

ВЕТЕРИНАРИЯ И ЗООТЕХНИЯ VETERINARY MEDICINE AND ANIMAL SCIENCE

Научная статья

УДК 619: 612.12

doi : 10.34655/bgsha.2023.70.1.005

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА ЦИНКА «АСПАРЦИНК» В ОРГАНИЗМЕ ФАЗАНОВ

Мария Вячеславовна Новикова¹, Николай Александрович Пудовкин²,
Наталья Ивановна Захаркина³, Дмитрий Владимирович Воробьев⁴

^{1,2,3,4} Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева, Астрахань,
Россия

Автор, ответственный за переписку: Николай Александрович Пудовкин,
niko-pudovkin@yandex.ru

Аннотация. В статье изложены результаты исследований по изучению фармакокинетической характеристики препарата цинка «Аспарцинк» в организме фазанов. Целью работы явилось изучение фармакокинетических параметров препарата цинка «Аспарцинк» в организме фазанов. Исследования проводили на фазанах северо-кавказской породы. Птицы содержались в условиях ГБУ АО «Дирекция Южных ООП» и ГООХ «Астраханское», соответствующих санитарным нормам, при свободном доступе к воде и корму, при естественном освещении и температуре окружающего воздуха от 20 до 22°С. Сыворточный цинк анализировали колориметрическим методом на полуавтоматическом анализаторе Mindray BA-88A с использованием наборов для колориметрического определения сыворточного цинка. Фармакокинетические параметры рассчитывали с использованием некомпартментной внесосудистой модели, применяемой для кривых распределения цинка в плазме. Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени рассчитывали с использованием смешанного логарифмически-линейного метода трапеций. Значения максимальной концентрации в плазме и времени достижения максимальной концентрации в плазме определяли непосредственно по кривой зависимости концентрации в плазме от времени. Установлено, после введения хелатного соединения цинка в сывортке крови фазанов прослеживаются период повышения концентрации цинка, период максимальной концентрации и период понижения элемента. Наивысшая концентрация цинка установлена на 2-е сутки, далее происходит плавное снижение. Фармакокинетическая характеристика препарата цинка «Аспарцинк» подчиняется классической модели фармакокинетики. Установлено быстрое распределение лекарственного соединения от центрального к периферическому компартментам и хорошо выраженная диффузия соединения. Это подтверждается достаточно быстрым установлением времени максимальной концентрации в сывортке крови птиц.

Ключевые слова: фармакокинетика, аспарцинк, фазаны, цинк, сывортка крови.

Original article

PHARMACOKINETIC CHARACTERISTICS OF ZINC PREPARATION “ASPARZINC” IN PHEASANTS

Maria V. Novikova¹, Nikolai A. Pudovkin², Natalia I. Zakharkina³, Dmitry V. Vorobyov⁴

^{1,2,3,4} Astrakhan State University named after V.N. Tatishchev

Corresponding author: Nikolai A. Pudovkin, niko-pudovkin@yandex.ru

Abstract. *The article presents the results of studies on the pharmacokinetic characteristics of zinc preparation “Asparzinc” in pheasants. The aim of the work was to study the pharmacokinetic parameters of zinc preparation “Asparzinc” in pheasants. The studies were carried out on pheasants of the North Caucasian breed. Pheasants were kept at the SBU of JSC “Directorate of Southern PLO and GOH “Astrakhan”, under the conditions corresponding to sanitary standards, with free access to water and feed, with natural light and ambient temperature from 20 to 22 ° C. Serum zinc was analyzed by the colorimetric method on a semi-automatic analyzer Mindray BA-88A using kits for colorimetric determination of serum zinc. Pharmacokinetic parameters were calculated using a non-compartmental extravascular model used for zinc curves distribution in plasma. The area under the curve of the plasma concentration versus time was calculated using a mixed logarithmic-linear trapezoid method. Values of the maximum plasma concentration and the time to reach the maximum plasma concentration were determined directly from the curve of the plasma concentration versus time. It was found out that after the introduction of a chelate zinc compound, there is a period of increase of zinc concentration, a period of maximum concentration and a period of decrease in the element in the pheasant blood serum, the highest concentration of zinc is set for 2 days, and then a gradual decrease occurs. The pharmacokinetic characteristics of zinc preparation “Asparzinc” follows the classical model of pharmacokinetics. A rapid distribution of the drug compound from the central to the peripheral compartments and a well-pronounced diffusion of the compound were found out. This is confirmed by a fairly rapid determination of the time of the maximum concentration in the blood serum of birds.*

Keywords: pharmacokinetics, Asparzinc, pheasants, zinc, blood serum.

Введение. Недостаточное поступление микроэлементов в организм негативно сказывается на множестве процессов его жизнедеятельности [1, 2, 3]. Микроэлементы очень важны для поддержания здоровья и продуктивности птиц. Цинк входит в состав более 200 металлоферментов и поэтому играет очень важную роль во многих физиологических процессах, протекающих в организме птицы. Из-за своих многочисленных ролей Zn жизненно важен для поддержки развития костей и тканей, качества яичной скорлупы, а также для правильного функционирования иммунной системы и др. [4, 5].

Различные источники дополнительного цинка, такие как оксиды, цитраты или сульфаты, добавляются в рационы к дополнению к тому, что обеспечивается растительными кормами [6].

Однако многие из этих источников имеют низкую биодоступность, могут вызы-

вать раздражение слизистой оболочки кишечника или приводить к увеличению экскреции микроэлементов в окружающую среду [7, 8].

В последние 10 лет все больше внимания уделяется определению эффективности органического цинка для улучшения репродуктивной способности производителей, жизнеспособности потомства и иммунного статуса. Органические источники Zn популярны для домашней птицы, поскольку они обладают большей биодоступностью и не вызывают негативных последствий, как после кормления неорганическими соединениями [9].

Таким образом, необходимо оценить оптимальную потребность в цинке для производства яиц, а также для эмбрионального развития и продуктивности потомства птицы. Очень важно знать точные механизмы влияния органических источников цинка в повышении иммуно-

го статуса и антиоксидантных способностей птицы и потомства.

Цель – изучить фармакокинетические параметры препарата цинка «Аспарцинк» в организме фазанов.

Методика исследований. Исследования были выполнены в 2022 г. в лаборатории кафедры ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева», а также на базе совместной научно-исследовательской лаборатории фундаментальных и прикладных проблем биогеохимии и ветеринарной медицины Волго-Каспийского региона Астраханского государственного университета им. В.Н. Татищева и Института геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского.

Исследования проводили на фазанах северо-кавказской породы. Птицы содержались в условиях ГБУ АО «Дирекция Южных ООП и ГООХ «Астраханское», соответствующих санитарным нормам, при свободном доступе к воде и корму, при естественном освещении и температуре окружающего воздуха 20 – 22°C. Средняя массы птицы составляла 1,9 кг.

Птицы были поделены на 3 группы по 10 голов в каждой: первая опытная группа получала препарат в дозе 1,0 мг/кг массы тела, вторая опытная группа получала препарат в дозе 2,0 мг/кг массы тела с кормом однократно, третья группа служила контролем. Отбор проб крови

осуществляли в следующие временные промежутки: перед введением препарата (контроль); после введения препарата через 0,25 ч, 1 ч, 3 ч, 6 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 144 ч и 240 ч.

Сывороточный цинк анализировали колориметрическим методом на полуавтоматическом анализаторе Mindray BA-88A с использованием наборов для колориметрического определения сывороточного цинка. Результаты представлены в виде микромолей на литр (мкмоль/л).

Фармакокинетические параметры рассчитывали с использованием некомпартментной внесосудистой модели, применяемой для кривых распределения цинка в плазме. Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) рассчитывали с использованием смешанного логарифмически-линейного метода трапеций. Значения максимальной концентрации в плазме и времени достижения максимальной концентрации в плазме определяли непосредственно по кривой зависимости концентрации в плазме от времени.

Статистическую обработку результатов эксперимента проводили с помощью компьютерной программы Excel 2010.

Результаты и их обсуждение. Результаты распределения и выведения цинка как основного действующего вещества препарата представлены на рисунке.

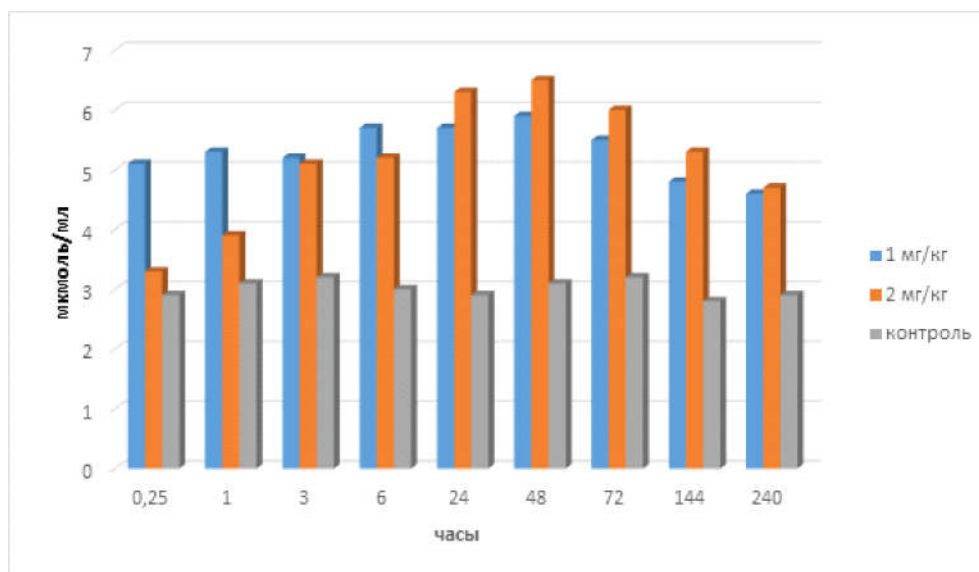


Рисунок. Динамика концентрации цинка в сыворотке крови фазанов при введении минерального комплекса препарата цинка «Аспарцинк» (n=10)

Установлено, после введения хелатного соединения цинка в сыворотке крови фазанов прослеживается период повышения концентрации цинка, период максимальной концентрации и период понижения элемента (рис.).

Исходная после введения изучаемого соединения в дозе 1 мг/кг массы тела концентрация цинка через 0,25 часа повысилась на 75,8% ($5,1 \pm 0,07$ мкмоль/л), через 1 – на 71,0% ($5,3 \pm 0,08$ мкмоль/л), через 3 – на 62,5% ($5,2 \pm 0,01$ мкмоль/л), через 6 – на 76,7% ($5,7 \pm 0,05$ мкмоль/л), через 24 – на 96,7% ($5,7 \pm 0,07$ мкмоль/л), через 48 – на 90,3% ($5,9 \pm 0,03$ мкмоль/л), через 72 – на 71,2% ($5,5 \pm 0,06$ мкмоль/л), через 144 – на 71,4% ($4,8 \pm 0,01$ мкмоль/л), через 240 – 58,7% ($4,6 \pm 0,02$ мкмоль/л) относительно контрольных значений. После введения хелатного соединения цинка максимальная концентрация элемента установлена через 24-48 часов, далее происходит снижение.

После увеличения дозы до 2 мг/кг также произошли изменения. Через 0,25 часа повысилась на 13,8% ($3,3 \pm 0,05$ мкмоль/л), через 1 – на 25,8% ($3,9 \pm 0,05$ мкмоль/л), через 3 – на 59,3% ($5,1 \pm 0,07$ мкмоль/л),

через 6 – на 73,3% ($5,2 \pm 0,01$ мкмоль/л), через 24 – в 2,2 раза ($6,3 \pm 0,03$ мкмоль/л), через 48 – в 2,1 раза ($6,5 \pm 0,09$ мкмоль/л), через 72 – на 87,5% ($6,0 \pm 0,03$ мкмоль/л), через 144 – на 89,2% ($5,3 \pm 0,08$ мкмоль/л), через 240 – 58,6% ($4,7 \pm 0,03$ мкмоль/л) относительно контрольных значений.

Количество цинка в сыворотке крови относительно невелико и составляет всего около 0,1% от общего содержания цинка в организме. Цинк циркулирует в связанном состоянии с альбуминами, микроглобулином и в комплексе с аминокислотами. Примерно в пять раз больше цинка содержится в цельной крови, при этом на эритроциты приходится примерно 75% общего количества. Однако, примерно 85% эритроцитарного цинка находится в комплексе с карбоангидразой и с трудом поддается обмену.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой биодоступности и усвояемости препарата.

Далее мы рассчитали фармакокинетические параметры изучаемого соединения. Результаты исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Фармакокинетические (ФК) показатели в сыворотке крови фазанов при введении минерального комплекса на основе цинка

№ п/п	Название	1 мг/кг	2 мг/кг
		величина ФК показателей	
1	Полная площадь под кривой «концентрация – время» ((мкг·ч)/мл)	136,75±9,02	351,42±13,87
2	Среднее время удержания (Ч)	245,25±6,25	184,33±7,54
3.	Клиренс (мл/мин)	0,001±0,0001	0,008±0,0002
4.	Период полуэлиминации (Ч)	55,00±3,58	47,39±2,83
5.	Время максимальной концентрации (ч)	48,00±0,58	48,33±0,89
6.	Периферический объем распределения (л)	0,198±0,09	0,393±0,59

Площадь под кривой зависимости концентрации в крови от времени отражает количество ксенобиотика, которое эффективно достигло системного кровообращения, и поэтому зависит как от степени биодоступности, так и от скорости, с которой ксенобиотик удаляется из организма. По сути, АUC представляет собой интегрированный профиль зависимости концентрации ксенобиотика от времени и

является хорошим индикатором внутреннего воздействия или дозы в организме, поскольку учитывает не только концентрацию ксенобиотика в крови, но и время присутствия ксенобиотика в крови (т. е. в центральном отделе) и, таким образом, в организме. Установлено, что после введения препарата цинка «Аспарцинк» в дозе 2 мг/кг АUC выше в 2,6 раза по сравнению с величиной после введения изуча-

емого соединения в дозе 1 мг/кг (табл. 1).

Среднее время удержания – это показатель, характеризующий время пребывания молекул лекарственных веществ в организме. После введения препарата цинка в дозах 1 мг/кг и 2 мг/кг массы тела изучаемый показатель составил $245,25 \pm 6,25$ Ч и $184,33 \pm 7,54$ Ч соответственно.

Установлено, что после введения препарата цинка «Аспарцинк» в дозах 1 мг/кг и 2 мг/кг массы тела клиренс составил 0,001 мл/мин и 0,008 мл/мин соответственно. Клиренс – это способность организма выводить эндогенный ксенобиотик. Клиренс описывается как количество элиминированного объема лекарственного вещества в крови, из которой оно будет полностью удалено в единицу времени.

Клиренс обратно пропорционален периоду полувыведения. Чем выше клиренс, тем короче период полувыведения и наоборот. Период полуэлиминации препарата – это время, за которое из организма выводится 50% препарата. После введения соединения цинка в дозах 1 мг/кг и 2 мг/кг массы тела искомый показатель составил $55,00 \pm 3,58$ Ч и $47,39 \pm 2,83$ Ч соответственно.

Периферический объем распределения представляет собой количество лекарственного средства в препарате или дозе с измеряемой концентрацией лекарственного средства в крови или сыворотке. В нашем случае периферический объем распределения составил $0,198 \pm 0,09$ л (1 мг/кг) и $0,393 \pm 0,59$ л (2 мг/кг). Периферический объем распределения не обязательно соответствует какому-либо проявлению физиологического объема или площади. Хорошо растворимые соединения имеют небольшой объем распределения [10].

Заключение. Таким образом, после введения препарата цинка «Аспарцинк» фазанам, независимо от дозы, отчетливо прослеживается повышение минерального элемента в сыворотке крови птиц. Наивысшая концентрация цинка установлена на 2-е сутки, далее происходит плавное снижение.

Фармакокинетическая характеристика минерального комплекса на основе цинка подчиняется классической модели фармакокинетики. Установлено быстрое распределение лекарственного соединения от центрального к периферическому компартментам и хорошо выраженная диффузия соединения. Это подтверждается достаточно быстрым установлением временем максимальной концентрацией в сыворотке крови птиц.

Список источников

1. Биологическая характеристика цинка, железа и меди на организм человека / О.А. Абеуова, К.С. Темиреева, Г.Н. Тукубаева, А.Т. Серікбай // Актуальные проблемы современности. 2020. № 4 (30). С. 144-150. EDN : PDDDKC
2. Куликов А.Н., Иванов И.С. Влияние хелатных комплексов меди и цинка с глицином на организм белых мышей и овец романовской породы // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2017. Т. 232. № 4. С. 93-99. EDN : ZVRHSB
3. Шаронина Н.В., Мухитов А.З., Дежаткина С.В. Содержание минеральных элементов в тканях кур-несушек при включении в рацион соевой окары // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. 2017. № 4 (40). С. 169-173. doi : 10.18286/1816-45-2017-4-169-173. EDN : YKHMHP
4. Биодобавки на основе модифицированного и обогащенного аминокислотами цеолита при выращивании молодняка индек / С.В. Дежаткина, Н.А. Феоктистова, Е.В. Панкратова, Н.А. Проворова, Е.С. Салмина // Аграрная наука. 2021. № 11-12. С. 20-23. doi : 10.32634/0869-8155-2021-354-11-12-20-23. EDN : EPBBDV
5. The Assessment of Dietary Organic Zinc on Zinc Homeostasis, Antioxidant Capacity, Immune Response, Glycolysis and Intestinal Microbiota in White Shrimp / J. Yang, T. Wang, G. Lin, M. Li, Y. Zhang, K. Mai // Antioxidants. 2022. №11(8). Pp. 1492. doi : 10.3390/antiox11081492
6. Ахмед М.А.М. Миграция микроэлементов в организме овец в биогеохимических условиях Астраханской области / М.А.М. Ахмед, Н.И. Захаркина, Н.А. Пудовкин, Е.Н. Щербакова // Аграрный научный журнал.

2021. № 6. С. 43-47. doi : 10.28983/asj.y2021i6pp43-47. EDN : ZNPDJ

7. Зирук И.В. Влияние комплекса микроэлементов на основе L-аспарагиновой кислоты на морфофункциональные показатели подсвинков / И.В. Зирук, В.В. Салаутин, М.Е. Копчекчи. Саратов : Издательство "Саратовский источник", 2022. 185 с.

8. Зирук И.В. Влияние хелатов на динамику накопления минералов в организме подсвинков // Ветеринарный врач. 2019. № 5. С. 10-15. doi: 10.33632/1998-698X.2019-5-10-15. EDN : EDJZOW

9. Бактерицидные и фунгицидные свойства аспарагината цинка / А.А. Смирнова, Т.Н. Родионова, Е.С. Красникова, М.П. Мариничева // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. 2016. № 4 (20). С. 30-35.

10. Фармакокинетические параметры препарата ферран / Н.А. Пудовкин, П.В. Смутнев, И.Ю. Кутепова, Т.Ю. Поперечнева // Вестник Саратовского госагроуниверситета им. Н.И. Вавилова. 2011. № 8. С. 20-22. EDN : NYJAXF

References

1. Abeuova O.A., Temireeva K.S., Tukubaeva G.N., Serikbay A.T. Biological characteristics of zinc, iron and copper on the human body. *Aktual'nyye problemy sovremennosti*. 2020;4(30):144-150 (In Russ.)

2. Kulikov A.N., Ivanov I.S. The influence of chelated complexes of copper and zinc with glycine on the body of investigated animals. *Uchenyye zapiski kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N.E. Bauman*. 2017;232(4):93-99 (In Russ.)

3. Sharonina N.V., Mukhitov A.Z., Dezhatkina S.V. Content of mineral elements in tissues of laying hens in case of application

of soy okara in their. *Vestnik Ulyanovskoy gosudarstvennoy selskokhozyaystvennoy akademii*. 2017;4(40):169-173 (In Russ.)

4. Dezhatkina S.V., Feoktistova N.A., Pankratova E.V., Provorova N.A., Salmina E.S. Dietary supplements based on modified and enriched with amino acids zeolite in the cultivation of young turkeys. *Agrarian science*. 2021;11-12:20-23 (In Russ.)

5. J. Yang, T. Wang, G. Lin, M. Li, Yu. Zhang, K. Mai. Assessment of dietary organic zinc on zinc homeostasis, antioxidant capacity, immune response, glycolysis and intestinal microbiota in white shrimp. *Antioxidants*. 2022;11(8):1492.

6. Ahmed M.A.M., Zakharkina N.I., Pudovkin N.A., Shcherbakova E.N. Migration of trace elements in the body of sheep in the biogeochemical conditions of the Astrakhan region. *The agrarian scientific journal*. 2021;6:43-47 (In Russ.)

7. Ziruk I.V., Salautin V.V., Kopchekchi M.E. The influence of a complex of trace elements based on d-aspartic acid on morphofunctional indicators of podsvinkov. *Saratov : Izdatelstvo "Saratovskiy istochnik"*. 2022. 185 p. (In Russ.)

8. Ziruk I.V. The effect of chelates on the dynamics of accumulation of minerals in swine organism. *Veterinarnyy Vrach*. 2019;5:10-15 (In Russ.)

9. Smirnova A.A., Rodionova T.N., Krasnikova E.S., Marinicheva M.P. Bactericidal and fungicidal properties of zinc asparaginate. *Rossiyskiy zhurnal Problemy veterinarnoy sanitarii, gigiyeny i ekologii*. 2016;4(20):30-35 (In Russ.)

10. Pudovkin N.A., Smutnev P.V., Kutepova I.Y., Pererechneva T.Y. Pharmacokinetic characteristics of the preparation ferran. *Vestnik Saratovskogo gosagrouniversiteta im. N.I. Vavilova*. 2011;8:20-22 (In Russ.)

Информация об авторах

Мария Вячеславовна Новикова – аспирант кафедры ветеринарно-санитарной экспертизы продуктов животноводства и растениеводства, veterinaria-2011@mail.ru;

Николай Александрович Пудовкин – доктор биологических наук, профессор кафедры ветеринарно-санитарной экспертизы продуктов животноводства и растениеводства;

Наталья Ивановна Захаркина – кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой ветеринарной медицины, veterinaria-2011@mail.ru;

Дмитрий Владимирович Воробьев – доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой ветеринарно-санитарной экспертизы продуктов животноводства и растениеводства, veterinaria-2011@mail.ru.

Information about the authors

Maria V. Novikova – post-graduate student, Chair of Veterinary and Sanitary Expertise of Animal Husbandry and Crop Production, veterinaria-2011@mail.ru;

Nikolai A. Pudovkin – Doctor of Science (Biology), Professor, Chair of Veterinary and Sanitary Expertise of Animal and Crop Products, veterinaria-2011@mail.ru;

Natalia I. Zakharkina – Candidate of Science (Biology), Associate Professor, Head of the Chair of Veterinary Medicine, veterinaria-2011@mail.ru;

Dmitry V. Vorobyov – Doctor of Science (Biology), Associate Professor, Head of the Chair of Veterinary and Sanitary examination of animal products and plant growing, veterinaria-2011@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 24.10.2022; одобрена после рецензирования 17.11.2022; принята к публикации 21.02.2023.

The article was submitted 24.10.2022; approved after reviewing 17.11.2022; accepted for publication 21.02.2023.