



original article | UDC 546.72 | doi: 10.31210/visnyk2019.02.32

CUMULATIVE PROPERTIES OF FERRUM(IV) CLATHROCHELATE IN RATS

V. B. Dukhnitsky,

ORCID ID: [0000-0002-9670-124](https://orcid.org/0000-0002-9670-124), E-mail: dukhnitskyi_vb@nubip.edu.ua,

I. M. Derkach,

ORCID ID: [0000-0002-0149-7923](https://orcid.org/0000-0002-0149-7923), E-mail: Irina1215@ukr.net,

S. S. Derkach,

ORCID ID: [0000-0002-6174-1377](https://orcid.org/0000-0002-6174-1377), E-mail: Derkach2709@ukr.net,

National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, 15, Heroiv Oborony Str., Kyiv, 03041, Ukraine

I. O. Fritsky,

ORCID ID: [0000-0002-1092-8035](https://orcid.org/0000-0002-1092-8035), E-mail: ifritsky@univ.kiev.ua,

M. O. Plutenko,

ORCID ID: [0000-0002-9369-0711](https://orcid.org/0000-0002-9369-0711), E-mail: ifritsky@univ.kiev.ua,

Taras Shevchenko National University of Kyiv, 64, Volodymyrska Str., Kyiv, 01601, Ukraine

In the system of toxicometric indices it is extremely important to establish the degree of danger of preparations' chronic effects (cumulative properties) at low intensity of exposure. Such investigations of heavy metal compounds are particularly necessary because, as it is known, they have a pronounced cumulative capacity. The purpose of the research was to study the cumulative properties of high valency ferrum – IV in the form of clathrochelate. Experimental and control groups of white rats were formed for the research, each consisting of 6 animals. Aqueous solution of ferrum (IV) clathrochelate in the amount of 5 ml was administered daily, internally with a metal probe. Animals of the experimental group received the dose starting from 500 mg/kg of body weight, which made 1/10 of the maximum dose. Every four days, the dose of ferrum (IV) clathrochelate was increased by 1.5 times. Animals of the control group were administered isotonic sodium chloride solution in the volume of 5 ml. As a result of the conducted studies, the cumulative index of the investigated complex was determined and it made 6.88 units, which showed its weakly expressed cumulative activity. The control of the body weight change dynamics was made during 24 days of daily administering ferrum (IV) clathrochelate in increasing dosage; at first the body weight increased, and from the 12th day it decreased in comparison with the control group. It was found that the relative coefficient of the heart weight decreased significantly - by 22.7 % ($p < 0.01$), and the relative coefficients of the liver and kidneys weight increased by 22.0 % ($p < 0.01$) and 24 % ($p < 0.05$), correspondingly, as compared with the control. The relative coefficient of the spleen weight decreased by 41% in comparison with the control group, it is probably explained by the development of atrophic processes in this organ. Ferrum (IV) clathrochelate stimulated hemocytopenia, which was manifested by increasing the number of erythrocytes, but decreasing hemoglobin levels ($p < 0.001$) and the hematocrit index in animals of the experimental group by 22.7 % and 10 % respectively, as compared with those in the control animal group. In this case, the number of leukocytes decreased by almost 39.0 %, indicating the presence of inflammatory or other pathological processes in the body of rats of the experimental group. The obtained results of blood serum biochemical studies indicated the inhibition of protein synthesizing function in the body of rats, which was confirmed by the indices of alkaline phosphatase activity and the content of total protein and albumins. Glycogenolysis stimulation was established, as glucose index in the blood serum of rats increased by 36.6 % as compared with the control. The increasing of the creatinine content by 8.6 % indicated minor renal dysfunction. Changes in the indices reflecting the functional state of many organs and systems in the body, such as the activity of aspartate and alanine aminotransferases and urea, have not been established. Also, the content of calcium and phosphorus in the blood serum of rats were unchanged. The foregoing information points to material cumulation as its variety, which is typical for heavy metal cumulation.

Key words: *ferrum clathrochelate, cumulation, coefficient of internal organs, hematological indices, biochemical indices, rats.*

КУМУЛЯТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ КЛАТРОХЕЛАТУ ФЕРУМУ(IV) В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ

В. Б. Духницький, І. М. Деркач, С. С. Деркач,

Національний університет біоресурсів і природокористування України, вул. Героїв оборони, 15, м. Київ, 03041, Україна

І. О. Фрицький, М. О. Плутенко,

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 60, м. Київ, 01033, Україна

У системі токсикометричних показників надзвичайно важливим є встановлення ступеня небезпеки хронічної дії препаратів (кумулятивних властивостей) за умови низької інтенсивності впливу. Особливо необхідними є такі дослідження для сполук важких металів, оскільки, як відомо, вони мають виражену кумулятивну здатність. Метою дослідження було вивчення кумулятивних властивостей Феруму з високою валентністю – IV у формі клатрохелату. Для досліджень було сформовано дослідну і контрольну групи білих щурів по 6 тварин у кожній. Водний розчин клатрохелату Феруму(IV) в об'ємі 5 мл вводили щоденно внутрішньо за допомогою металевого зонда. Тваринам дослідної групи введення препарату починали з дози 500 мг/кг маси тіла, що становило 1/10 частину від максимальної дози. Через кожні чотири доби дозу клатрохелату Феруму(IV) збільшували у 1,5 рази. Тваринам контрольної групи вводили ізотонічний розчин натрію хлориду об'ємом 5 мл. У результаті проведених досліджень було встановлено індекс кумуляції досліджуваного комплексу, який становить 6,88 одиниць, що вказує на його слабо виражену кумулятивну активність. Контроль за динамікою змін маси тіла тварин упродовж 24 діб засвідчив, що за умови щоденного введення клатрохелату Феруму(IV) у наростаючій дозі спочатку їх маса тіла зростає, а з 12 доби знижується порівняно з контролем. Не виявлено значних відхилень коефіцієнтів відносної маси печінки, нирок і серця, однак відносний коефіцієнт маси селезінки знизився на 41 % порівняно з контролем, що пояснюється ймовірно розвитком атрофічних процесів у цьому органі. Клатрохелат Феруму(IV) стимулює впливав на гемоцитопоез, що проявлялося збільшенням кількості еритроцитів, проте на фоні зниження рівня гемоглобіну ($p < 0,001$) та показника гематокриту у тварин дослідної групи, відповідно на 22,7 % та 10 % порівняно з показниками у тварин контрольної групи. У цьому разі кількість лейкоцитів зменшувалася майже на 39,0 %, що вказувало на наявність запальних або інших патологічних процесів в організмі щурів дослідної групи. Отримані результати біохімічних досліджень сироватки крові вказували на пригнічення протеїнсинтезувальної функції в організмі щурів, підтвердженням чого є показники щодо активності лужної фосфатази та вміст протеїну загального і альбумінів. Встановлено стимуляцію глікогенолізу, оскільки показник глюкози в сироватці крові щурів зростав на 36,6 % порівняно з контролем. Зростання вмісту креатиніну на 8,6 % засвідчує про незначні порушення функції нирок. Змін показників, що відображають функціональний стан роботи багатьох органів та систем в організмі, таких як активність аспартат- та аланінамінотрансфераз і сечовини нами не встановлено. Також вміст Кальцію та Фосфору в сироватці крові щурів не змінювався. Вищеокреслене вказує на матеріальну кумуляцію як її різновид, що є характерним для кумуляції важких металів.

Ключові слова: клатрохелат Феруму, кумуляція, коефіцієнт внутрішніх органів, гематологічні показники, біохімічні показники, щурі.

КУМУЛЯТИВНЫЕ СВОЙСТВА КЛАТРОХЕЛАТА ФЕРУМА(IV) В ОРГАНИЗМЕ КРЫС

В. Б. Духницький, И. М. Деркач, С. С. Деркач,

Национальный университет биоресурсов и природопользования Украины, ул. Героев обороны, 15, г. Киев, 03041, Украина

И. О. Фрицкий, М. А. Плутенко,

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, ул. Владимирская, 30, г. Киев, 01601, Украина

В системе токсикометрических показателей чрезвычайно важным является установление степени опасности хронического действия препаратов (кумулятивных свойств) при низкой интенсивности воздействия. Особенно необходимы такие исследования для соединений тяжелых металлов, поскольку, как известно, они обладают выраженной кумулятивной способностью. Целью исследования было изучение кумулятивных свойств железа с высокой валентностью – IV в форме клатрохелата. В результате проведенных исследований был установлен индекс кумуляции исследуемого комплекса, который составляет 6,88 единиц, что указывает на незначительно выраженную кумулятивную активность. Контроль в течение 24 суток за динамикой изменений массы тела животных, анализ показателей относительных коэффициентов масс внутренних органов, морфологических и биохимических изменений в крови и сыворотке крови белых крыс под влиянием клатрохелата Ферума(IV) свидетельствуют о его токсическом влиянии и указывают на материальную кумуляцию исследуемого комплекса.

Ключевые слова: клатрохелат Ферума, кумуляция, коэффициент внутренних органов, гематологические показатели, биохимические показатели, крысы.

Вступ

Визначення ступеня кумулятивної активності нових ветеринарних лікарських засобів є одним із найважливіших етапів проведення доклінічних досліджень. Для розуміння патогенезу інтоксикації, що є основою гострих і хронічних отруєнь, необхідно визначити здатність препарату накопичуватися 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 визначити гранично допустимі дози досліджуваних препаратів [3].

Поняття про кумуляцію пов'язане з формуванням токсичного ефекту за умови повторного прийому ліків у терапевтичних дозах. З традиційного клініко-фармакологічного погляду кумуляція означає сумачію дії повторних доз, коли наступна доза речовини потрапляє в організм раніше, ніж закінчується дія попередньої. Так само 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 умови багаторазового її введення до величини дози, що спричиняє цей же ефект за умови одноразового введення [3, 4].

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

На сьогодні загальновідомо та широко досліджено значення та вплив на організм Феруму в низьких валентностях, зокрема у дво- та тривалентному стані [8, 10, 18]. Останніми десятиріччями набуло актуальності дослідження властивостей високовалентного Феруму. Встановлено, що у природі четвертий за кількістю елемент земної кори у низькомолекулярних сполуках трапляється як нативний метал та у стабільних комплексах. Водночас сполуки високовалентного Феруму не утворюються у навколишньому середовищі спонтанно [7, 9, 11, 19].

Протягом останніх 20 років було досягнуто великого прогресу в галузі розробки таких сполук, зокрема розроблено чимало комплексів високовалентного Феруму, що містять різні родини лігандів, та успішно використано їх як модельні сполуки для імітації ензимних активних центрів та як каталізатори різноманітних окисно-відновних процесів [7, 9, 17].

Tomun, S. et al. (2017) описали водорозчинні комплекси клатрохелатів Феруму (IV), які можуть існувати невизначено довго в умовах навколишнього середовища без будь-яких ознак руйнування як у твердому стані, так і в розчині. Крім того, це перші приклади стабільних сполук високовалентного Феруму, що спонтанно утворюються внаслідок окиснення низьковалентних форм Феруму у воді [20].

Останнім часом до таких фератів(IV) привернута увага науковців у різних сферах [7, 9, 11, 17, 20]. Зокрема в галузі фармакології та токсикології нами досліджено гостру токсичність клатрохелатів Феруму(IV) для організму білих мишей [1].

Актуальність дослідження таких сполук зумовлена насамперед з розробкою нових протианемічних засобів [12, 15, 16, 19]. Як в Україні, так і у світі це пояснюється проблемою профілактики анемії та лікування тварин під час цієї хвороби [5, 10, 12, 13, 14, 21].

Сучасні протианемічні ветеринарні лікарські засоби у своєму складі містять загалом Ферум(III) у комплексі з декстраном [2]. Доклінічні дослідження Феруму з вищою валентністю – IV – з метою створення протианемічних препаратів для тварин нині тривають.

Тому *метою* наших досліджень було вивчення 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).

Матеріали і методи досліджень

Кумулятивні властивості досліджуваної речовини вивчали на білих щурах двохмісячного віку масою тіла 200–300 г. Для визначення ступеня кумуляції використовували тест-метод «субхронічної токсичності» за К. С. Лімом зі співавторами в модифікації К. К. Сидорова [3, 4].

Було сформовано дослідну і контрольну групи 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.

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

Коефіцієнт кумуляції вираховували за формулою, запропонованою Ю. С. Каганом і В. В. Станкевичем [3, 4]:

$$K_{\text{кум}} = DL_{50n} : DL_{501},$$

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

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

DL_{501} – середні летальні дози за одноразового введення.

Сумарну середню дозу для однієї дослідної тварини визначали за методом К. К. Сидорова [3, 4].

Для визначення відносних коефіцієнтів маси внутрішніх органів, проведення морфологічних та біохімічних досліджень на 24 добу експерименту, за умов легкого ефірного наркозу проводили евтаназію тварин (згідно з нормами біоетики) [6]. 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). Визначення морфологічних та біохімічних показників крові і сироватки крові проводили загальноприйнятими методами. Отримані результати обробляли статистично визначенням середніх величин, достовірного інтервалу за наявного рівня значимості $p > 0,05$ з урахуванням критерія Ст'юдента.

Результати досліджень та їх обговорення

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

Необхідно 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 цього виду. Слизові оболонки ротової та носової порожнин блискучі, блідо-рожевого кольору, секреція збережена. Будь-яких змін у поведінці та зовнішньому вигляді не виявляли.

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

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

Згідно з формулою, коефіцієнт кумуляції ($K_{\text{кум}}$) становить: $K_{\text{кум}} = 34400 : 5000 = 6,88$ одиниць.

Отже, за визначення кумулятивних властивостей клатрохелату Феруму(IV) в організмі щурів встановлено, що коефіцієнт кумуляції становив більше 6,88 одиниць, що вказувало на його слабо виражені кумулятивні властивості [1].

Протягом усього періоду дослідження визначали зміни маси тіла щурів дослідної та контрольної груп.

ВЕТЕРИНАРНА МЕДИЦИНА

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

Група тварин	Маса тіла, г						
	На початок дослідю	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 – * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$, *** – $p < 0,001$.

Контроль за динамікою змін маси тіла тварин дослідної групи впродовж 24 діб засвідчив, що за умови щоденного введення клатрохелату Феруму(IV) у наростаючій дозі спочатку маса тіла зростає, а з 12 доби поступово знижується порівняно з контролем.

Для виявлення здатності препарату нагромаджуватися в органах та тканинах проводили визначення відносних коефіцієнтів маси внутрішніх органів. Результати досліджень наведено в таблиці 2.

2. Відносні коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів за застосування клатрохелату Феруму(IV) ($M \pm t$, $n=6$)

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 – * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Проведений аналіз відносної маси внутрішніх органів до кінцевої маси тіла тварин за 24-х добового введення клатрохелату Феруму(IV) у зростаючих дозах виявив відхилення відносних коефіцієнтів маси печінки, нирок і серця: порівняно з контролем вірогідно зменшився на 22,7 % ($p < 0,01$) коефіцієнт маси серця, а зросли на 22,0 % ($p < 0,01$) та 24 % ($p < 0,05$) печінки та нирок відповідно.

Потрібно зазначити, що відносний коефіцієнт маси селезінки щурів досліджуваної групи зменшився на 41 % порівняно з контролем. Таке найбільш часто спостерігають при інтоксикаціях хімічними речовинами і пояснюють атрофічними процесами в цьому органі та гемолітичними явищами.

В основі біологічної дії хімічних факторів полягають зміни морфологічних показників крові та біохімічних показників сироватки крові. Їх дослідження включають аналіз даних, які відображають функціональний стан усіх систем організму, так і окремих органів, що дуже важливо для визначення органу-мішені.

За визначення морфологічних показників отримали дані, що наведені в таблиці 3.

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

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±0,21*
Еозинофіли, %	4,2±0,40	4,5 ± 0,76
Нейтрофіли, %	25,1±1,95	44,0±2,21***
Лімфоцити, %	58,5 ± 1,18	76,0 ± 0,58***
Моноцити, %	3,5±0,43	2,0±0,37*

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

ВЕТЕРИНАРНА МЕДИЦИНА

Як видно з даних таблиці 3, застосування клатрохелату Феруму(IV) стимулювало функціональний стан кісткового мозку, що проявлялося збільшенням кількості еритроцитів на 9,6 %. Проте виявлена тенденція до еритроцитопоезу спостерігалася на фоні зниження рівня гемоглобіну ($p < 0,001$) та показника гематокриту у тварин дослідної групи відповідно на 22,7 % та 10 % порівняно з показниками у тварин контрольної групи. Також кількість лейкоцитів зменшувалася на 38,9 %, що вказує на розвиток запальних або інших патологічних процесів в організмі щурів дослідної групи.

Проте за підрахунком лейкограми встановлено, що кількість базофілів та еозинофілів перебувала в межах фізіологічних значень, але в цьому разі збільшення кількості нейтрофілів та лімфоцитів і зменшення кількості моноцитів.

Результати біохімічних досліджень сироватки крові щурів наведені в таблиці 4.

4. 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, ммоль/л	2,54±0,14	2,50±0,11
Фосфор, ммоль/л	1,68±0,07	1,73±0,05

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

Отримані нами результати біохімічних досліджень сироватки крові вказували на пригнічення протеїнсинтезувальної функції в організмі щурів. Показник протеїну загального вірогідно знижувався на 21 % порівняно з контролем. До того ж ступінь гіпопротеїнемії є показником тяжкості перебігу процесу в печінці. Фракційний склад протеїнів відображав зниження адаптаційної здатності та резистентності організму. Рівень альбумінів у сироватці крові щурів контрольної групи був у 1,7 разів менше, ніж у контролі.

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 у синтезі білка та відображає функціональну здатність печінки та інших органів. Переважне підвищення аланінової трансамінази спостерігається частіше за ураження печінки, зокрема і за безсимптомного перебігу патології, а аспарагінової – за ураження серця. У проведеному нами експерименті встановлено, що активність аспартат- та аланінамінотрансферази в сироватці крові щурів дослідної групи залишалися без змін порівняно з такими у тварин контрольної групи, а активність лужної фосфатази зростала в 1,7 разів ($p \leq 0,001$). 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 вуглеводів оцінювали за вмістом глюкози в сироватці крові. Встановлено, що даний показник у сироватці крові щурів зростав на 36,6 % ($p \leq 0,01$) порівняно з контролем.

Незначне зростання креатиніну на 8,6 % свідчить про порушення функції нирок, а також, можливо, про знижене 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, визначаючи кумулятивні властивості клатрохелату Феруму(IV) методом-тестом «субхронічної токсичності» встановлено, що коефіцієнт кумуляції становить 6,88 одиниць (загибель тварин не відмічено). Спостерігалися відповідні зміни маси тіла щурів дослідної групи, коефіцієнтів відносної маси їх внутрішніх органів, морфологічних та біохімічних показників крові порівняно з такими у тварин контрольної групи, які вказували на зміну функціонального стану органів та систем організму, що пояснюється належністю Феруму до групи важких металів та властивою їм матеріальною кумуляцією.

Висновки

Клатрохелат Феруму(IV) має слабо виражені кумулятивні властивості, а коефіцієнт кумуляції становить 6,88 одиниць. Контроль за динамікою змін маси тіла тварин упродовж 24 діб засвідчив, що за умови щоденного введення клатрохелату Феруму(IV) у наростаючій дозі спочатку маса тіла щурів зростає, а з 12 доби знижується порівняно з контролем. Виявлено вірогідне зменшення на 22,7 % ($p < 0,01$) відносного коефіцієнту маси серця та зростання на 22,0 % ($p < 0,01$) та 24 % ($p < 0,05$) відповідно відносних коефіцієнтів маси печінки і нирок порівняно з контролем. Відносний коефіцієнт маси селезінки значно зменшився – на 41 % порівняно з контролем, що пояснюється ймовірно розвитком атрофічних процесів у цьому органі та гемолітичними явищами.

Клатрохелат Феруму(IV) стимулює впливав на еритроцитопоез, що проявлялося збільшенням кількості еритроцитів на 9,6 % порівняно з контролем. Встановлено зниження рівня гемоглобіну ($p < 0,001$) та показника гематокриту у тварин дослідної групи відповідно на 22,7 % та 10 % порівняно з показниками у тварин контрольної групи. Кількість лейкоцитів у крові тварин дослідної групи зменшувалася на 38,9 %, що вказувало на наявність запальних або інших патологічних процесів в організмі.

Отримані нами результати біохімічних досліджень сироватки крові щурів дослідної групи вказували на пригнічення протеїнсинтезувальної функції в їх організмі, підтвердженням чого є дані щодо зниження рівня протеїну загального і альбумінів та показники активності лужної фосфатази. Проте спостерігалася стимуляція глікогенолізу, оскільки показник глюкози в сироватці крові щурів дослідної групи зростав на 36,6 % порівняно з контролем. Незначне зростання вмісту креатиніну на 8,6 % свідчить про невиражені порушення функції нирок.

Вищеокреслене вказує на матеріальну кумуляцію, як її різновид, характерний для важких металів.

Перспективи подальших досліджень. Для більш повної токсикологічної характеристики клатрохелату Феруму(IV) доцільно провести дослідження щодо його впливу на інші показники обміну речовин в організмі тварин.

References

1. 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: 10.15421/2018_343 [in Ukrainian].
2. 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: 10.15421/nvvet7805 [in Ukrainian].
3. Kocjumbas, I. (2006). *Doklinichni doslidzhennja veterynarnykh likarskykh zasobiv*. Lviv. Triada pljus [in Ukrainian].
4. Kosenko M. V., Malyk, O. G., & Kocjumbas, I. J. (1997). *Toksykologichnyj kontrol novykh zasobiv zahystu tvaryn: metodychni rekomendacii*. Kyiv [in Ukrainian].
5. Batrakov, A., Travkin, O., & Jakovleva, E. (2005). Profilaktika alimentarnoj anemii u porosjat. *Veterinarija*, 12, 44–45 [in Russian].
6. *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, 145–146.
7. Collins, J. (2002). TAML oxidant activators: a new approach to the activation of hydrogen peroxide for environmentally significant problems. *Accounts of Chemical Research*, 35 (9), 782–790. doi: 10.1021/ar010079s.
8. Dos Santos Vieira, D. A., Hermes Sales, C., Galvão Cesar, C. L., Marchioni, D. M., & Fisberg, R. M. (2018). Influence of haem, non-haem, and total iron intake on metabolic syndrome and its components: a population-based study. *Nutrients*. 10 (3), 314. doi: 10.3390/nu10030314.

9. 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.
10. Ganz, T. (2013). Systemic iron homeostasis. *Physiological Reviews*, 93 (4), 1721–1741. doi: 10.1152/physrev.00008.
11. Groves, J. T. (2006). High-valent iron in chemical and biological oxidations. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 100 (4), 434–447. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2006.01.012.
12. Jiefen, C., Yinping, L., Peng, Y., Qiping, Z., Jingfeng, W., Yongzhou, Ch., & Peng W. (2017). A novel low molecular weight Enteromorpha polysaccharide-iron (III) complex and its effect on rats with iron deficiency anemia (IDA). *International Journal of Biological Macromolecules*, 108, 412–418. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.12.033.
13. Kim, J. C., Wilcock, P., & Bedford, M. R. (2018). Iron status of piglets and impact of phytase superdosing on iron physiology: A review. *Animal Feed Science and Technology*, 235, 8–14. doi:10.1016/j.anifeedsci.2017.11.001.
14. Killip, S., & Bennett, M. (2008). Iron Deficiency Anemia. *American Family Physician*, 15, 78 (8), 671–678.
15. Maes, D., Steyaert, M., Vanderhaeghe, C., López Rodríguez, A., de Jong, E., Del Pozo Sacristán, R., Vangroenweghe, F., & Dewulf, J. (2011). Comparison of oral versus parenteral iron supplementation on the health and productivity of piglets. *Veterinary Record*, 19, 168–188. doi:10.1136/vr.c7033.
16. Streyll, K., Carlstron, J., Dantos, E., Mendoza, R., Islas, J., & Bhushan C. (2015). 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. *Parasitol Research*, 114 (1), 193–200. doi:10.1007/s00436-015-4525-9.
17. Tang, L. L., Gunderson, W. A., Weitz, A. C., Hendrich, M. P., Ryabov, A. D., & Collins, T. J. (2015). Activation of dioxygen by a TAML activator in reverse micelles: characterization of an FeIII FeIV dimer and associated catalytic chemistry. *Journal American Chemical Society*, 137 (30), 9704–9715. doi:10.1021/jacs.5b05229.
18. Terpilowska, S., & Siwicki A. (2019). Pro- and antioxidant activity of chromium(III), iron(III), molybdenum(III) or nickel(II) and their mixtures. *Chemical Biological Interaction*, 25 (298), 43–51. doi: 10.1016/j.cbi.2018.10.028.
19. Todoriuk, V. B., Hunchak, V. M., Gutyj, B. V., Gufriy, D. F., Hariv, I. I., Khomyk, R. I., & Vasivhttps, R. O. (2018). Preclinical research of the experimental preparation “Ferosel T”. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 1, 3–9. doi.org/10.15421/ujvas0101.
20. Tomy, S., Shylin, S., Bykov, D., Ksenofontov, V., Gumienna-Kontecka, E., Bon V., & Fritsky I. (2017). Indefinitely stable iron (IV) cage complexes formed in water by air oxidation. *Nature Communications*, 8, 1–8. doi:10.1038/ncomms14099.
21. Walter, T., Olivares, M., Pizarro, F., & Muñoz, C. (1997). Iron, Anemia, and Infection. *Nutrition Reviews*, 55 (4), 111–124. doi:10.1111/j.17534887.1997.tb06462.x.

Стаття надійшла до редакції 24.05.2019 р.

Бібліографічний опис для цитування:

Духницький В. Б., Деркач І. М., Деркач С. С., Фрицький І. О., Плутенко М. О. Кумулятивні властивості клатрохелату феруму(IV) в організмі шурів. *Вісник ПДАА*. 2019. № 2. С. 238–245.

© Духницький Володимир Богданович, Деркач Ірина Михайлівна, Деркач Сергій Степанович, Фрицький Ігор Олегович, Плутенко Максим Олександрович, 2019