

ОКУПАЕМОСТЬ ЗАТРАТ НА ПРОВЕДЕНИЕ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ НАНО ПРЕПАРАТАМИ В ЖИВОТНОВОДСТВЕ.

В последние годы развивается новый подход к получению терапевтических препаратов, основанный на иммобилизации лекарственных средств на полимерных носителях. Одними из самых успешных примеров таких смесей являются композитные материалы, которые сформированы из основного вещества, тем или иным образом распределенного в объеме второго вещества, называемого матрицей. Особый интерес представляют материалы построенные одновременно из органической и неорганической составляющих.

В последние десятилетия разработаны многочисленные системы носителей лекарственных веществ, используемые, как средства контролируемого распределения лекарств в органах и тканях организма. Сопоставимость «нано-био» (10^{-9}) размеров позволяет внедрить достижения нанотехнологии в биологию, создавая объекты для медицинской и ветеринарной диагностики, целевой терапии, молекулярной и клеточной биологии. Наночастицы представляют собой эффективный подход в создании новейших систем адресной доставки лекарственных средств к определенным органам - мишеням.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования стало изучение действия нанокompозитного препарат йодистый милдронат на организм животных при йоддефицитных состояниях.

Материалы и методы исследований. При проведении исследований мы руководствовались изучением всего комплекса методологических приемов с учетом экологических, клинических и метаболических приемов состояния животного.

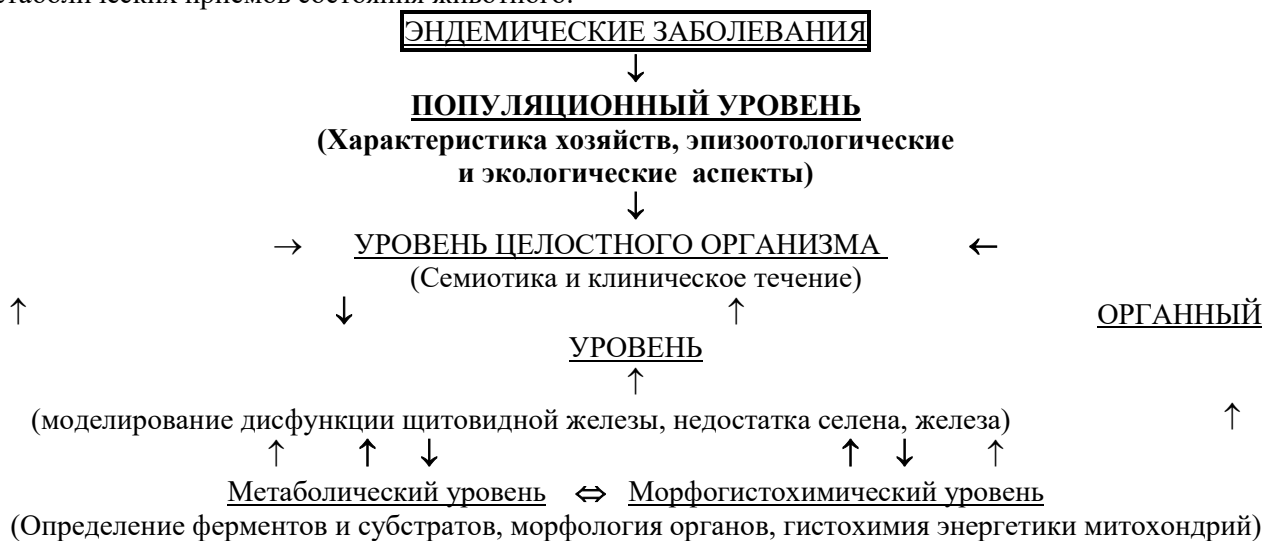


Рис. 1. Принципиальная схема методологии исследования животных

Организационно-экономическая характеристика хозяйств. Работы проводились: в учхозе “Молодежный” ИрГАУ, находится в 11 км от центра г. Иркутска, имеет одно отделение, расположенное в п. Молодежный. В основном хозяйство специализируется на выращивании овощных культур капуста, морковь, свекла, картофель. В хозяйстве имеется молочно-товарная ферма на 33 головы, и 50 голов молодняка текущего и прошлого года. Хозяйство себя кормами не обеспечивает, и они в основном завозятся из других хозяйств области. Рационы кормления коров составляются согласно потребностям животных с учетом их продуктивности, живой массы и наличия кормов в хозяйстве;

В ФГБНУ Иркутский НИИСХ (ферма Пивовариха) находится в 10 км от г. Иркутска. Развитая дорожная сеть обеспечивает хорошую связь с областным центром, с пунктом сбыта сельскохозяйственной продукции. Хозяйство имеет молочно-мясо-картофельное направление.

Биохимические исследования проводились на базе ФГБУ «Научный центр проблем здоровья и репродукции человека» СО РАМН г. Иркутск. Морфологические и гистохимические исследования проводились в ИЛЦ ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия». Нанокондитные препараты йода – МДИ (йодистый милдронат) были синтезированы в ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского» СО РАН.

Работа является одним из этапов научных исследований, выполненных авторами в соответствии с планом научно-исследовательской работы, проводимой сотрудниками ФГБОУ ВО ИрГАУ (номер государственной регистрации 01200602837).

Согласно современным представлениям, увеличение размеров щитовидной железы в йоддефицитных районах, обусловлено снижением уровня тиреоидных гормонов в организме, что через гипоталамус приводит к стимуляции биосинтеза тиреотропного гормона. Последний, стимулируя все этапы метаболизма йода, приводит на первых стадиях заболевания к компенсаторной гипертрофии железы, а затем к ее гиперплазии, часто с образованием узловых очагов (опухоли) (Хенниг, 1976; Тепперман, Тепперман, 1989; Кондрахин, 1989; Георгиевский, 1990; Eckholm, 1990; Авцын и др., 1991; Дедов и др., 1992; Basic and clinical..., 1994; Хазипов, Аскарлова, 1999 и др.).

С целью профилактики йод-дефицитных состояний используются препараты содержащие йод, существенным недостатком их является нестабильность самого йода в этих препаратах, и контроль поступления в организм йода невозможно установить.

В Иркутской области недостаток йода в почве, является геохимической патологией. Помимо этого, йод играет фундаментальную роль во многих метаболических функциях. Он участвует в поддержании **иммунной системы** Jang M. 2005.; **улучшает подвижность сперматозоидов** (Corazza A.. 2008.), **активирует гормоны щитовидной железы** (Eckelman M.J. 2008; **а также способствует профилактике раковых заболеваний** (Johnson N.C. 2008).

Клиническая характеристика животных при заболеваниях. Больные животные выявлялись комплексом методов, описанных рядом авторов (Шарабрин и др., 1986, Ильина О.П. и др 2000). Этот комплекс включал в себя: увеличение железы, состояние кожи и ее дериватов-сухость, кератоз, истончение волосяного покрова, алопецию, низкий вес при рождении, заторможенность рефлекса сосания, признаки диареи у телят, чубатость и грива, недоразвитие вымени. Отмечается, также повышенная частота abortов, рождение нежизнеспособного молодняка и высокий уровень отхода их в течение первого месяца жизни, а также отставание календарного возраста от биологического и последующее нарушение воспроизводительной функции.

Для постановки диагноза анализировали весь комплекс клинических проявлений заболевания, причем наиболее приоритетным считалось увеличение размеров щитовидной железы более 5-8 см (размером с гусиное яйцо), а состояние гипотиреоза (которое косвенно связано с размерами щитовидной железы) оценивали по содержанию тиреоидных гормонов

Сущность нашего подхода заключалась в том, что мы использовали в качестве потенциального транспортера йодидов через белково-липидные структуры биологических мембран йодид 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропиононой кислоты йодистый милдронат (МДИ), полученный в лаборатории В.А.Лопырева института химии Сибирского отделения РАН (г.Иркутск).

Влияние йодистого милдроната (МДИ) на энергетический метаболизм и тиреоидный статус животных

Согласно результатам многочисленных исследований, одним из важнейших механизмов биосинтеза тиреоидных гормонов является процесс всасывания и транспорта йодидов через клеточную мембрану в тиреоциты с помощью йодного симпортера, который может лимитировать многостадийный процесс образования этих регуляторных факторов. Нужно отметить, что из области теоретических представлений, основанных на кинетике транспорта иона йода через мембрану фолликулярной клетки, данное явление получило практическое подтверждение, отражающее нормализацию тиреоидного статуса.

Таблица 1

Показатели энергетического метаболизма и уровень холестерина и тиреоидных гормонов в условиях моделирования гипофункции щитовидной железы и при воздействии йодосодержащих препаратов, (M±m)

Показатели n=11	Характер эксперимента			
	Контроль	Мерка-золил	Мерказолил+К J	Мерка-золил+ МДИ
Холестерол, мм моль/л	5,1±0,50	7,6±0,65	7,5±0,60	5,5±0,40
Цитрат, мк моль/л	146±7,0	114±7,3	105±8,2	149±9,01
Сукцинат, мк моль/л	70±4,1	98±9,0	92±7,2	73±5,0
Лактат, мк моль/л	1,47±0,110	2,23±0,13	1,98±0,102	1,49±0,101
ТТГ, мк МЕ/мл	0,824±0,202	2,27±0,165	1,82±0,161	0,150±0,036
T ₃ нмоль/л	0,831±0,067	0,423±0,037	0,472±0,022	0,727±0,071
СДГ печени, н моль в мин. на мг белка	83±7,1	55±7,0	60±6,01	146±16,02
СДГ почек н моль в мин. на мг белка	175±12,0	150±14,1	178±11,0	210±9,01

Как показали проведенные нами исследования (табл.), торможение функций щитовидной железы с помощью мерказолила приводит к значительному повышению содержания тиреотропный гормон (ТТГ) (275% от контрольного уровня $P < 0,05$). Важно отметить, что добавка йодистого калия в этих условиях снижает концентрацию этого гипотиреоидного гормона лишь на 19,8%, в то время, как добавление МДИ на фоне гипотиреоза уменьшает концентрацию ТТГ даже ниже исходного уровня.

Так, при гипотиреозе отмечается почти двухкратное достоверное снижение T₃, которое практически не корректируется добавкой йодистого калия. Вместе с тем добавка МДИ на фоне снижения тиреоидного статуса мерказолилом приводит к восстановлению концентрации T₃ в сыворотке крови которое статистически не отличается от уровня этого показателя в контрольной группе. Из результатов этой таблицы можно также видеть весьма характерные изменения концентрации непрямого маркера тиреоидного статуса холестерина. Так же как и в опытах с тиреотропным гормоном (ТТГ) и T₃, МДИ предотвращает повышение этого показателя при гипотиреозе, в то время как йодистый калий в этом отношении неэффективен.

При исследовании изменения содержания энергетических субстратов в условиях экспериментального гипотиреоза (табл.) можно видеть, что они сходны с таковыми, обнаруженными нами при эндемическом зобе у телят и коров. На фоне введения мерказолила отмечается снижение цитрата и повышение уровня сукцината и лактата. Добавка йодистого калия в этих опытах оказывается неэффективной. В отличие от йодистого калия добавка МДИ приводит к нормализации указанных показателей, которое статистически не отличаются от показателя контрольной группы.

Нами также установлено, что экспериментальный гипотиреоз вызывает снижение активности СДГ в гомогенатах печени и почек по сравнению с уровнем контрольной группы, которое существенно выражено в печени на (33,7%). МДИ в отличие от йодистого калия повышает активность этого фермента, что также наиболее отчетливо наблюдается в печени (175% от контроля).

Важно отметить, что добавление МДИ на фоне экспериментальной гипофункции щитовидной железы в отличие от йодистого калия сопровождается заметным повышением активности сукцинат дегидрогеназа (СДГ) в самой щитовидной железе. Об этом свидетельствуют результаты наших гистохимических исследований этого фермента, согласно которым в серии с применением МДИ количество зерен формазана (критерий активности фермента) существенно выше, чем в других подопытных группах телят.

Для коррекции, тиреоидного статуса и энергетического метаболизма, которые определяют нарушения многих функций целостного организма, мы использовали органический препарат йода нового поколения йодистый милдронат (МДИ), который оказал положительный эффект при экспериментальном гипотиреозе у крыс вызванный введением антитиреоидного препарата мерказолила, аналогичный эффект также получен на телятах у которых клинически выявлен эндемический зоб.

В результате проведенных исследований было установлено, что йодистый милдронат (МДИ) в отличие от йодистого калия в течение 10 дней вызывает нормализацию тиреоидного статуса, снижение концентрации ТТГ и восстановление биоэнергетических показателей у животных.

Наночастицы представляют собой эффективный подход в создании новейших систем доставки лекарственных средств.

При расчетах всех затрат на проведение лечебных мероприятий при эндемическом зобе, нами получено окупаемость затрат и доход в размере один рубль двадцать копеек.

Список использованной литературы

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. и др. // Микроэлементозы человека. - М.: Медицина, 1991.- 496 С.
2. Ветеринарная токсикология с основами экологии: учеб. пособие / под ред. М.Н. Аргунова. СПб.: Лань, 2007. 416 с
3. Георгиевский В. И. Физиология сельскохозяйственных животных. // М.: Агропромиздат, 1990.- 511 С.
4. Дедов И.И., Юденич О.Н., Герасимов Г.А. и др. Эндемический зоб. Проблемы и решения // Проблемы эндокринологии, 1992. - № 3. - с. 6-15.
5. Ильина О.П., Власов Б.Я., Тарнуев Ю.А. Этиопатогенетические и клинические аспекты течения эндемического зоба у крупного рогатого скота.- Иркутск.: Изд-во Иркутской ГСХА, 2000.- 2, с.98
6. Кашин В.К. Биогеохимия, физиология и агрохимия йода // Л.: Наука, 1987. – 261 С.
7. Колесникова Л.И. Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе осложнений беременности: автореф. дис. д-ра мед. наук. Иркутск, 1993. 39 с
8. Кудрявцев А.П. Токсическая дистрофия печени поросят. Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1984. 260 с
9. Кондрахин И.П., Курилов Н.П., Малахов А.Г. и др. Клиническая лабораторная диагностика в ветеринарии / - М.: Агропромиздат, 1985. - 287 С.
10. Конструирование наночастиц для адресной доставки терапевтических средств в клетки и их органеллы / Ткачук В.А. и др. // Междунар. форум по нанотехнологиям Rusnanotech-08: сб. тез. докл. 2008. С.191Niemeyer С.М.
11. Nanoparticles, proteins and nucleic acids: Biotechnology meets materials science // Angew. Chem. Int. Edn. Eng. 2001. Vol.40. P.4128 - 4158).
12. Тепперман Д., Тепперман Х.. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / М.: Мир, 1989. - 656 С.
13. Хазипов Н.З., Аскарова А.Н. Биохимия животных / Казань, 1999. –291 С.
14. Хенниг А. Минеральные вещества, витамины и биостимуляторы в кормлении с.-х. животных / М.: Колос, 1976. - 559 С.
15. Чхенкели В.А., Чхенкели Г.Д., Гаськова Н.Г. Некоторые аспекты проблемы йоддефицита в г. Иркутске // Сибирск. медицин. журн. - 1998. - № 4. - с. 10
16. Basic and clinical endocrinology / Ed.Greenspan F.S. and Baxter J.D. -Norwalk,1994. - 769 p.
17. Clarkson T.W. The toxicology of mercury-current exposures and clinical manifestations. P.1731–1737; Griffiths C. A comparison of the monetized impact of IQ decrements from mercury emissions. P. 841–847).
18. Jang M. Characterization and recovery of mercury from spent fluorescent lamps // Waste Management. 2005. Vol. 25. P.5–14; Corazza A. Mercury dosing solutions for fluorescent lamps // Journal of Physics D-Applied Physics. 2008. Vol.41 p.144007
19. Eckelman M.J. Spatial Assessment of Net Mercury Emissions from the Use of Fluorescent Bulbs // Environmental Science & Technology. 2008. Vol.42. P.8564–8570;
20. Johnson N.C. Mercury vapor release from broken compact fluorescent lamps and in situ capture by new nanomaterial sorbents // Environmental Science & Technology. 2008. Vol.42. P.5772–5778).