

УДК 599.323.45.0857:612.11.12

DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2022.1.100-109

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТОВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТВОРИМОГО
ПОЛИКАТОНИТА В СОСТАВЕ КОРМОВЫХ ДОБАВОК: ПОЖИЗНЕННЫЙ
ЭКСПЕРИМЕНТ НА КРЫСАХ**

Грудина Н.В., Быданова В.В.

*ВНИИ радиологии и агроэкологии, Обнинск Калужской области,
Российская Федерация*

Наличие у высокомолекулярных водорастворимых полимеров комплексообразующих свойств позволяет широко применять их в различных областях промышленности и медицины, в частности для хемосорбции токсичных веществ, в том числе тяжёлых металлов и радионуклидов. Целью работы было: оценить безвредность кормовой добавки высокомолекулярного водорастворимого полимера (поликатионита ВПК-402) в условиях эксперимента на лабораторных животных (крысах) при ежедневном скармливании в течение 12 мес. Влияние тестируемого поликатионита оценивали по интегральным показателям здоровья, по биохимическим (активность ферментов АЛТ и АСТ, креатинин, общий билирубин) и гематологическим (уровень лейкоцитов, эритроцитов, лейкоформулы и др.) тестам, а также по результатам некропсии. Установлено, что полимер в дозах 1 и 2 мг/кг в пожизненном эксперименте не оказывает негативного влияния на основные гематологические и биохимические показатели крови. Результаты некропсии также не выявили патологии внутренних органов и тканей. У подопытных животных, получавших добавку, наблюдалась небольшое повышение в крови уровня эритроцитов и гемоглобина в сравнении с контролем ($P < 0,05$). Заключение, что испытанный поликатионит ВПК-402 может быть рекомендован для использования в составе кормовых добавок для сельскохозяйственных животных.

Ключевые слова: кормовые добавки, поликатиониты, безвредность, крысы, биохимические показатели крови, некропсия

Проблемы биологии продуктивных животных, 2022, 1: 100-109

Введение

Наличие у высокомолекулярных водорастворимых полимеров (ВВП) комплексообразующих свойств позволяет широко применять их в различных областях, в том числе при водоочистке, в пищевой промышленности и в животноводстве. В медицине ВВП применяются для направленного переноса фрагментов нуклеиновых кислот, для иммобилизации ферментов, в качестве носителей биологически активных соединений и для других целей. Некоторые ВВП проявляют иммуномодулирующую и радиопротекторную активность, а также играют важную роль в процессе хемосорбции токсичных веществ, в том числе тяжелых металлов и радионуклидов.

В опытах *in vitro* с использованием современных методов физико-химического анализа было показано, что некоторые соединения из класса высокомолекулярных водорастворимых полимеров имеют хорошие комплексообразующие свойства и могут быть использованы при разработке кормовых добавок, способствующих повышению продуктивности сельскохозяйственных животных (Анненков, 2001; Грудина и др., 2006; Быданова, 2013; Грудина и др., 2014). Создание кормовых добавок нового типа для сельскохозяйственных животных на основе ВВП предполагает отсутствие негативного воздействия полимеров на состояние здоровья животных при их длительном скармливании. При этом допустимо изучать влияние ВВП на организм лабораторных животных, поскольку прямые исследования на крупных сельскохозяйственных животных не всегда возможны. Как правило, большинство нежелательных побочных эффектов исследуемых

соединений выявляется при их исследовании в эксперименте на лабораторных животных. Чаще всего используются крысы.

Целью данной работы было изучить физиологические эффекты применения поликатионита ВПК-402 в качестве компонента кормовых добавок в условиях пожизненного эксперимента (12 месяцев).

Материал и методы

Эксперимент был проведен на растущих крысах-самках линии Вистар в возрасте 4-х недель. В эксперименте было 90 животных с начальной живой массой $74,1 \pm 1,2$ г. Крыс содержали по 1 особи в клетке, в стандартных условиях большого лабораторного вивария, при искусственном освещении с 12-час. циклом и на основном рационе, основанном на брикетированном корме с добавлением пропаренного зерна пшеницы, со свободным доступом к воде и корму. Животные были рандомизированы по живой массе и разделены на 3 группы (по 30 крыс в каждой группе). Крысы I группы получали основной рацион с добавлением полимера в дозе 1 мг/кг живой массы; крысы II группы – основной рацион с добавлением полимера в дозе 2 мг/кг; контрольная III группа получала основной рацион без добавки полимера. По мере роста крыс проводили еженедельный перерасчет суточной дозы полимера (на 1 голову) после взвешивания животных. Продолжительность пожизненного (Штефель, 1996) эксперимента составляла 12 месяцев. Все процедуры с животными проводились в соответствии с международными правилами и нормами (Euroguide, 2007).

Для экспериментальной работы использовался высокомолекулярный водорастворимый катионный полимер с молекулярной массой 3×10^5 Да, имеющий коммерческое название ВПК-402. Этот полимер не горюч, не взрывоопасен, малотоксичен; по степени воздействия на организм относится к 4-му классу опасности (вещества малоопасные). Массовая доля мономера составляла 0,3 % (допустимая доля – не более 0,5%).

Для изучения влияния полимера на организм животных в эксперименте был выбран способ введения полимера, соответствующий реальным условиям, т.е. с кормом, так как на основе испытуемого полимера планируется разработка кормовой добавки, способствующая повышению продуктивности сельскохозяйственных животных. Был выбран полудобровольный метод введения полимера, т. е. крысам давали корм в виде пропаренной пшеницы (3 г), обработанной тестируемым полимером, в качестве единственного источника зерна, которое задавали утром натощак. После полного поедания пшеницы с полимером крысам давали ежедневную порцию основного рациона в виде гранул. В качестве контроля были использованы данные, полученные на интактных животных, которых содержали и кормили так же, как и экспериментальных животных, только без добавления полимера.

Влияние полимера на здоровье животных оценивалось на основе учёта основных показателей, используемых в системе экспериментальной оценки действия на организм новых препаратов (Руководство, под ред. Хабриева, 2005). Система оценки включала интегральные показатели здоровья, результаты гематологических и биохимических исследований периферической крови, а также результаты некропсии. Интегральные показатели с учётом балльной системы включали внешний вид животных, двигательную активность по тесту "открытое поле", особенности поведения животных. Состояние периферической крови определяли по количественным и морфологическим характеристикам зрелых клеток периферической крови с помощью автоматического гематологического анализатора Abacus junior vet Diatron (Австрия). Образцы крови анализировались по концентрации и соотношению лейкоцитов, количеству эритроцитов, содержанию гемоглобина, тромбоцитов и др. Состояние и функциональную активность печени и почек оценивали по активности ферментов АЛТ, АСТ; содержанию общего билирубина и креатинина в плазме крови. Биохимические параметры определяли с помощью биохимической системы FP 900 (Финляндия).

Забор крови для гематологических исследований производился из хвостовой вены в количестве 0,5 мл в одноразовые пробирки Aquisel®, обработанные ЭДТА. В конце эксперимента были проведены биохимические исследования, кровь брали из брюшной аорты в пробирки, обработанные ЭДТА перед убоем, который проводили путём передозировки нембуталового наркоза. После установления факта гибели крыс проводили вскрытие с извлечением органов.

Результаты и обсуждение

Результаты ежедневного наблюдения за экспериментальными животными в течение 12 месяцев свидетельствуют о том, что ежедневное введение высокомолекулярного водорастворимого катионного полимера в дозах 1 и 2 мг/кг живой массы не оказывало какого-либо влияния на клиническое состояние животных. Изменений внешних признаков не было отечен, волосяной покров был яркий, не загрязненный, слизистые оболочки – нормального цвета, признаки воспаления отсутствовали.

По параметрам двигательной и исследовательской активности животных, оцениваемых методом "открытого поля", различий между показателями всех экспериментальных групп не было. Крысы были подвижны. При незначительных болевых и тактильных раздражителях они принимали позу "настороженно-ожидательную" и реагировали на резкий голос активно-оборонительными реакциями, царапающими и кусательными движениями. У крыс был хороший аппетит, а количество потребляемой пищи и воды во всех экспериментальных группах соответствовало возрастным нормам. Полученные результаты свидетельствуют о том, что за период наблюдения внешний вид, поведение и двигательная активность животных всех групп находились в пределах нормы и были в пределах популяционного разброса.

Когда токсичные вещества попадают в организм, самые ранние изменения происходят в системе крови, поэтому было изучено влияние испытуемого полимера на состояние периферической крови животных. С этой целью определяли количественные и морфологические параметры клеток крови. Исследование проводили на животных в возрасте 4-х недель с дальнейшей оценкой влияния полимера в различных дозах на периферическую кровь через 1, 6 и 12 мес. При ежедневном потреблении препарата.

Через 1 месяц эксперимента у животных наблюдалась тенденция к увеличению (в пределах нормы) общего количества лейкоцитов: в I группе на 15%, во II группе на 23% (относительно контроля). Количество лимфоцитов в I группе увеличилось на 14%, во II группе на 21%; уровень моноцитов и гранулоцитов стал несколько выше, а также в обеих опытных группах произошло увеличение концентрации гемоглобина примерно на 5% по сравнению с контролем. Концентрация эритроцитов во всех группах, была практически одинаковой.

Через 6 мес. эксперимента межгрупповых различий в количестве лейкоцитов не наблюдалось, их концентрация была в пределах видовой нормы. Через 6 месяцев, по сравнению с контролем, у подопытных животных выявлена тенденция незначительного увеличения количества эритроцитов: в I группе на 3%, во II группе на 7%; концентрация гемоглобина была выше на 5% в I группе и на 2,4 % во II группе. В I группе наблюдалось небольшое снижение концентрации тромбоцитов, однако оно находилось в пределах физиологической нормы для данного вида животных. Количество тромбоцитов во II группе было практически такое же, как в контрольной III группе.

В конце эксперимента (через 12 месяцев) была проведена комплексная оценка воздействия полимера на организм животного с применением клинических, гематологических, биохимических методов, а также с использованием результатов некропсии.

Полученные гематологические данные представлены в табл. 1. Концентрация лейкоцитов и лейкоформула крови у крыс всех групп находилась в пределах физиологической нормы. Значения концентраций эритроцитов и гемоглобина в конце эксперимента (а также через 1 и 6 месяцев) были выше в I группе по сравнению с другими группами. Количество эритроцитов и гемоглобина в I и II группах было близко к контролю. Остальные показатели состояния периферической крови – тромбоциты, гематокрит, средний объём эритроцитов, ширина распределения эритроцитов, средний

объем тромбоцитов и широта распределения тромбоцитов не имели существенных различий между группами, как после 1, 6, так и после 12 мес. после введения полимера.

Таблица 1. Показатели состояния периферической крови крыс после скармливания полимера в течение 12 мес. ($M \pm m$, $n = 30$)

Показатели	Группы		
	1	2	3(контроль)
Лейкоциты, 10^9 клеток/л	$11,9 \pm 1,0$	$10,9 \pm 0,7$	$13,1 \pm 0,8$
Лимфоциты, 10^9 клеток/л	$6,5 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,2$	$6,54 \pm 0,4$
Моноциты, 10^9 клеток/л	$0,65 \pm 0,05$	$0,81 \pm 0,02$	$0,75 \pm 0,03$
Нейтрофилы, эозиноф. базофилы, 10^9 клеток/л	$4,8 \pm 0,5$	$6,40 \pm 0,4$	$5,81 \pm 0,7$
Лимфоциты, %	$54,0 \pm 3,5$	$51,1 \pm 3,2$	$50,0 \pm 7,4$
Моноциты, %	$5,5 \pm 1,4$	$7,4 \pm 1,8$	$6,4 \pm 1,4$
Нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, %	$40,5 \pm 3,5$	$59,2 \pm 5,6$	$43,6 \pm 6,7$
Эритроциты, 10^{12} клеток/л	$7,6 \pm 0,11$	$7,5 \pm 0,16$	$7,43 \pm 0,13$
Гемоглобин (HGB), г/л	157 ± 3	148 ± 4	152 ± 2
Гематокрит, %	$44,7 \pm 1,1$	$43,3 \pm 1,5$	$44,0 \pm 0,9$
Средний объем эритроцитов	$59 \pm 1,2$	$58 \pm 1,1$	$59 \pm 0,5$
Среднее содержание HGB в 1 эритроците, пг	$20,6 \pm 0,3$	$19,7 \pm 0,3$	$20,4 \pm 0,2$
Среднее содержание HGB в эритроцитарной массе, г/л	351 ± 2	342 ± 3	344 ± 2
Широта распределения эритроцитов, %	$14,1 \pm 0,19$	$14,1 \pm 0,14$	$13,8 \pm 0,17$
Тромбоциты, 10^9 клеток/л	$275 \pm 8^*$	272 ± 10	279 ± 15
Средний объем тромбоцитов	$5,44 \pm 1,4$	$6,3 \pm 0,06$	$6,7 \pm 0,33$
Широта распределения тромбоцитов, %	$31,4 \pm 0,7$	$33,8 \pm 0,3$	$35,2 \pm 0,9$

Примечание: * $P < 0,05$ по t -критерию при сравнении с контролем.

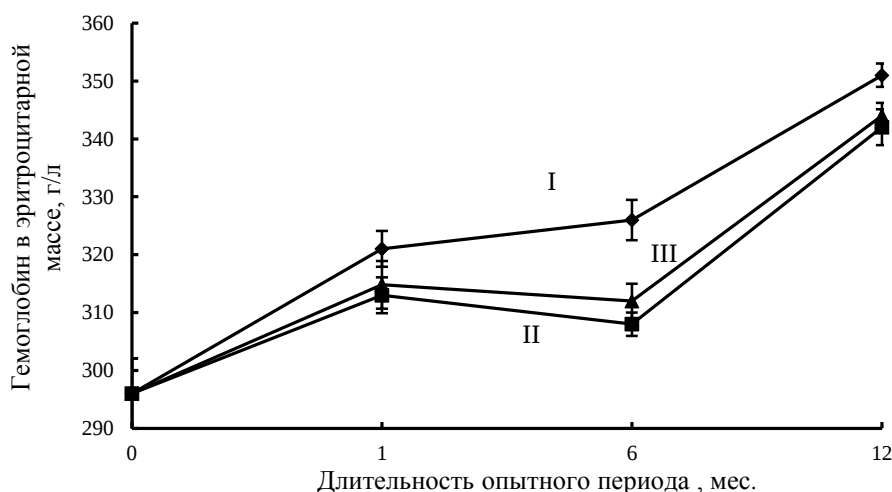


Рис. 1. Динамика содержания гемоглобина в эритроцитарной массе по периодам эксперимента. I группа – содержание в корме полимера 1 мг/кг; II – 2 мг/кг; III (контроль) – корм без добавки полимера.

Наиболее существенные изменения состояния периферической крови крыс, подвергшихся воздействию полимера, показаны на рис. 1, на котором обобщены данные по содержанию гемоглобина в эритроцитарной массе, полученные за весь период эксперимента. Забор крови производился на 1, 6 и 12 мес. эксперимента. В I группе содержание гемоглобина в эритроцитарной массе было выше, чем в контроле во все периоды эксперимента, а во II группе этот показатель был близок к контролю.

Возможное повреждающее действие исследуемого поликатионита на состояние печени (основного детоксицирующего органа) и почек оценивали биохимическими методами по основным маркерам, характеризующим состояние этих органов. Для печени основными маркерами являются: уровень общего билирубина, активность АЛТ и АСТ в сыворотке крови крыс; для почек – концентрация креатинина.

В эксперименте было установлено, что активность АЛТ находилась в диапазоне 113-136 Ед/л, активность АСТ – в диапазоне 119-171 Ед/л, а концентрация общего билирубина составляла 1,1-1,5 мкМ. Эти показатели находились в пределах видовой нормы (Ананич, 2008). Колебания исследуемых параметров у всех животных носили функциональный характер.

Концентрация креатинина в плазме крови после 12 мес. скармливания полимера составляла 68-95 мкМ. В I группе содержание гемоглобина в эритроцитарной массе было выше, чем в контроле, во все периоды эксперимента, а во II группе этот показатель был близок к контролю.

В целом, биохимические исследования плазмы крови животных всех опытных групп показали, что введение полимера в организм животных с кормом в течение 12 мес. не оказывало какого-либо влияния на активность ферментов АЛТ, АСТ, уровень общего билирубина и креатинина. Результаты проведенной некропсии показали, что сердце, легкие, печень, почки, селезенка и другие внутренние органы крыс (опытных и контрольных групп) не были увеличены, имели нормальную консистенцию, цвет органов не отличался от нормального. Анатомических изменений или воспалительных явлений в желудочно-кишечном тракте выявлено не было. Таким образом, при тестировании различных доз полимера патологических изменений во внутренних органах крыс не было обнаружено.

В настоящее время полимерные соединения из класса высокомолекулярных водорастворимых полимеров широко используются при очистке питьевой воды. В этих целях поликатиониты применяются в течение более 40 лет во многих странах, в том числе в России. Поликатиониты производятся в 260 компаниях мира под различными торговыми наименованиями, в России они выпускаются под маркой ВПК-402. Доказано, что использование ВПК для очистки питьевой воды в качестве флокулянта является безопасным (СанПиН 2.1.4.559-96).

Простота и определённая структура полиэлектролитов, широкие возможности варьирования их химического состава, молекулярной массы и плотности заряда на макромолекулах открывают интересные перспективы их использования в биологических исследованиях. Полиэлектролиты играют важную роль в процессе хемосорбции токсичных веществ в организме, в том числе тяжёлых металлов и радионуклидов. Разработаны различные технологии использования водорастворимых полимеров в клинической практике в качестве бактерицидных агентов (Beyth et al., 2014; Qu et al., 2016; Santos et al., 2016) носителей лекарственных средств, генов и олигонуклеотидов (Kopeček et al., 2012).

Эксперименты на лабораторных животных показали, что полимеры на основе винилпиридиновых мономеров обладают иммуномодулирующими свойствами (Кедик и др., 2011) и проявляют радиопротекторную активность (Панов и др., 2016). Литературные источники указывают на отсутствие какого-либо отрицательного влияния высокомолекулярных водорастворимых полимеров даже при их парентеральном введении в организм. Однако, следует отметить, что основная масса данных была получена при коротком периоде наблюдения – от 1 до 3 мес. В то же время авторы отмечают, что в экспериментах полимеры использовались в качестве лекарственных или профилактических препаратов, что не предполагает их длительного применения. Создание новой кормовой добавки на основе полимеров предполагает их длительное поступление в организм животных, что требует долговременных испытаний по изучению влияния

полимеров на физиологическое состояние животных. В связи с этим был проведен пожизненный эксперимент в течение 12 мес. на крысах с применением поликатионита ВПК-402.

Наши более ранние исследования, проведенные *in vitro*, показали (Быданова, 2013), что этот поликатионит по своим сорбционным и диффузионным свойствам может быть использован в качестве компонента кормовой добавки, способного образовывать в желудочно-кишечном тракте комплексы с растворимыми кормовыми протеинами, ферментами и микроэлементами, что может способствовать более полному усвоению питательных веществ корма и повышению продуктивности животных.

В последующих работах на лабораторных животных было подтверждено предположение о том, что полимеры могут способствовать повышению живой массы. В краткосрочном эксперименте (1-2 месяца) было показано (Грудина и др., 2016), что введение высокомолекулярного поликатионита в корм в дозах 1 и 2 мг/кг увеличивает прирост живой массы крыс по сравнению с контролем, при этом не было выявлено проявлений негативного действия полимера. Необходимо было выяснить, как влияет на здоровье животных полимер в указанных дозах в условиях пожизненного эксперимента. Результаты этого исследования, проведенного в течение года, показали отсутствие клинической симптоматики интоксикации у крыс при применении испытываемого полимера.

При оценке влияния нового препарата также обязательным требованием является исследование системы крови. Кроветворные органы чрезвычайно чувствительны к различным физиологическим, и особенно патологическим воздействиям на организм, поэтому картина крови является отражением этих воздействий, если таковые имеются. Красный росток кроветворения, включающий различные популяции стволовых, созревающих и зрелых клеток, обладает механизмами близкого действия и отдаленной регуляции и представляет собой систему, которая быстро реагирует на воздействие ряда факторов (Заец и др, 1990; Измestьева и др., 2014). Основной патологией крови при действии токсических веществ является развитие различных типов анемий (Кузнецов, 2002). При анемиях страдает основная функция эритроцитов – перенос кислорода к тканям организма, что может приводить к нарушению окислительных процессов и развитию гипоксии. Проявление токсического эффекта может сказаться и на белой крови. Так, патологический лейкоз может быть вызван рядом причин, среди которых – действие токсических веществ. Белый росток кроветворения, включающий различные популяции лейкоцитов, формирует в организме млекопитающих мощный барьер против микробной, вирусной, паразитарной инфекций, а также против действия токсических веществ. При острой и хронической интоксикации токсическими веществами возможно развитие патологического лейкоцитоза, лимфопении и нейтрофилии или нейтрофилии и других отклонений в картине крови (Полозюк, Ушакова 2019).

Проведенный эксперимент показал, что в течение года у подопытных крыс в периферической крови наблюдались незначительные колебания показателей белой и красной крови (в пределах нормы), что свидетельствует об отсутствии негативного влияния полимера на организм крыс. В то же время следует отметить, что наблюдалось некоторое положительное влияние полимера на синтез гемоглобина; в обеих экспериментальных группах во все периоды эксперимента концентрация гемоглобина была выше, чем в контроле, при этом в I группе наблюдалось более высокое содержание гемоглобина в эритроцитарной массе по сравнению с контролем, что свидетельствует о более активном снабжении кислородом тканей животных в этой группе.

Поражение печени в результате поступления в организм токсических веществ происходит достаточно часто, что может сопровождаться хроническими гепатитами различной тяжести (Новиков, Трemasов, 2004), при этом поражаются печеночные клетки (гепатоциты). Для оценки степени повреждения гепатоцитов наиболее информативным является определение активности aminотрансфераз АЛТ и АСТ. Эти ферменты поступают в кровь через поврежденную клеточную мембрану гепатоцитов, поэтому токсическое влияние на печень обычно сопровождается повышением их активности в сыворотке крови (Забелина, 2005). Токсическое действие агентов может проявляться также увеличением концентрации билирубина; это свидетельствует о том, что билирубин связывающая функция печени снижена (Кондрахин и др., 1985).

Влияние поликатионита на состояние почек оценивается по концентрации креатинина в плазме крови. Токсические вещества способны поражать почки (Гоженко, 2004; Малаева и др., 2017), основным диагностическим тестом при этом является измерение уровня креатинина в плазме крови. Клиренс креатинина позволяет оценить скорость фильтрации, что позволяет контролировать работу почек (Гоженко, 2004). Увеличение концентрации креатинина пропорционально степени нарушения фильтрационной способности почек, снижение – об угнетении их выделительной активности. Исследование показало, что изученные показатели (активность ферментов АЛТ и АСТ, концентрация билирубина и креатинина), не отличались от нормы. Это свидетельствует о том, что испытуемый полимер не изменял состояние печени и почек, их функциональную активность, очевидно, благодаря физиологической и химической инертности поликатионита. Это же подтверждают и результаты некропсии.

Таким образом, в результате пожизненного эксперимента было установлено, что испытуемый поликатионит, вводимый в разных дозах (1 и 2 мг/кг живой массы) в смеси с кормом в течение 12 мес. не оказывал неблагоприятного влияния на систему крови, состояние печени и почек и на общие показатели здоровья; при этом отмечено небольшое повышение уровня эритроцитов и гемоглобина в по сравнению с контролем.

Заключение

Длительное введение высокомолекулярного водорастворимого катионного полимера ВПК-402 с кормом в дозах 1 и 2 мг/кг в условиях пожизненного (в течение 12 месяцев) эксперимента, не вызывало каких-либо отклонений от нормы в системе крови и в функциональной активности печени и почек у подопытных крыс. При тестировании различных доз полимера не было обнаружено признаков его токсического действия на желудочно-кишечный тракт, печень, почки, миокард, селезёнку и другие внутренние органы крыс; не было выявлено негативного влияния на активность ферментов АЛТ, АСТ, уровень общего билирубина и креатинина. Результаты патологоанатомического исследования также не выявили какой-либо патологии органов и тканей у крыс, получавших полимер. Таким образом, результаты тестирования безвредности испытанных доз полимера свидетельствуют о том, что испытуемый полимер может быть рекомендован в качестве компонента кормовой добавки для сельскохозяйственных животных.

Список литературы

1. Ананич И.В., Дерхо М.А., Концевая С.Ю. Биохимические характеристики крови крыс. // Ветеринарная клиника. 2008. № 10. С. 10-18.
2. Анненков В.В. Реакции комплексообразования с участием поливинилазолов: автореф. дисс. ... д.х.н., Иркутск, Иркутский ГУ, 2001. 27 с.
3. Быданова В.В. Изучение диффузионных и комплексообразующих свойств высокомолекулярных водорастворимых полимеров, как возможной основы для нового вида кормовых добавок. // Проблемы биологии продуктивных животных. 2013. № 4. С. 104-112.
4. Гоженко А.И. Патогенез токсических нефропатий. // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2006. № 2. С. 25-29.
5. Грудина Н.В., Луховицкий В.И., Алексахин Р.М., Грудин Н.С., Кальницкий Б.Д., Соловьев А.М. Механизм «защитного» действия высокомолекулярных водорастворимых полимеров на распадаемость протеина кормов в рубце жвачных животных. // Доклады РАСХН. 2006. №1. С. 34-36.
6. Грудина Н.В., Быданова В.В., Исакова В.Н., Грудин Н.С. Исследование комплексообразующих свойств высокомолекулярного водорастворимого поликатионита с сывороточным белком. // Проблемы биологии продуктивных животных. 2014. № 3. С. 101-110.
7. Грудина Н.В., Быданова В.В., Грудин Н.С. Способ повышения продуктивности млекопитающих. Патент Российской Федерации № 2598915, 08 сент. 2016 г.
8. Забелина М.В. Действие тяжелых металлов на биохимические показатели крови овец. // Ветеринария. 2005. № 9. С. 45-47.
9. Заец Т.Л., Лавров В.А., Марчук А.И., Носова И.М. Изменения некоторых свойств мембраны эритроцитов и структуры эритроцитов при тяжелых ожогах в эксперименте. // Вестник экспериментальной биологии и медицины. 1990. № 1, С. 27-30.

10. Измestьева О.С., Лузянина А.А., Ершова И.Л., Жаворонков Л.П. Изучение влияния малых доз гамма-излучения на функциональное состояние эритроцитов периферической крови крыс. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2014. Т. 54. № 5. С. 493-499.
11. Кедик С.А., Панов А.В., Зайцев М.А., Черта Ю.В. Сополимеры 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона со свойствами активаторов фагоцитоза: патент РФ № 2430933 от 10.10.2011 г.
12. Кондрахин И.П., Курилов Н.В., Малахов А.Г. и др. Клиническая лабораторная диагностика в ветеринарии. М.: Агропромиздат, 1985. 287 с.
13. Кузнецов А.Ф. Справочник ветеринарного врача. М.: Лань, 2002. 896 с.
14. Малаева Е.Г., Цырульникова А.Н., Ходунов О.Б., Василькова О.Н. Нефропатии. Гомель: ГомГМУ, 2017. 76 с.
15. Новиков В.А. Трemasов М.Я. Техногенное воздействие тяжелых металлов. // Ветеринария. 2004. № 11. С. 51-55.
16. Панов А.В., Измestьева О.С., Селиванова Е.И., Кедик С.А., Яковлева Т.А., Жаворонков Л.П. Показатели гемопоэза при остром облучении мышей, обработанных сополимером N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина. // Радиация и риск. 2016. Т. 25. № 1. С. 65-75.
17. Полозюк О.Н., Ушакова Т.М. Гематология. Персиановск: Донской ГАУ, 2019. 159 с.
18. Хабриев Р.У. (Ред.). Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Москва: Изд. дом Медицина, 2005. 832 с.
19. Штефель В.О. О продолжительности воздействия при моделировании интоксикации в токсикологических и гигиенических исследованиях. // Гигиена и санитария. 1996. № 8. С. 70-72.
20. Beyth S., Polak D., Milgrom C., Weiss E.I., Matanis S., Beyth N. Antibacterial activity of bone cement containing quaternary ammonium polyethyleneimine nanoparticles. // J. Antimicrob. Chemother. 2014. Vol. 69. P. 854- 855. <<https://doi.org/10.1093/jac/dkt441>>
21. Kopeček J., Kopečková P. Design of polymer-drug conjugates. In: Drug Delivery in Oncology (Kratz F., Senter P., Steinhagen H., eds.). Chapter 17. Vol. 2. Weinheim, Germany, Wiley-VCH, 2012. P. 485-512.
22. Qu Y., Locock K., Verma-Gaur J., Hay I.D., Meagher L., Traven A. Searching for new strategies against polymicrobial biofilm infections: guanlylated polymethacrylates kill mixed fungal/bacterial biofilms. // J. Antimicrob. Chemother. 2016.-Vol. 71. P. 413-421. <<https://doi.org/10.1093/jac/dkv334>>.
23. Santos M.R.E., Fonseca A.C., Mendonca P.V., Branco R., Serra A.C., Morais P.V., Coelho F.J. Recent developments in antimicrobial polymers: a review. 2016. Materials 9: E599. <<https://doi.org/10.3390/ma9070599>>

References (for publications in Russian)

1. Ananich I.V., Derkho M.A., Kontsevaya S.Yu. [Biochemical characteristics of rat blood]. *Veterinarnaya klinika - Veterinary clinic*. 2008. 10: 10-18.
2. Annenkov V.V. *Reaktsii kompleksobrazovaniya s uchastiem polivinilazolov*. (Complex formation reactions involving polyvinilazoles). Extended Abstract of Diss. Dr. Sci. Chem., Irkutsk, Irkutskii State University, 2001. 27 p.
3. Bydanova V.V. [Study of diffusion and complexing properties of high-molecular water-soluble polymers as a possible basis for a new type of feed additives]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of productive animal biology*. 2013. 4: 104-112.
4. Gozhenko A.I. [The pathogenesis of toxic nephropathies]. *Aktual'nye problemy transportnoi meditsiny - Actual problems of transport medicine*. 2006. 2: 25-29.
5. Grudina N.V., Lukhovitskii V.I., Aleksakhin R.M., Grudin N.S., Kal'nitskii B.D., Solov'ev A.M. [Mechanism of the "protective" action of high-molecular water-soluble polymers on the feed protein disintegration in the rumen of ruminants]. *Doklady RASKh - Reports RAAS*. 2006. 1: 34-36.
6. Grudina N.V., Bydanova V.V., Isakova V.N., Grudin N.S. [Study of the complexing properties of a high-molecular water-soluble polycation exchanger with whey protein]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of productive animal biology*. 2014. 3: 101-110.
7. Grudina N.V., Bydanova V.V., Grudin N.S. *Sposob povysheniya produktivnosti mlekopitayushchikh*. (A method for increasing the productivity of mammals). *Patent of Russian Federation*. No. 2598915. 2016.
8. Izmest'eva O.S., Luzyanina A.A., Ershova I.L., Zhavoronkov L.P. [Study of the effect of low doses of gamma radiation on the functional state of rat peripheral blood erythrocytes]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2014. 54(5): 493-499.
9. Khabriev R.U. (Ed.). *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv*. (Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances). Moscow: Medicine Publ, 2005. 832 p.

10. Kedik S.A., Panov A.V., Zaitsev M.A., Cherta Yu.V. *Sopolimery 2-metil-5-vinilpiridina i N-vinilpirrolidona so svoistvami aktivatorov fagotsitoza* (Copolymers of 2-methyl-5-vinylpyridine and N-vinylpyrrolidone with properties of phagocytosis activators). Patent. RF No. 2430933. 2011.
11. Kondrakhin I.P., Kurilov N.V., Malakhov A.G. et al. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika v veterinarii*. (Clinical laboratory diagnostics in veterinary medicine). Moscow: Agropromizdat Publ., 1985. 287 p.
12. Kuznetsov A.F. *Spravochnik veterinarnogo vracha* (Reference book of the veterinarians). Moscow: Lan' Publ., 2002. 896 p.
13. Malaeva E.G., Tsyrl'nikova A.N., Khodunov O.B., Vasil'kova O.N. *Nefropatii* (Nephropathy). Gomel': GMU Publ., 2017. 76 p.
14. Novikov V.A. Tremasov M.Ya. [Technogenic impact of heavy metals]. *Veterinariya - Veterinary*. 2004. 11: 51-55.
15. Panov A.V., Izmet'seva O.S., Selivanova E.I., Kedik S.A., Yakovleva T.A., Zhavoronkov L.P. [Acute hematopoietic parameters in mice treated with a copolymer of N-vinylpyrrolidone and 2-methyl-5-vinylpyridine]. *Radiatsiya i risk - Radiation and risk*. 2016. 25(1): 65-75.
16. Polozyuk O.N., Ushakova T.M. *Gematologiya*. (Hematology). Persianovsk: Donskoy State Agrarian University Publ., 2019. 159 p.
17. Shtefel' V.O. [On the duration of exposure when modeling intoxication in toxicological and hygienic studies]. *Gigiena i sanitariya - Hygiene and sanitation*. 1996. 8: 70-72.
18. Zabelina M.V. [The effect of heavy metals on the biochemical parameters of sheep blood]. *Veterinariya - Veterinary*. 2005. 9: 45-47.
19. Zaets T.L., Lavrov V.A., Marchuk A.I., Nosova I.M. [Changes in some properties of the erythrocyte membrane and the structure of erythrocytes in severe burns in the experiment]. *Vestnik eksperimental'noi biologii i meditsiny - Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1990. 1: 27-30.

UDC 599.323.45.0857:612.11.12

Study of the effects of the use of soluble polycationite as a component of feed additives: a lifelong experiment on rats

Grudina N.V., Bydanova V.V.

*Research Institute of Radiology and Agroecology, Obninsk,
Kaluga oblast, Russian Federation*

ABSTRACT. The presence of complexing properties in high-molecular water-soluble polymers makes it possible to widely use them in various fields of industry and medicine, in particular, for the chemisorption of toxic substances, including heavy metals and radionuclides. The aim of the work was to evaluate the safety of a high molecular weight water-soluble polymer (polycation exchanger VPK-402) as a component of feed additive under experimental conditions on rats with daily feeding for 12 months. The influence of the tested polycationite was assessed by integral indicators of health, by biochemical (activities of ALT and AST enzymes, creatinine, total bilirubin) and hematological (level of leukocytes, erythrocytes, leukoformula, etc.) tests, as well as by the results of necropsy. It was established that the polymer at doses of 1 and 2 mg/kg in a life-long experiment did not have a negative effect on the main hematological and biochemical blood parameters. The results of necropsy also did not reveal any pathology of internal organs and tissues. In experimental animals receiving the supplement, there was a slight increase in the content of hemoglobin in erythrocytes mass in comparison with the control ($P < 0.05$). Concluded that the tested polycationite VPK-402 can be recommended for use as a component of feed additives for farm animals.

Keywords: feed additives, polycationites, harmlessness, rats, biochemical parameters of blood, necropsy

Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology. 2022. 1: 100-109

Поступило в редакцию: 10.11.2021 Получено после доработки: 20.12.2021

Сведения об авторах:

Грудина Наталья Владимировна, д.б.н., в.н.с. 8(48439)969-62. 8(905)641-47-73.
n.grudina2014@yandex.ru