35 мгFe/3-й день и 70 мгFe/12-й день	Суиферровит, 35 мгFe/3-й день и 70 мгFe/12-й день	Контроль, без введения ферропрепаратов
Гемоглобин, г/л			
3	86,1±3,8	84,5±4,7	85,6±2,9
10	99,2±3,4	102,6±2,5	74,3±4,2
21	108,7±0,3	106,4±2,3	51,9±6,2
Эритроциты, млн/мм ³			
3	4,56±0,18	4,62±0,29	4,36±0,11
10	5,29±0,22	5,18±0,27	3,77±0,23
21	5,61±0,21	5,30±0,16	4,59±0,12
Железо, мкмоль/л			
3	16,2±2,5	16,8±3,7	16,9±3,5
10	22,5±5,2	29,6±4,5	9,7±3,4
21	25,8±3,3	26,3±5,4	7,6±2,8

Дополнительное парентеральное введение железа в виде комплексных препаратов суиферровита и ферромагнита позволило избежать явлений гипохромной микроцитарной анемии, зарегистрированной у животных контрольной группы.

Клинические исследования выявили наличие анемического и сидеропенического синдромов у животных контрольной группы.

По окончании эксперимента содержание железа в тканях поросят подопытных групп различалось незначительно. В печени и селезенке животных контрольной группы, не получавших ферротерапии, содержание железа было в два – четыре раза меньше (таблица 2).

Таблица 2 - Содержание железа в печени и селезенке поросят в 21 дневном возрасте (n = 9)

Группы	Печень, мг железа в кг ткани*.	Селезенка, мг железа в кг ткани*.
Ферромагнит	485	797
Суиферровит	516	854
Контроль, без введения ферропрепаратов	102	430

* в пересчете на сухую ткань.

Полученные результаты согласуются с материалами опытов Weissleder R. с соавторами (1989) на крысах и собаках по изучению биосовместимости суперпарамагнитного оксида железа. После внутривенного введения в дозе 1 мг железа/кг массы препарат АМІ-25 накапливался преимущественно в печени и селезенке. Количество железа в этих органах достигало пика в течение двух часов, затем уменьшалось вдвое в течение 48 часов и обнаруживалось в организме до 25 дней.

В нашем эксперименте во всех трех группах отмечена гибель животных. В группах суиферровита и ферромагнита по одному, а в группе негативного контроля - двух животных.

Наибольшая заболеваемость (незаразной этиологии) была зарегистрирована в контрольной группе, в которой у половины животных были отмечены диареи в возрасте от 12 до 18 дней (таблица 3).

Начальная масса поросят во всех трех группах была приблизительно одинакова ($1,15 \pm 0,12$ кг). К окончанию эксперимента (35 дню) существенных различий в массе тела опытных групп поросят не было, она

составила $5,8 \pm 0,5$ кг, существенно меньше были поросята контрольной группы (негативный контроль), профилактического введения ферропрепаратов не получавших. Масса животных этой группы составила около $4,6 \pm 1,3$ кг.

Таблица 3 - Влияние профилактического применения ферропрепаратов на заболеваемость, сохранность и рост поросят до 21 дня жизни

Группы	Количество животных, голов (до/в 21 дневном возрасте)	Заболеваемость, %	Сохранность, %	Средне-суточный прирост массы, г
Ферромагнит	$\frac{12}{11}$	16,7	92	$184,3 \pm 18,5$
Суиферровит	$\frac{12}{10}$	20,8	83	$173,2 \pm 8,1$
Контроль, без введения ферропрепаратов	$\frac{12}{9}$	48,8	75	$149,5 \pm 23,8$

В отличие от применяемых в медицинской практике препаратов АМІ-25 и МД 3 полученный нами препарат ферромагнит-35 может применяться способом подкожного введения, что наиболее приемлемо для животных в условиях товарного производства. В опыте по оценке сравнительной эффективности профилактического применения предложенного железосодержащего лекарственного средства и суиферровита получены данные, свидетельствующие о целесообразности применения препарата ферромагнит-35 для профилактики анемии у поросят сосунов.

Вывод

Получение ферромагнитных препаратов (комплексов двух и трехвалентного железа со вспомогательными веществами) и их парентеральное применение позволяют расширить арсенал

антианемических средств и усовершенствовать лечебные и профилактические мероприятия при недостатке железа у животных.

Литература

1. Hydrated biodegradable superparamagnetic metal oxides. US Pat 5219554, 1992.
2. Briley Saebo, K. Degradation, Metabolism and Relaxation Properties of Iron Oxide Particles for Magnetic Resonance Imaging // Acta Universitatis Upsaliensis. Comprehensive summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine Uppsala. 2004 1362. 92 pp.
3. Biodegradation of magnetite dextran nanoparticles in the rat. A histologic and biophysical study. Okon E., Pouliquen D., Okon P., Kovaleva Z.V., Stepanova T.P., Lavit S.G., Kudryavtsev B.N., Jallet P. // Lab Invest. 1994 Dec; 71(6):895-903.
4. Toxicity of magnetite-dextran particles: morphological study. Okon E.E., Pulikan D., Pereverzev A.E., Kudriavtsev B.N., Zhale P. // Tsitologiya. 2000; 42(4):358-66.
5. Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity. Weissleder R, Stark D.D., Engelstad B.L., Bacon B.R., Compton C.C., White D.L., Jacobs P., Lewis J. // AJR Am J Roentgenol. 1989 Jan; 152(1):167-73.
6. Landry R., Jacobs P.M., Davis R., Shenouda M., Bolton W.K. Pharmacokinetic study of ferumoxytol: a new iron replacement therapy in normal subjects and hemodialysis patients. // Am J Nephrol. 2005 Jul-Aug; 25(4):400-10.
7. C. Nolte-Ernsting, G. Adam, A. Bucker, S. Berges, A. Bjoernerud, R.W. Gunther. Abdominal MR angiography performed using blood pool contrast agents: comparison of a new superparamagnetic iron oxide nanoparticle and a linear gadolinium polymer. // Am Journ of Roentgenol. 1998 Vol 171, 107-113.
8. Трошин А.Н., Нечаева А.В., Трошин А.Н. Инфекции на фоне ферротерапии железодефицита и возможные пути их предотвращения. Материалы международной конференции «Фундаментальные и прикладные исследования высшей школы». Сингапур // Современные наукоемкие технологии. 2007. №3. с. 37 – 38.

