

DOI: 10.33284/2658-3135-102-1-6

УДК 636.5:577.17

**Сравнительная продуктивность цыплят бройлеров при инъекционном введении  
разноразмерных ультрадисперсных частиц железа***Е.А. Сизова<sup>1,2</sup>, Е.В. Яушева<sup>1</sup>*<sup>1</sup> ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук»<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет»

**Аннотация.** Исследования проводились с целью определения влияния разноразмерных ультрадисперсных препаратов элементарного железа на продуктивность и метаболизм цыплят-бройлеров. Ультрадисперсные частицы железа синтезированы методом высокотемпературной конденсации. Тест с использованием генноинженерного люминесцирующего штамма *Echerichia coli* K12 TG1 (*in vitro*) не выявил токсичность ультрадисперсных частиц и их агломератов. В эксперименте на 120 цыплятах-бройлерах «Смена 7» (*in vivo*) дана сравнительная оценка эффективности однократной внутримышечной инъекции препаратов железа с размером частиц  $80\pm 5$  нм (ультрадисперсные частицы);  $923,7\pm 29,6$  нм (агломераты ультрадисперсных частиц) и  $9,8\pm 0,4$  мкм (микрочастицы). Использование препаратов позволило увеличить живую массу цыплят. Максимальная разница с контрольной группой была достигнута при использовании ультрадисперсных частиц на 4 сутки после инъекции – 9,8 % ( $P\leq 0,01$ ); агломератов – на 17 сутки – 4,97 % ( $P\leq 0,01$ ); микрочастиц – на 17 сутки – 8,5 % ( $P\leq 0,01$ ). Инъекции препаратов железа сопровождались увеличением отложения протеина в суточном приросте цыплят: при использовании ультрадисперсных частиц – на 1,3-4,3 г, агломератов – на 0,6-1,4, микрочастиц – на 0,1-1,4 г. Использование препаратов железа сопровождалось увеличением содержания аргинина в печени цыплят по сравнению с контролем: при использовании ультрадисперсных частиц на 2,25 % ( $P\leq 0,05$ ) – через сутки, на 3,78 % ( $P\leq 0,05$ ) – через 7 суток после инъекции. При использовании агломератов – через 7 суток на 2,08 % ( $P\leq 0,05$ ), микрочастиц – через 21 сутки на 3,86 % ( $P\leq 0,05$ ). Таким образом, для разноразмерных частиц элементарного железа показаны сходные биологические эффекты, нарастающие по мере уменьшения размера частиц. Дальнейшего исследования требуют решения по совместному использованию препаратов ультрадисперсных частиц металлов и аргинина.

**Ключевые слова:** цыплята-бройлеры, ультрадисперсные частицы, препараты железа, продуктивность.

UDC 636.5:577.17

**Comparative productivity of broiler chickens injected with variously sized ultrafine iron particles***Е.А. Sizova<sup>1,2</sup>, Е.В. Yausheva<sup>1</sup>*<sup>1</sup> FSBSI «Federal Research Center for Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences»<sup>2</sup> FSBEI HE «Orenburg State University»

**Summary.** Studies were conducted to determine the effect of various size ultradisperse preparations of elemental iron on the productivity and metabolism of broiler chickens. Ultrafine iron particles were synthesized by high-temperature condensation. The test using the genetically engineered luminescent strain of *Echerichia coli* K12 TG1 (*in vitro*) did not reveal the toxicity of ultrafine particles and their agglomerates. In the experiment on 120 Broiler chickens «Smena 7» (*in vivo*), a comparative assessment of the effectiveness of a single intramuscular injection of iron preparations with a particle size of  $80\pm 5$  nm (ultrafine particles);  $923.7\pm 29.6$  nm (agglomerates of ultrafine particles) and  $9.8\pm 0.4$   $\mu$ m (microparticles) was made. The use of preparations allowed to increase the live weight of chickens. The maximum differ-

ence with the control group was achieved using ultrafine particles on day 4 after injection – 9.8 % ( $P \leq 0.01$ ); agglomerates – on day 17 it was 4.97 % ( $P \leq 0.01$ ); microparticles – on the 17th day 8.5 % ( $P \leq 0.01$ ). Injections of iron preparations were accompanied by an increase in protein concentration in daily increase in chickens: with the use of ultrafine particles by 1.3-4.3 g, agglomerates by 0.6-1.4, microparticles by 0.1-1.4. The use of iron preparations was accompanied by an increase in the arginine content in liver of chickens compared with the control. After using ultrafine particles the increase was by 2.25 % ( $P \leq 0.05$ ) – a day later, by 3.78 % ( $P \leq 0.05$ ) – 7 days after the injection. After using agglomerates for 7 days – it increased by 2.08 % ( $P \leq 0.05$ ), microparticles – after 21 days by 3.86 % ( $P \leq 0.05$ ). Thus, for different particles of elemental iron, similar biological effects were shown, increasing with decreasing particle size. Further research requires solutions for the combined use of ultrafine particles of metals and arginine.

**Key words:** broiler chickens, ultrafine particles, iron preparations, productivity.

### **Введение.**

Ультрадисперсные формы жизненно необходимых металлов и их соединений могут найти широкое использование в животноводстве в свойстве препаратов микроэлементов. Это обуславливается наименьшей токсичностью наночастиц металлов [1-5], наиболее значимой биодоступностью микроэлементов из наночастиц в сопоставлении с классическими препаратами [6-8].

В этой связи определённый интерес представляют работы, направленные на создание новых препаратов железа. Железодефицитная анемия сохраняется в качестве основного расстройства обмена веществ человека, затрагивая более 1 млрд жителей нашей планеты [9]. Сельскохозяйственные животные также широко подвержены этому заболеванию.

Современная терапия железодефицитной анемии включает пероральные препараты железа, в том числе простые соли  $Fe^{+2}$ , растворимые хелатные формы  $Fe^{+2}$  или  $Fe^{+3}$ . Эти препараты имеют ряд недостатков: расстройства желудочно-кишечного тракта [10-11], изменения состава микрофлоры в толстом кишечнике [12-13] и др. Терапия железодефицитной анемии включает и внутримышечные инъекции препаратов. Недостатком этого метода являются негативные последствия для организма по причине образования активных форм кислорода в реакциях Фентона, Хабера-Вайса.

Ультрадисперсные частицы железа и его соединений могут рассматриваться как выгодная альтернатива существующим препаратам. Известны работы, демонстрирующие ростостимулирующие, ранозаживляющие эффекты наножелеза [14-16]. Продемонстрирована перспектива  $nanoFe^{+3}$  в качестве пищевой добавки [17-18].

Одним из направлений совершенствования препаратов на основе ультрадисперсных частиц является уточнение размера частиц вещества. Различия в биологических свойствах железа с размерными частицами показаны [19-20]. Уменьшение размера частиц железа повышает абсорбцию элемента [6]. В то же время известна связь токсичности наночастиц с их размерами [21-22].

### **Цель исследования.**

Изучение продуктивного действия и влияния на метаболизм цыплят-бройлеров препаратов УДЧ железа в зависимости от размера частиц.

### **Материалы и методы исследования.**

**Объект исследования.** Цыплята-бройлеры «Смена-7».

Обслуживание животных и экспериментальные исследования были выполнены в соответствии с инструкциями Russian Regulations, 1987 (Order No. 755 on 12.08.1977 the USSR Ministry of Health) and «The Guide for Care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press Washington, D.C. 1966)». При выполнении исследований были приняты меры, чтобы свести к минимуму страдания животных и уменьшения испытываемых образцов.

**Схема эксперимента.** *Получение и аттестация препаратов железа.* Ультрадисперсные частицы железа синтезированы методом высокотемпературной конденсации на установке Миген-3 в Институте энергетических проблем химической физики РАН (г. Москва, Россия). Методика синтеза описана ранее [23]. Для синтеза использовано металлическое железо чистотой 99,99 %. Препарат микрочастиц приобретён у компании Alfa Aesar GmbH & Co KG (США). Материаловедче-

ская аттестация препаратов включала: электронную сканирующую и просвечивающую микроскопию на приборах JSM 7401F и JEM-2000FX («JEOL», Япония). Рентгенофазовый анализ выполнен на дифрактометре ДРОН-7. По итогам аттестации установлено, что частицы железа размером  $80 \pm 5$  нм содержат кристаллического металла в ядре  $96,0 \pm 4,5$  %, оксида металла –  $4,0 \pm 0,4$  %; толщина оксидной плёнки на поверхности частиц – 6 нм. Микрочастицы железа размером  $9,8 \pm 0,4$  мкм – с чистотой 99,5 %, толщина оксидной плёнки – 7 нм.

*Предварительные исследования препаратов железа.* Препараты железа были предварительно протестированы для учёта дисперсии и оценки биологической активности частиц. В эксперименте водная взвесь частиц подвергалась воздействию ультразвуком (частота – 35 кГц, мощность – 300 (450) Вт, амплитуда колебаний – 10 micrometer) в течение 0,33-30 мин.

Анализ морфометрических показателей частиц в образцах проводился методом атомно-силовой микроскопии в контактном режиме с использованием микроскопа SMM-2000 (Россия). В ходе распознавания применялись кантилеверы MSCT-AUNM (Park Scientific Instruments, США) с прочностью балки 0,01 Н/м и радиусом кривизны иглы 15-20 нм. Численный морфометрический анализ приобретённых изображений проводили с применением штатного программного обеспечения микроскопа.

Изучение биологической активности полученных образцов частиц железа *in vitro* проводилось в тесте ингибирования бактериальной биолюминесценции. В качестве объекта воздействия использован генноинженерный люминесцирующий штамм *Echerichia coli* K12 TG1, конститутивно экспрессирующий *luxCDABE*-гены природного морского микроорганизма *Photobacterium leiongnathi* 54D10 (НВО «Иммунотех», г. Москва, Россия).

Реализация теста производилась по алгоритму, предложенному Deryabin et al. [24]. Исследуемое вещество вносили в ячейки 96-луночных планшетов из непрозрачного пластика. В каждую ячейку добавляли по 150 мкл взвеси люминесцирующих бактерий. Интенсивность свечения смесей оценивали на люминометре LM-01T («Immunotech», Чехия) в течение 180 мин с интервалом 3 мин. Результаты влияния порошка наночастиц Fe на интенсивность бактериальной биолюминесценции (I) оценивали с использованием формулы

$$I = \frac{Ik_{0\text{мин}} \times Io_{n\text{мин}}}{Ik_{n\text{мин}} \times Io_{0\text{мин}}},$$

где  $Ik$  и  $Io$  – интенсивность свечения контрольных и опытных проб на 0-й и n-й минутах измерения.

Исследования *in vivo* были проведены на цыплятах-бройлерах «Смена-7» в условиях вивария Оренбургского государственного университета.

Кормление и содержание птицы производилось в соответствии с рекомендациями [25]. Кормление осуществлялось полнорационными комбикормами, включавшими в период с 14 по 21 сутки: пшеница – 32,4 %, кукуруза – 17,3 %, отруби пшеничные – 10 %, шрот соевый – 20 %, шрот подсолнечный – 10 %, кукурузный глютен – 4 %, масло подсолнечное – 5 %, соль поваренная – 0,3 %, известняковая мука – 1 %; с 21 по 35 сутки: пшеница – 34,7 %, кукуруза – 10 %, отруби пшеничные – 15 %, шрот соевый – 20 %, шрот подсолнечный – 10 %, кукурузный глютен – 4 %, масло подсолнечное – 5 %, соль поваренная – 0,3 %, известняковая мука – 1 %. Поение – вволю из nippleльных поилок.

Для проведения исследований в инкубатории птицефабрики «Оренбургская» были приобретены 150 цыплят-бройлеров кросса «Смена 7». По итогам десятидневных наблюдений за ростом и развитием сформированы 4 группы (n=30). Вся птица находилась в одинаковых условиях кормления и содержания. В 14-дневном возрасте однократно внутримышечно (в бедренную группу мышц) цыплятам вводили: I группе – препарат ультрадисперсных частиц железа ( $80 \pm 5$  нм); II – препарат агломератов частиц железа ( $923,7 \pm 29,6$  нм); III – препарат микрочастиц железа ( $9,8 \pm 0,4$  мкм); IV (контроль) – стерильный 0,9 % раствор NaCl в объёме 200 мкл/гол. Приобретённый препарат подвергали ультрафиолету, затем пропускали через ультразвук (частота – 35 кГц; мощность – 300 (450) Вт, амплитуда колебаний – 10 micrometer). Продолжительность ультразвуковой обработки для I и III групп – 30 минут, II группы – 20 сек. Дозировка железа составила 2 мг/кг живой массы птицы и обосновывалась ранее проведёнными исследованиями [26]. В течение эксперимента цыплят ежедневно взвешивали.

Убой цыплят производился в 15-, 21- и 35-суточном возрасте. Это соответствовало 1, 7 и 21 суткам после инъекции железа. Индивидуально для каждой особи определяли массу пера, кожи, мякоти тушки, внутренних органов, желудочно-кишечного тракта, внутреннего жира, крови и др. В тканях определяли содержание протеина (метод Кьельдаля), содержание сырого жира (метод Сокслета). На основании полученных данных рассчитывали отложение в теле цыплят протеина и жира по периодам.

С целью дальнейшего проверки гипотезы Faddah et al. [27] о связи обмена аргинина с действием частиц металлов изучен аминокислотный состав печени. Массовая доля аминокислот в печени определена методом капиллярного электрофореза на приборе «Капель-105М» («Люмэкс», Россия). Пробоподготовка включала: гомогенизацию тканей печени, высушивание при температуре +60...+70 °С и измельчение. Имеющиеся образцы тканей печени подвергали кислотному или щелочному (только для триптофана) сольволизу воды. Гидролиз проводили при температуре +110 °С в течение 14-16 ч. Согласно завершению кислотного гидролиза пробы подвергали фильтрации (по завершению щелочного гидролиза фильтрация не велась). Гидролизаты смешивали со множеством реактивов и выпаривали в потоке тёплого воздуха. Сухой остаток разбавляли в дистиллированной воде и подвергали обработке в центрифуге. Образованную надосадочную жидкость изучали методом капиллярного электрофореза.

**Оборудование и технические средства.** Лабораторные исследования проводились в Испытательном центре ЦКП ФГБНУ ФНЦ БСТ РАН (аттестат аккредитации № RA.RU.21ПФ59 от 02.12.15). Морфологические показатели определяли с помощью автоматического гематологического анализатора модель URIT-2900 Vet Plus («URIT Medical Electronic Co., Ltd», Китай). Биохимические исследования сыворотки крови проводились на автоматическом анализаторе CS-T240 («DIRUI Industrial Co., Ltd», Китай) с использованием коммерческих наборов для ветеринарии ДиаВетТест (Россия) и Randox Laboratories Limited (United Kingdom).

**Статистическая обработка.** Данные представлены как среднее ( $M$ ) и стандартная ошибка среднего ( $m$ ). Статистический анализ выполняли с помощью офисного программного комплекса «Microsoft Office» с применением программы «Excel» («Microsoft», США) с использованием методик ANOVA в программе «Statistica 10.0» («StatSoft Inc.», США). Достоверность различий сравниваемых показателей определяли по  $t$ -критерию Стьюдента. Достоверными считали значения при  $P \leq 0,05$ .

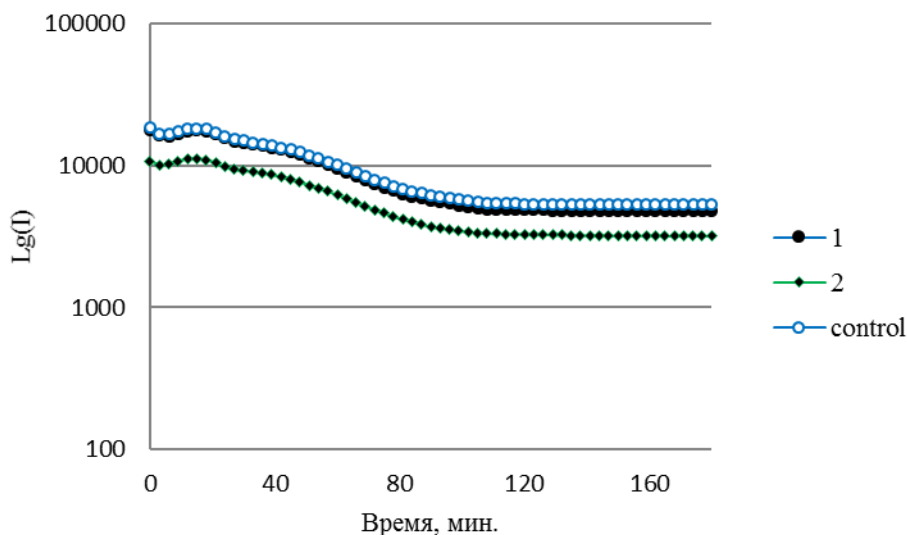
### Результаты исследования.

Ультразвуковая обработка водной взвеси наночастиц железа способствовала разрушению агрегатов наночастиц железа. При диспергировании в течение 20 сек, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 мин получены комплексы размером  $923,7 \pm 29,6$ ;  $383,7 \pm 83,4$ ;  $257,5 \pm 49,2$ ;  $211,9 \pm 31,1$ ;  $175 \pm 34,5$ ;  $151,2 \pm 43,2$ ;  $142,2 \pm 38,5$  и  $119,8 \pm 23,8$  нм соответственно.

Образцы, содержащие наночастицы железа исходного размера ( $80,5 \pm 5,5$  нм), были получены при диспергировании более 15 мин. Количество агрегатов наночастиц в образцах составляло от 3 до 5 %.

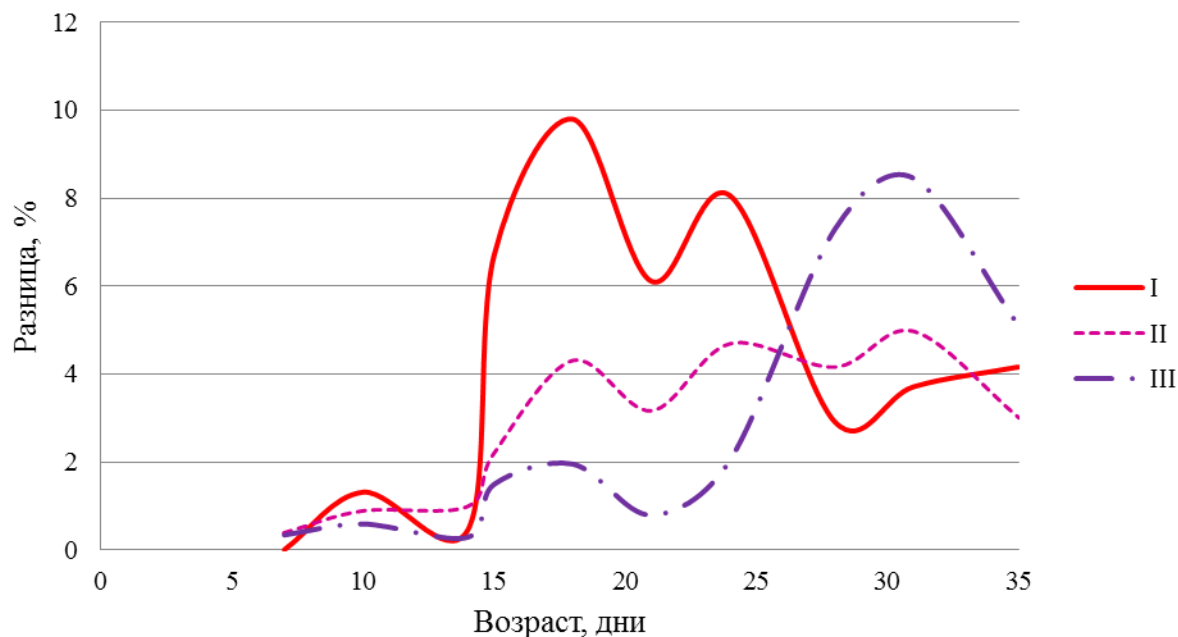
Наши исследования не выявили токсичности использованных препаратов железа. Контакт *E.coli* K12 TG1 с агрегатами частиц железа 923 нм и ультрадисперсными частицами 80,5 нм не приводил к подавлению свечения бактерий (рис. 1).

Живая масса цыплят в I группе спустя сутки после введения была выше контрольных значений на 6,7 % ( $P \leq 0,01$ ), через 10 суток – на 8,06 % ( $P \leq 0,01$ ), через 21 день – на 4,16 % ( $P \leq 0,01$ ). Максимальная разница в живой массе – 9,8 % ( $P \leq 0,01$ ) отмечалась на 4 сутки. Введение агрегатов частиц железа сопровождалось достоверным увеличением живой массы на 10 и 17 сутки после введения (+4,69-4,97 %,  $P \leq 0,01$ ). Наиболее отдалённые ростостимулирующие эффекты были характерны для препарата микрочастиц железа. Изменения были отмечены только на 3 неделе после введения микрочастиц (+7-8 %,  $P \leq 0,01$ ).



**Рис. 1** – Кинетика свечения *E.coli* с клонированными luxCDABE-генами *P. leiognathi* при взаимодействии с наночастицами железа  $d=80\pm 5$  нм (1) и прочно удерживаемых между собой наночастиц железа  $d=923,7\pm 29,6$  нм (2). По оси абсцисс – время контакта, мин; по оси ординат – регистрируемые значения интенсивности свечения

В исследованиях на цыплятах показано ростостимулирующее действие препаратов железа (рис. 2).



**Рис. 2** – Динамика разницы (%) по живой массе между контрольной и опытными группами цыплят-бройлеров ( $n=30$ ). Цыплятам однократно в 14-суточном возрасте внутримышечно (в бедро) вводили препараты элементарного железа с размером частиц в I группе  $80\pm 5$  нм, во II –  $923,7\pm 29,6$  нм, в III –  $9,8\pm 0,4$  мкм

Механизм ростостимулирующего эффекта препаратов ультрадисперсных частиц железа может быть объяснён изменениями метаболизма в теле цыплят. В I группе отмечено повышение концентрации железа в сыворотке крови через сутки на 15,8 % ( $P \leq 0,01$ ), через 7 суток – на 5,15 % ( $P \leq 0,05$ ). На 21 сутки содержание железа в сыворотке было увеличено только в III группе на 8,71 % (табл. 1).

Таблица 1. Содержание железа и общего белка в сыворотке крови цыплят

Показатель	Группа	Возраст цыплят, сутки		
		15	21	35
Железо, мкмоль/л	I	21,2±0,12**	20,4±0,12**	19,4±0,06
	II	19,1±0,09**	19,6±0,03	19,7±0,09
	III	18,6±0,09	19,9±0,07*	21,2±0,03*
	Контроль	18,3±0,09	19,4±0,06	19,5±0,09
Общий белок, г/л	I	24,5±0,09**	34,5±0,14**	48,5±0,12**
	II	24,3±0,07	30,9±0,17*	43,9±0,15**
	III	24,2±0,03	33,4±0,15*	46,8±0,15**
	Контроль	23,9±0,12	29,3±0,09	42,8±0,12

Примечание: \* –  $P \leq 0,05$ , \*\* –  $P \leq 0,01$

Ростостимулирующее действие препаратов железа определялось изменениями в метаболизме. Это отмечалось по динамике концентрации общего белка в сыворотке крови (табл. 1). Аналогичным образом изменялось общее содержание протеина в теле цыплят (табл. 2).

Таблица 2. Содержание протеина в теле и суточном приросте цыплят, г/гол.

Группа	В теле			В суточном приросте тела		
	возраст, сутки			возрастной период, сутки		
	15	21	35	15	15-21	21-35
I	82,9±1,33	157,7±3,51	303,9±6,35	11,77	10,69	10,44
II	80,0±0,57	141,3±1,44	297,7±2,76	8,87	8,75	11,17
III	79,9±0,58	137,3±1,32	315,7±5,11	8,77	8,20	12,74
Контроль	78,6±0,86	135,7±1,59	294,9±4,87	7,47	8,15	11,37

Содержание протеина в теле цыплят I группы в 15 суток превышало уровень контроля на 5,5 % ( $P \leq 0,05$ ), в 21 сутки – на 16,2 % ( $P \leq 0,01$ ), 35 – на 3,1 %. Эта разница и определила больший прирост массы опытной птицы. Гипотеза влияния препаратов железа на белковый обмен может быть построена с учётом исследований аминокислотного состава печени. Использование ультрадисперсных частиц железа сопровождалось достоверным увеличением процента аргинина в печени по сравнению с контрольной группой спустя сутки на 2,25 % ( $P \leq 0,05$ ), через 7 суток после введения – на 3,78 % ( $P \leq 0,05$ ) (рис. 3).

Во II группе повышение содержания аргинина отмечалось через 7 суток после введения на 2,08 % ( $P \leq 0,05$ ), в III – только через 21 сутки после инъекций на 3,86 % ( $P \leq 0,05$ ). В наших исследованиях мы отмечали тенденцию к снижению отложения жира в приросте массы тела цыплят I группы с 15 по 21 сутки (табл. 3).

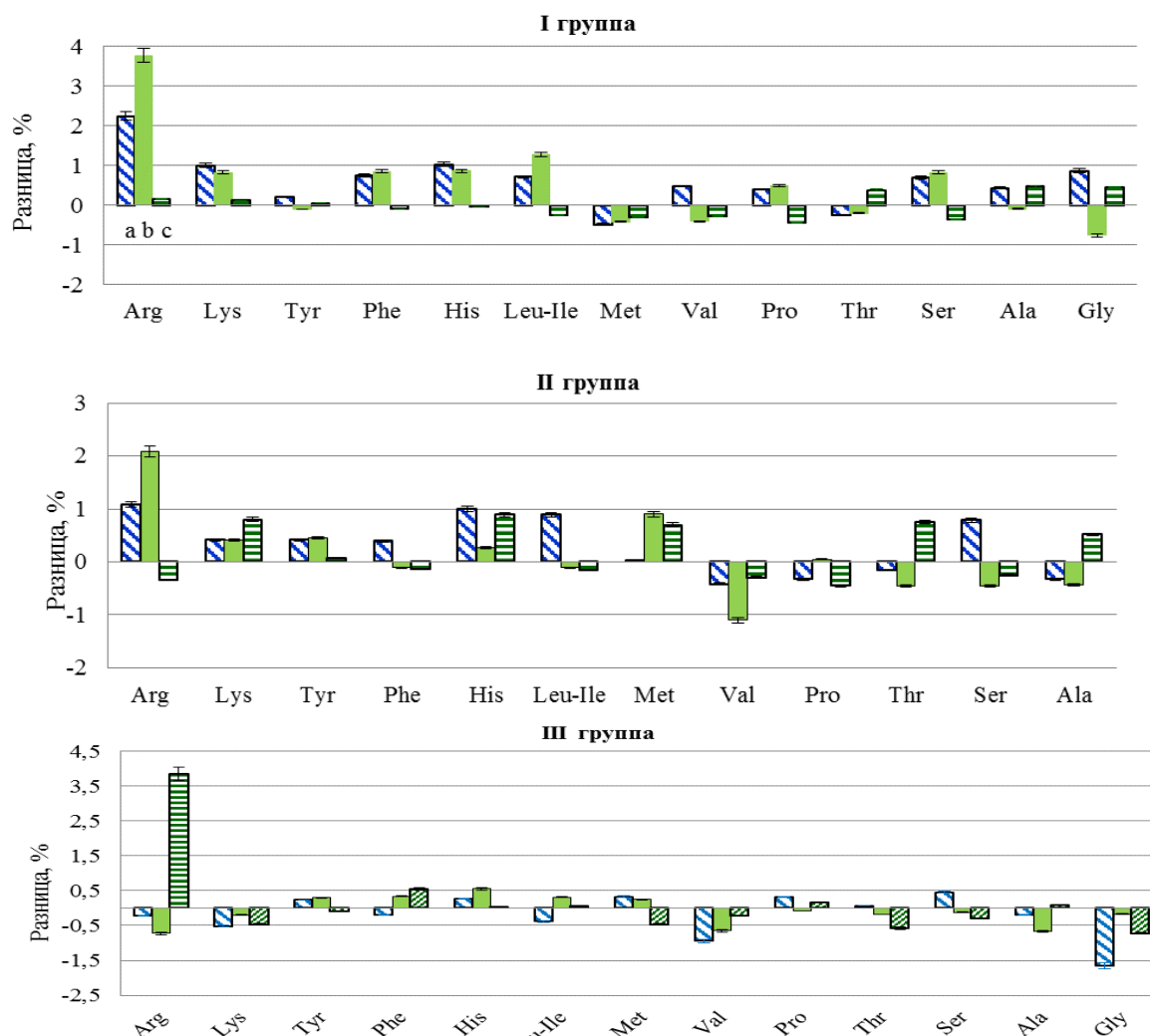


Рис. 3 – Разница содержания аминокислот в печени цыплят в возрасте 15, 21 и 35 суток при однократном (14-суточный возраст) введении ультрадисперсных частиц железа (I), их агломератов (II) и микрочастиц железа (III) по сравнению с контролем, где возраст цыплят-бройлеров составлял: а – 15 суток, б – 21 сутки, с – 35 суток

Таблица 3. Содержание жира в теле и приросте цыплят, г/гол

Группа	В теле			В суточном приросте		
	возраст, сутки			период, сутки		
	15	21	35	15	15-21	22-35
I	49,1±2,3	79,1±4,07	193,7±6,23	3,61	4,28	8,18
II	51,3±1,34	88,7±5,15	184,7±3,65	5,81	5,35	6,85
III	48,9±1,36	85,7±2,89	195,0±3,26	3,41	5,25	7,81
Контроль	50,0±2,33	81,3±3,97	167,7±5,67	4,51	4,45	6,17

Повышение концентрации аргинина в печени могло стать следствием активизации синтеза макрофагов в ответ на введение частиц железа. В наших исследованиях количество моноцитов достоверно увеличивалось спустя сутки после инъекций на 16,3 и 12 % ( $P \leq 0,01$ ) в I и III группах соответственно; в 2,17 раза ( $P \leq 0,01$ ) – во II группе относительно контроля. Содержание моноцитов

через 7 суток после введения высокодисперсных частиц железа было выше чем в контроле на 5,56 и 8,89 % в I и III группах; в 1,53 раза ( $P \leq 0,01$ ) – во II группе. Уровень моноцитов в 35-дневном возрасте опытной птицы был увеличен только в III группе на 2,19 % (табл. 4). Концентрация гемоглобина спустя сутки после введения ультрадисперсных частиц была увеличена на 21,1 % относительно контроля, через 7 суток после инъекций – на 3,26 %.

Таблица 4. Морфологические показатели крови цыплят-бройлеров

Показатель	Группа	Возраст цыплят, сутки		
		15	21	35
Эритроциты, $10^{12}/л$	I	2,37±0,42	3±0,39	3,11±0,01
	II	1,96±0,56	2,27±0,63	3,06±0,01
	III	2,31±0,7	3,08±0,51	3,18±0,02
	Контроль	2,3±0,92	2,7±0,68	3,09±0,63
Гемоглобин, г/л	I	128,6±7,16	114,2±11,5	132,3±5,6
	II	87,1±8,69	95,1±5,1	130,7±7,5
	III	110,2±7,2	127,6±6,8	135,4±6,8
	Контроль	106,2±3,8	110,6±10,6	130,3±3,6
МНС, пг	I	62,1±9,6	57,7±6,4	53,7±4,7
	II	51,2±7,6	51,4±8,6	52,5±7,5
	III	53,9±7,3	62,6±4,2	54,01±8,2
	Контроль	53,2±9,4	56,4±8,9	52,9±8,9
Гематокрит, %	I	25,8±1,9	29±2,4	29,2±2,1
	II	21,8±2,6	22,8±2,4	28,7±1,5
	III	23,8±3,7	27,5±0,87	31±2,6
	Контроль	23,8±2,4	25,2±0,9	28,8±2,8
Тромбоциты, $10^{12}/л$	I	60±4,2	83,9±7,5	100,5±6,2
	II	61,8±5,2	67,7±6,4	100,4±6,2
	III	65,9±4,8	84,5±5,6	100,7±8,4
	Контроль	67,4±4,8	88,3±6,8	100,7±8,7
Моноциты, $10^3 \text{ мм}^3$	I	1,5±0,06**	1,9±0,02	1,84±0,07
	II	2,8±0,23**	2,75±0,12**	1,8±0,06
	III	1,68±0,04**	1,96±0,09	1,87±0,07
	Контроль	1,29±0,01	1,8±0,04	1,83±0,07

Примечание: \*\* –  $P \leq 0,01$

#### Обсуждение полученных результатов.

Биологическое тестирование препаратов предпринято на основании исследований Keenan et al. [28] о токсичности частиц железа с нулевой валентностью. Установлено, что повышение участка поверхности веществ по мере уменьшения размеров частиц увеличивает способность производить активные формы кислорода [29-30]. Подтверждением отсутствия токсического действия препаратов железа являются ранее полученные данные [31-34].

Ростостимулирующее действие препаратов ультрадисперсных частиц железа на организм цыплят описано ранее [35], в том числе показан неодинаковый эффект у разноразмерных частиц [20, 36]. Отложение в организме одного грамма белка приводит к повышению массы тела на величину до 5 грамм [37].



Примечательно, что аргинин является наиболее распространённым носителем азота и основным фактором, регулирующим максимальный рост молодых животных [38, 39]. Можно предположить, что увеличение содержания аргинина в печени сопровождалось перераспределением энергии между протеином и жиром в организме цыплят. Ранее на модели цыплят-бройлеров (Cobb 500) показано сокращение массы абдоминальной жировой ткани и циркулирующих липидов под воздействием добавок диетического L-аргинина [40]. Повышение концентрации аргинина в печени могло быть фактором активизации синтеза макрофагов в ответ на внедрение ультрадисперсных элементов железа. Посредством синтеза полиаминов и белка аргинин устанавливает пролиферацию моноцитов и лимфоцитов [41]. Подобные результаты в отношении действия наноFe отмечались в исследованиях Скоркиной и других [42].

Действие ультрадисперсных частиц железа и их агломератов приводило к снижению содержания тромбоцитов (табл. 4). Аналогичное действие в отношении тромбоцитов описано для наночастиц диоксида титана [43, 44].

В результате исследования можно говорить о том, что гипотеза о воздействии размера частиц железа на рост и развитие цыплят оказалась правдивой. В опыте установлено стимулирующее действие препаратов железа на рост и откорм испытуемого животного в разных сроках после внутримышечной инъекции, в зависимости от параметров частиц. Данные результаты отмечались сходным изменением в организме цыплят-бройлеров. Увеличение активности роста сопровождалось набором массы протеина в приросте цыплят, накоплением концентраций аргинина в печени, в следствии чего увеличивалась концентрации моноцитов в крови.

Система запуска вспомогательного синтеза аргинина может быть инициирована несколькими способами, в том числе активизацией обмена веществ, кроме того, посредством синтеза оксида азота (NO). Железо и NO взаимосвязаны между собой за счёт способности сохранять постоянство внутренней среды (гомеостаза) [45].

Железо влияет на экспрессию индуцируемой NO-синтазы, индукция которой уменьшает клеточное содержание железа [46, 47]. Кроме того, содержание железа уменьшается за счёт макрофагов [48]. В свою очередь NO образуется при окислении одного из концевых атомов азота в гуанидиновой группировке L-аргинина. Это определяет тесную связь между продукцией NO и поступлением аргинина.

Развитие физиологических ступеней оксида азота из аргинина способно обладать и непрямой позитивным воздействием на эффективность животных. Также NO играет антивосполительную роль в желудочно-кишечном тракте [49].

L-аргинина обладает свойством стимуляции роста, что связано с переменной равновесия потребляемой и расходуемой энергии в пользу сгорания жира или снижение роста белой жировой ткани. L-аргинина побуждает митохондриальный биогенез и формирование бурой жировой ткани [50]. Необходимо отметить, что практическая деятельность общего применения аргинина с препаратами ультрадисперсных частиц способна приобрести обширное распространение. Доказательством данного считаются результаты исследования, в которых авторы в ходе исследования снизили ядовитое действие наночастиц ZnO за счёт использования аргинина [27]. Аргинин обладает защитными эффектами при окислительных стрессах и воспалении [51, 52].

### **Выводы.**

Таким образом, в зависимости от размера частиц отмечается стимулирующее действие препаратов железа на рост испытуемых животных на разных сроках после внутримышечной инъекции. Также выявлялись схожие перемены в организме цыплят. Увеличение интенсивности роста сопровождалось повышением массы протеина в приросте цыплят, возрастанием насыщенности аргинина в печени, закономерно вытекающим повышением концентрации моноцитов в крови.

Дальнейшего исследования требуют решения по совместному использованию препаратов ультрадисперсных частиц железа и аргинина.

Исследования выполнены при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-16-00060 П)

Литература

1. Comparison of short-term toxicity between Nano-Se and selenite in mice / J. Zhang, H. Wang, X. Yan, L. Zhang // *Life Sci.* 2005. 21. 76(10). P. 1099-1109.
2. Hao L., Wang Z., Xing B. Effect of sub-acute exposure to TiO<sub>2</sub> nanoparticles on oxidative stress and histopathological changes in Juvenile Carp (*Cyprinus carpio*) // *J Environ Sci (China)*. 2009. 21(10). P. 1459-1466.
3. Creation of nanopores on graphene planes with MgO template for preparing high-performance supercapacitor electrodes / H. Wang, X. Sun, Z. Liu, Z. Lei // *Nanoscale*. 2014. Vol. 6. Issue 12. P. 6577-6584.
4. Impact of zn nanoparticles on growth, survival and activity of antioxidant enzymes in eisenia fetida / S. Lebedev, E. Yausheva, L. Galaktionova, E. Sizova // *Modern Applied Science*. 2015. Vol. 9. No. 9. P. 34-44.
5. Yausheva E., Sizova E., Miroshnikov S. Evaluation of biogenic characteristics of iron nanoparticles and its alloys in vitro // *Modern Applied Science*. 2015. Vol. 9. No. 9. P. 65-71.
6. Synthesis, characterization, and bioavailability in rats of ferric phosphate nanoparticles / F. Rohner, F.O. Ernst, M. Arnold, M. Hilbe, R. Biebinge, F. Ehrensperger, S.E. Pratsinis, W. Langhans, R.F. Hurrell, M.B. Zimmermann // *J Nutr.* 2007. 137(3). P. 614-619.
7. Element status in rats at intramuscular injection of iron nanoparticles / E.A. Sizova, E.V. Yausheva, S.A. Miroshnikov, S.V. Lebedev, G.K. Duskaev // *Biosciences Biotechnology Research Asia*. 2015. Vol. 12. P. 119-127.
8. Assessment of morphological and functional changes in organs of rats after intramuscular introduction of iron nanoparticles and their agglomerates / E. Sizova, S. Miroshnikov, E. Yausheva, V. Polyakova // *BioMed Research International*. 2015. Vol. 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/243173>.
9. World Health Organization. Global Database on Anaemia. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2008.
10. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review / M.J. Canelo-Hidalgo, C. Castelo-Branco, S. Palacios, J. Haya-Palazuelos, M. Ciria-Recasens, J. Manasanch, L. Pérez-Edo // *Curr. Med. Res. Opin.* 2013. No. 29. P. 291-303.
11. Daily oral iron supplementation during pregnancy / P. Peña-Rosas Juan, M. De-Regil Luz, T. Dowswell, E. Viteri Fernando // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. UK: Chichester, John Wiley & Sons, Ltd., 2012.
12. The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: a randomized controlled trial in Cote d'Ivoire / M.B. Zimmermann, C. Chassard, F. Rohner, N'Goran E., C. Nindjin, A. Dostal, J. Utzinger, H. Ghattas, C. Lacroix, R.F. Hurrell // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. No. 92. P. 1406-1415.
13. Iron depletion and repletion with ferrous sulfate or electrolytic iron modifies the composition and metabolic activity of the gut microbiota in rats / A. Dostal, C. Chassard, F.M. Hilty, M.B. Zimmermann, T. Jaeggi, S. Rossi, C. Lacroix // *J. Nutr.* 2012. No. 142. P. 271-277.
14. Влияние наночастиц цинка на процессы ранозаживления / Н.Н. Глущенко, О.А. Богословская, И.П. Ольховская, Т.А. Лобаева // *Биоантиоксидант: материалы VI междунар. конф.* М., 2002. С. 114-116.
15. Biological effects connected with metal nanoparticles entry into organism / E. Sizova, S. Miroshnikov, V. Polyakova, N. Glushchenko, A. Skalny // *Ann BiolClin.* 2013. Vol. 71. No. 5. P. 568-569.
16. Growth enhancement by intramuscular injection of elemental iron nano- and microparticles / E. Sizova, E. Yausheva, D. Kosyan, S. Miroshnikov // *Modern Applied Science*. 2015. Vol. 9. No. 9. P. 17-26.
17. Ferroportin mediates the intestinal absorption of iron from a nanoparticulate ferritin core mimetic in mice / Mohamad F. Aslam, David M. Frazer, Nuno Faria, Sylvaine F. A. Bruggraber, Sarah J. Wilkins, Cornel Mirciov, Jonathan J. Powell, Greg J. Anderson, and Dora I. A. Pereira // *FASEB J.* 2014. 28(8). P. 3671-3678.

18. Iron from nanocompounds containing iron and zinc is highly bioavailable in rats without tissue accumulation / F.M. Hilty, M. Arnold, M. Hilbe, A. Teleki, J.T. Knijnenburg, F. Ehrensperger, R.F. Hurrell, S.E. Pratsinis, W. Langhans, M.B. Zimmermann // *NatNanotechnol.* 2010. 5(5). P. 374-380. doi: 10.1038/nnano.2010.79.
19. Size dependent biodistribution and toxicokinetics of iron oxide magnetic nanoparticles in mice / L. Yang, H. Kuang, W. Zhang, Z.P. Aguilar, Y. Xiong, W. Lai, H. Xu, H. Wei // *Nanoscale.* 2014. 11. 7(2). P. 625-636. doi: 10.1039/c4nr05061d.
20. Сизова Е.А. Сравнительная характеристика биологических эффектов разноразмерных наночастиц меди и железа // *Вестник российской сельскохозяйственной науки.* 2017. № 3. С. 13-17.
21. Sizova E.A., Miroshnikov S.A., Yausheva E.V. Effect of zinc-containing nanoparticles on cytomorphological and biochemical parameters in rats // *Trace Elements and Electrolytes.* 2018. Vol. 35. No. 4. P. 215-217.
22. Nano-sized and micro-sized polystyrene particles affect phagocyte function / B. Prietl, C. Meindl, E. Roblegg, T.R. Pieber, G. Lanzer, E. Fröhlich // *Cell Biology and Toxicology.* 2014. 30(1). P. 1-16. doi: 10.1007/s10565-013-9265-y.
23. Установка для получения и исследования физико-химических свойств наночастиц металлов / А.Н. Жигач, И.О. Лейпунский, М.Л. Кусков, Н.И. Стоенко, В.Б. Сторожев // *Приборы и техника эксперимента.* 2000. № 6. С. 122.
24. Дерябин Д.Г., Поляков Е.Г. Влияние сыворотки крови человека на уровень свечения природных и рекомбинантных люминесцирующих бактерий // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2004. № 9. С. 311.
25. Рекомендации по кормлению сельскохозяйственной птицы / В.И. Фисинин, Ш.А. Имангулов, И.А. Егоров, Т.М. Околелова и др. Сергиев Посад, 2000. 67 с.
26. Сипайлова О.Ю., Лебедев С.В., Сизова Е.А. Влияние высокодисперсного порошка железа на морфофункциональное состояние селезенки (экспериментальное исследование) // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2011. Т. 9. № 8. С. 43-46.
27. Role of quercetin and arginine in ameliorating nano zinc oxide-induced nephrotoxicity in rats / L.M. Faddah, N.A. Abdel Baky, N.M. Al-Rasheed, N.M. Al Rasheed, A.J. Fatani, M. Atteya // *BMC Complement Altern Med.* 2012. 12. P. 60. doi: 10.1186/1472-6882-12-60.
28. Oxidative stress induced by zero-valent iron nanoparticles and Fe (II) in human bronchial epithelial cells / C.R. Keenan, R. Goth-Goldstein, D. Lucas, D.L. Sedlak // *Environ Sci Technol.* 2009. 15. 43(12). P. 4555-4560.
29. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage / N. Li, C. Sioutas, A. Cho, C. Misra, J. Sempf, M. Wang, T. Oberley, J. Froines, A. Nel // *Environ Health Perspect.* 2003. 111. P. 455-460.
30. Role of oxidative damage in toxicity of particulates / P. Møller, N.R. Jacobsen, J.K. Folkmann, P.H. Danielsen, L. Mikkelsen, J.G. Hemmingsen, L.K. Vesterdal, L. Forchhammer, H. Wallin, S. Loft // *Free Radic Res.* 2010. 44(1). P. 1-46. doi: 10.3109/10715760903300691.
31. Биологическая активность ионов, нано- и микрочастиц Cu и Fe в тесте ингибирования бактериальной биолуминесценции / Д.Г. Дерябин, Е.С. Алешина, Т.Д. Дерябина, Л.В. Ефремова // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2011. № 6. С. 31-36.
32. Comparative evaluation of acute toxicity of nanoparticles of zinc, copper and their nanosystems using *Stylomytilus mytilus* / E. Rusakova, D. Kosyan, E. Sizova, S. Miroshnikov, O. Sipaylova // *Oriental Journal of Chemistry.* 2015. Special-Issue1.13. P. 105-112. <http://dx.doi.org/10.13005/ojc/31.Special-Issue1.13>
33. Comparative evaluation of the toxicity of iron and its oxides nanoparticles using *Stylomytilus mytilus* / D.B. Kosyan, S.A. Miroshnikov, E.A. Sizova, E.V. Yausheva, E.A. Rusakova, S.V. Notova, A.M. Korotkova // *AAFL Bioflux.* 2015. 8(3). P. 453-460.
34. Impact of nanoparticles of heavy metals and their oxides on *Stylomytilus mytilus* / D. Kosyan, E. Rusakova, E. Sizova, S. Miroshnikov, A. Skalniy // *Ecology, Environment and Conservation.* 2015. Vol. 21. Nov. 2015. Suppl. Issue. P. 113-119.

35. Iron nanoparticles as a food additive for poultry / I.N. Nikonov, Y.G. Folmanis, G.E. Folmanis, L.V. Kovalenko, G.Y. Laptev, I.A. Egorov, V.I. Fisinin, I.G. Tananaev // *Dokl Biol Sci.* 2011. 440. P. 328-331. doi: 10.1134/S0012496611050188.

36. Size- and charge-dependent non-specific uptake of PEGylated nanoparticles by macrophages / Shann S. Yu, Cheryl M. Lau, Susan N. Thomas, W. Gray Jerome, David J Maron, James H. Dickerson, Jeffrey A. Hubbell, and Todd D. Giorgio // *J. Nanomedicine.* 2012. 7. P. 799-813. doi: 10.2147/IJN.S28531

37. Miroshnikov S.A. Transformation of Blaxter's Law for Determining the Amount of Work by an Organism for Building Body Tissue // *Russian Agricultural Sciences.* 2008. Vol. 34. No. 3. P. 193-195.

38. The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy / N.E. Flynn, C.J. Meininger, T.E. Haynes, G. Wu // *Biomed Pharmacother.* 2002. 56. P. 427-438. doi: 10.1016/S0753-3322(02)00273-1.

39. Amino acid composition of the fetal pig / G. Wu, T.L. Ott, D.A. Knabe, F.W. Bazer // *J Nutr.* 1999. 129. P. 1031-1038.

40. Dietary L-arginine supplementation reduces abdominal fat content by modulating lipid metabolism in broiler chickens / A.M. Fouad, H.K. El-Senousey, X.J. Yang, J.H. Yao // *Animal.* 2013. 7(8). P. 1239-1245. doi: 10.1017/S1751731113000347.

41. Suchner U., Heyland D.K., Peter K. Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill // *Br J Nutr.* 2002. 87. S. 121-132. doi: 10.1079/BJN2001465.

42. Влияние наночастиц железа на дыхательную функцию крови / М.Ю. Скоркина, М.З. Федорова, Е.А. Сладкова, Р.В. Деркачев, Н.А. Забияков // *Вестник Ярославского педагогического университета.* 2010. № 2. С. 101-106.

43. Nemmar A., Melghit K., Ali B.H. The acute proinflammatory and prothrombotic effects of pulmonary exposure to rutile TiO<sub>2</sub> nanorods in rats // *Exp. Biol. Med.* 2008. Vol. 233(5). P. 610-619.

44. Влияние наночастиц диоксида титана и диоксида кремния на накопление и токсичность свинца в эксперименте при их внутрижелудочном введении / А.А. Шумакова, Э.Н. Трушина, О.К. Мустафина, С.Х. Сото, И.В. Гмошинский, С.А. Хотимченко // *Вопросы питания.* 2014. № 2. С. 57-63.

45. Nitric oxide-mediated regulation of ferroportin-1 controls macrophage iron homeostasis and immune function in Salmonella infection / M. Nairz, U. Schleicher, A. Schroll, T. Sonnweber, I. Theurl, S. Ludwiczek, H. Talasz, G. Brandacher, P.L. Moser, M.U. Muckenthaler, F.C. Fang, C. Bogdan, G.J. Weiss // *ExpMed.* 2013. 210(5). P. 855-873. doi: 10.1084/jem.20121946.

46. Iron regulates nitric oxide synthase activity by controlling nuclear transcription / G. Weiss, G. Werner-Felmayer, E.R. Werner, K. Grünewald, H. Wachter, M.W. Hentze // *J. Exp. Med.* 1994. 180. P. 969-976. doi: 10.1084/jem.180.3.969.

47. Dlaska M., Weiss G. Central role of transcription factor NF-IL6 for cytokine and iron-mediated regulation of murine inducible nitric oxide synthase expression // *J. Immunol.* 1999. No. 162. P. 6171-6177.

48. Nramp1 functionality increases inducible nitric oxide synthase transcription via stimulation of IFN regulatory factor 1 expression / G. Fritsche, M. Dlaska, H. Barton, I. Theurl, K. Garimorth, G. Weiss // *J. Immunol.* 2003. 171. P. 1994-1998.

49. Amino acids and immune function / P. Li, Y.L. Yin, D.F. Li, S.W. Kim, G. Wu // *Br J Nutr.* 2007. 98. P. 237-252. doi: 10.1017/S000711450769936X.

50. Beneficial effects of L-arginine on reducing obesity: potential mechanisms and important implications for human health / J.R. McKnight, M.C. Satterfield, W.S. Jobgen, S.B. Smith, T.E. Spencer, C.J. Meininger, C.J. McNeal, G. Wu // *AminoAcids.* 2010. 39(2). P. 349-357. doi: 10.1007/s00726-010-0598-z.

51. Huang C.-C., Tsai S.-C., Lin W.-T. Potential ergogenic effects of L-arginine against oxidative and inflammatory stress induced by acute exercise in aging rats // *ExpGerontol.* 2008. 43(6). P. 571-577. doi: 10.1016/j.exger.2008.03.002.

52. Protective effects of a combination of Quercetin and vitamin E against cyclosporine A-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats / Z. Mostafavi-Pour, F. Zal, A. Monabati, M. Vessal // *HepatolRes.* 2008. 38(4). P. 385-392. doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00273.x.

References

1. Comparison of short-term toxicity between Nano-Se and selenite in mice / J. Zhang, H. Wang, X. Yan, L. Zhang // *Life Sci.* 2005. 21. 76(10). P. 1099-1109.
2. Hao L., Wang Z., Xing B. Effect of sub-acute exposure to TiO<sub>2</sub> nanoparticles on oxidative stress and histopathological changes in Juvenile Carp (*Cyprinus carpio*) // *J EnvironSci (China)*. 2009. 21(10). P. 1459-1466.
3. Creation of nanopores on graphene planes with MgO template for preparing high-performance supercapacitor electrodes / H. Wang, X. Sun, Z. Liu, Z. Lei // *Nanoscale*. 2014. Vol. 6. Issue 12. P. 6577-6584.
4. Impact of zn nanoparticles on growth, survival and activity of antioxidant enzymes in *eisenia fetida* / S. Lebedev, E. Yausheva, L. Galaktionova, E. Sizova // *Modern Applied Science*. 2015. Vol. 9. No. 9. P. 34-44.
5. Yausheva E., Sizova E., Miroshnikov S. Evaluation of biogenic characteristics of iron nanoparticles and its alloys in vitro // *Modern Applied Science*. 2015. Vol. 9. No. 9. P. 65-71.
6. Synthesis, characterization, and bioavailability in rats of ferric phosphate nanoparticles / F. Rohner, F.O. Ernst, M. Arnold, M. Hilbe, R. Biebing, F. Ehrensperger, S.E. Pratsinis, W. Langhans, R.F. Hurrell, M.B. Zimmermann // *J Nutr.* 2007. 137(3). P. 614-619.
7. Element status in rats at intramuscular injection of iron nanoparticles / E.A. Sizova, E.V. Yausheva, S.A. Miroshnikov, S.V. Lebedev, G.K. Duskaev // *Biosciences Biotechnology Research Asia*. 2015. Vol. 12. P. 119-127.
8. Assessment of morphological and functional changes in organs of rats after intramuscular introduction of iron nanoparticles and their agglomerates / E. Sizova, S. Miroshnikov, E. Yausheva, V. Polyakova // *BioMed Research International*. 2015. Vol. 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/243173>.
9. World Health Organization. Global Database on Anaemia. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2008.
10. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review / M.J. Canelo-Hidalgo, C. Castelo-Branco, S. Palacios, J. Haya-Palazuelos, M. Ciria-Recasens, J. Manasanch, L. Pérez-Edo // *Curr. Med. Res. Opin.* 2013. No. 29. P. 291-303.
11. Daily oral iron supplementation during pregnancy / P. Peña-Rosas Juan, M. De-Regil Luz, T. Dowswell, E. Viteri Fernando // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. UK: Chichester, John Wiley & Sons, Ltd., 2012.
12. The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: a randomized controlled trial in Cote d'Ivoire / M.B. Zimmermann, C. Chassard, F. Rohner, N'Goran E., C. Nindjin, A. Dostal, J. Utzinger, H. Ghattas, C. Lacroix, R.F. Hurrell // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. No. 92. P. 1406-1415.
13. Iron depletion and repletion with ferrous sulfate or electrolytic iron modifies the composition and metabolic activity of the gut microbiota in rats / A. Dostal, C. Chassard, F.M. Hilty, M.B. Zimmermann, T. Jaeggi, S. Rossi, C. Lacroix // *J. Nutr.* 2012. No. 142. P. 271-277.
14. The effect of zinc nanoparticles on wound healing processes / N.N. Glushchenko, O.A. Bogoslovskaya, I.P. Olkhovskaya, T.A. Lobayeva // *Bioantioxidant: materials of the VI Intern. conf. M.*, 2002. P. 114-116.
15. Biological effects connected with metal nanoparticles entry into organism / E. Sizova, S. Miroshnikov, V. Polyakova, N. Glushchenko, A. Skalny // *Ann BiolClin.* 2013. Vol. 71. No. 5. P. 568-569.
16. Growth enhancement by intramuscular injection of elemental iron nano- and microparticles / E. Sizova, E. Yausheva, D. Kosyan, S. Miroshnikov // *Modern Applied Science*. 2015. Vol. 9. No. 9. P. 17-26.
17. Ferroportin mediates the intestinal absorption of iron from a nanoparticulate ferritin core mimetic in mice / Mohamad F. Aslam, David M. Frazer, NunoFaria, Sylvaine F. A. Bruggraber, Sarah J. Wilkins, Cornel Mirciov, Jonathan J. Powell, Greg J. Anderson, and Dora I. A. Pereira // *FASEB J.* 2014. 28(8). P. 3671-3678.
18. Iron from nanocompounds containing iron and zinc is highly bioavailable in rats without tissue accumulation / F.M. Hilty, M. Arnold, M. Hilbe, A. Teleki, J.T. Knijnenburg, F. Ehrensperger, R.F. Hurrell, S.E. Pratsinis, W. Langhans, M.B. Zimmermann // *NatNanotechnol.* 2010. 5(5). P. 374-380. doi: 10.1038/nnano.2010.79.

19. Size dependent biodistribution and toxicokinetics of iron oxide magnetic nanoparticles in mice / L. Yang, H. Kuang, W. Zhang, Z.P. Aguilar, Y. Xiong, W. Lai, H. Xu, H. Wei // *Nanoscale*. 2014. 11. 7(2). 625-636. doi: 10.1039/c4nr05061d.
20. Sizova E.A. Comparative characteristics of biological effects of different-sized copper and iron nanoparticles // *Bulletin of russian agricultural science*. 2017. No. 3. P. 13-17.
21. Sizova E.A., Miroshnikov S.A., Yausheva E.V. Effect of zinc-containing nanoparticles on cytomorphological and biochemical parameters in rats // *Trace Elements and Electrolytes*. 2018. Vol. 35. No. 4. P. 215-217.
22. Nano-sized and micro-sized polystyrene particles affect phagocyte function / B. Prietl, C. Meindl, E. Roblegg, T.R. Pieber, G. Lanzer, E. Fröhlich // *Cell Biology and Toxicology*. 2014. 30(1). P. 1-16. doi: 10.1007/s10565-013-9265-y.
23. Installation for obtaining and studying physicochemical properties of metal nanoparticles / A.N. Zhigach, I.O. Leipunsky, M.L. Kuskov, N.I. Stoenko, V.B. Storozhev // *Instruments and Experimental Technique*. 2000. No. 6. P. 122.
24. Deryabin D.G., Polyakov E.G. The influence of human blood serum on the level of luminescence of natural and recombinant luminescent bacteria // *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2004. No. 9. P. 311.
25. Recommendations for feeding poultry / V.I. Fisinin, Sh.A. Imangulov, I.A. Yegorov, T.M. Okolelova et al. *Sergiev Posad*, 2000. 67 p.
26. Sipailova O.Yu., Lebedev S.V., Sizova E.A. Effect of fine iron powder on the morphofunctional state of the spleen (experimental study) // *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2011. Vol. 9. No. 8. P. 43-46.
27. Role of quercetin and arginine in ameliorating nano zinc oxide-induced nephrotoxicity in rats / L.M. Faddah, N.A. Abdel Baky, N.M. Al-Rasheed, N.M. Al-Rasheed, A.J. Fatani, M. Atteya // *BMC Complement Altern Med*. 2012. 2. 12. P. 60. doi: 10.1186/1472-6882-12-60.
28. Oxidative stress induced by zero-valent iron nanoparticles and Fe (II) in human bronchial epithelial cells / C.R. Keenan, R. Goth-Goldstein, D. Lucas, D.L. Sedlak // *Environ Sci Technol*. 2009. 15. 43(12). P. 4555-4560.
29. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage / N. Li, C. Sioutas, A. Cho, C. Misra, J. Sempf, M. Wang, T. Oberley, J. Froines, A. Nel // *Environ Health Perspect*. 2003. 111. P. 455-460.
30. Role of oxidative damage in toxicity of particulates / P. Møller, N.R. Jacobsen, J.K. Folkmann, P.H. Danielsen, L. Mikkelsen, J.G. Hemmingsen, L.K. Vesterdal, L. Forchhammer, H. Wallin, S. Loft // *Free Radic Res*. 2010. 44(1). P. 1-46. doi: 10.3109/10715760903300691.
31. The biological activity of ions, nano- and microparticles of Cu and Fe in the test of inhibition of bacterial bioluminescence / D.G. Deryabin, E.S. Aleshina, T.D. Deryabina, L.V. Efremova // *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2011. No. 6. P. 31-36.
32. Comparative evaluation of acute toxicity of nanoparticles of zinc, copper and their nanosystems using *Stylomytilus mytilus* / E. Rusakova, D. Kosyan, E. Sizova, S. Miroshnikov, O. Sipailova // *Oriental Journal of Chemistry*. 2015. Special-Issue1.13. P. 105-112. <http://dx.doi.org/10.13005/ojc/31.Special-Issue1.13>
33. Comparative evaluation of the toxicity of iron and its oxides nanoparticles using *Stylomytilus mytilus* / D.B. Kosyan, S.A. Miroshnikov, E.A. Sizova, E.V. Yausheva, E.A. Rusakova, S.V. Notova, A.M. Korotkova // *AACL Bioflux*. 2015. T. 8. No. 3. P. 453-460.
34. Impact of nanoparticles of heavy metals and their oxides on *Stylomytilus mytilus* / D. Kosyan, E. Rusakova, E. Sizova, S. Miroshnikov, A. Skalniy // *Ecology, Environment and Conservation*. 2015. Vol. 21. Nov. 2015. Suppl. Issue. P. 113-119.
35. Iron nanoparticles as a food additive for poultry / I.N. Nikonov, Y.G. Folmanis, G.E. Folmanis, L.V. Kovalenko, G.Y. Laptev, I.A. Egorov, V.I. Fisinin, I.G. Tananaev // *Dokl Biol Sci*. 2011. 440. P. 328-331. doi: 10.1134/S0012496611050188.

36. Size- and charge-dependent non-specific uptake of PEGylated nanoparticles by macrophages / Shann S. Yu, Cheryl M. Lau, Susan N. Thomas, W. Gray Jerome, David J Maron, James H. Dickerson, Jeffrey A. Hubbell, and Todd D. Giorgio // *J. Nanomedicine*. 2012. 7. P. 799-813. doi: 10.2147/IJN.S28531
37. Miroshnikov S.A. Transformation of Blaxter's Law for Determining the Amount of Work by an Organism for Building Body Tissue // *Russian Agricultural Sciences*. 2008. Vol. 34. No. 3. P. 193-195.
38. The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy / N.E. Flynn, C.J. Meininger, T.E. Haynes, G. Wu // *Biomed Pharmacother*. 2002. 56. P. 427-438. doi: 10.1016/S0753-3322(02)00273-1.
39. Amino acid composition of the fetal pig / G. Wu, T.L. Ott, D.A. Knabe, F.W. Bazer // *J Nutr*. 1999. 129. P. 1031-1038.
40. Dietary L-arginine supplementation reduces abdominal fat content by modulating lipid metabolism in broiler chickens / A.M. Fouad, H.K. El-Senousey, X.J. Yang, J.H. Yao. // *Animal*. 2013. 7(8). P. 1239-1245. doi: 10.1017/S1751731113000347.
41. Suchner U., Heyland D.K., Peter K. Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill // *Br J Nutr*. 2002. 87. S. 121-132. doi: 10.1079/BJN2001465.
42. The effect of iron nanoparticles on respiratory function of blood / M.Yu. Skorkina, M.Z. Fedorova, E.A. Sladkova, R.V. Derkachev, N.A. Zabinyakov // *Bulletin of Yaroslavl Pedagogical University*. 2010. No. 2. P. 101-106.
43. Nemmar A., Melghit K., Ali B.H. The acute proinflammatory and prothrombotic effects of pulmonary exposure to rutile TiO<sub>2</sub> nanorods in rats // *Exp. Biol. Med*. 2008. Vol. 233(5). P. 610-619.
44. The effect of titanium dioxide and silicon dioxide nanoparticles on lead accumulation and toxicity in the experiment with their intragastric administration / A.A. Shumakova, E.N. Trushina, O.K. Mustafina, S.Kh. Soto, I.V. Gmshinsky, S.A. Khotimchenko // *Nutrition issues*. 2014. No. 2. P. 57-63.
45. Nitric oxide-mediated regulation of ferroportin-1 controls macrophage iron homeostasis and immune function in Salmonella infection / M. Nairz, U. Schleicher, A. Schroll, T. Sonnweber, I. Theurl, S. Ludwiczek, H. Talasz, G. Brandacher, P.L. Moser, M.U. Muckenthaler, F.C. Fang, C. Bogdan, G.J. Weiss // *ExpMed*. 2013. 210(5). P. 855-873. doi: 10.1084/jem.20121946.
46. Iron regulates nitric oxide synthase activity by controlling nuclear transcription / G. Weiss, G. Werner-Felmayer, E.R. Werner, K. Grunewald, H. Wachter, M.W. Hentze // *J. Exp. Med*. 1994. 180. P. 969-976. doi: 10.1084/jem.180.3.969.
47. Dlaska M., Weiss G. Central role of transcription factor NF-IL6 for cytokine and iron-mediated regulation of murine inducible nitric oxide synthase expression // *J. Immunol*. 1999. No. 162. P. 6171-6177.
48. Nramp1 functionality increases inducible nitric oxide synthase transcription via stimulation of IFN regulatory factor 1 expression / G. Fritsche, M. Dlaska, H. Barton, I. Theurl, K. Garimorth, G. Weiss // *J. Immunol*. 2003. 171. P. 1994-1998.
49. Amino acids and immune function / P. Li, Y.L. Yin, D.F. Li, S.W. Kim, G. Wu // *Br J Nutr*. 2007. 98. P. 237-252. doi: 10.1017/S000711450769936X.
50. Beneficial effects of L-arginine on reducing obesity: potential mechanisms and important implications for human health / J.R. McKnight, M.C. Satterfield, W.S. Jobgen, S.B. Smith, T.E. Spencer, C.J. Meininger, C.J. McNeal, G. Wu // *AminoAcids*. 2010. 39(2). P. 349-357. doi: 10.1007/s00726-010-0598-z.
51. Huang C.-C., Tsai S.-C., Lin W.-T. Potential ergogenic effects of L-arginine against oxidative and inflammatory stress induced by acute exercise in aging rats // *ExpGerontol*. 2008. 43(6). P. 571-577. doi: 10.1016/j.exger.2008.03.002.
52. Protective effects of a combination of Quercetin and vitamin E against cyclosporine A-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats / Z. Mostafavi-Pour, F. Zal, A. Monabati, M. Vessal // *HepatolRes*. 2008. 38(4). P. 385-392. doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00273.x.

**Сизова Елена Анатольевна**, доктор биологических наук, руководитель центра «Нанотехнологии в сельском хозяйстве» ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук», 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, 29, тел.: 8(3532)77-39-97; доцент кафедры биологии и почвоведения ФГБОУ ВПО «Оренбургский государственный университет», 460018, г. Оренбург, просп. Победы, д. 13, e-mail: Sizova.L78@yandex.ru

**Яушева Елена Владимировна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник центра «Нанотехнологии в сельском хозяйстве» ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук», 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, 29, тел.: 8(3532)77-39-97

Поступила в редакцию 28 февраля 2019 года