



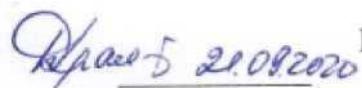
批准人
医学科学博士, Orlov S. V.
联邦国家科学机构
(医学灵长类研究所)

研究报告

“Synthesit柠檬酸铁对猴生理参数的影响研究”

对于000“NIC Synthestech”，俄罗斯

研究负责人，临床前和临床研究
实验室负责人。

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Karal-ogly", followed by the date "21.08.2020".

Karal-ogly

签名、日期

表演者名单

姓名	学术学位	职位	签名	日期
Karal-ogly D. D.	生物科学博士	科学实验室负责人	[签名]	21.09.2020
Shamsutdinova O. A.	-	研究助理	[签名]	21.09.2020
Mukhametzyanova E. I.	-	研究助理	[签名]	21.09.2020
Bulgin D. V.	医学博士	法医/病理学家	[签名]	21.09.2020
Chugueva I. I.	-	兽医师	[签名]	21.09.2020
Demerchyan A. A.	-	兽医助理	[签名]	21.09.2020

缩写列表

ALT	丙氨酸转氨酶 (Alanine transaminase)
AST	天冬氨酸转氨酶 (Aspartate transaminase)
GOST	政府标准 (Governmental standard)
IIN	单个库存编号 (Individual inventory number)
LDH	乳酸脱氢酶 (Lactate dehydrogenase)
OOO	有限责任公司 (Limited Liability Company 音译)
SOP	标准操作程序 (Standard operating procedure)
ESR	红细胞沉降率 (Erythrocyte sedimentation rate)
FSBSI «RI MP»	联邦国家预算科学机构“医学灵长类研究所”
FL	联邦法律 (Federal Law)
ALP	碱性磷酸酶 (Alkaline phosphatase)
BA	嗜碱性粒细胞 (Basophils)
E O	嗜酸性粒细胞 (Eosinophils)
GLP	良好的实验室规范 (Good Laboratory Practice)
Hct	血细胞比容 (Hematocrit)
Hgb	血红蛋白 (Hemoglobin)
LY	淋巴细胞 (Lymphocyte)
CI	颜色指数 (Color index)
M C H	平均肌体血红蛋白 (Mean corpuscular hemoglobin)
MCV	平均肌体体积 (红细胞) (Mean corpuscular volume)
MO	单核细胞 (Monocytes)
NE	嗜中性粒细胞 (Neutrophils)
Plt	血小板计数 (Platelet count)
RBC	红细胞计数 (Red blood cell count)
WBC	白细胞计数 (White blood cell count)

目录

表演者名单	2
缩写列表	3
1. 摘要	6
1.1 研究职称	6
1.2 研究目的	6
1.3 监管标准	7
1.4 动物福利监管标准	8
1.5. 客户端	8
1.6. 临床前研究实验中心	8
1.7. 临床前研究期	8
1.8 研究证实	9
1.9 选择实验动物的标准	9
1.10 研究物质给药动物的方法	9
1.11 研究人员的声明	9
1.12 生物伦理学委员会	9
2. 材料和方法	10
2.1 实验室灵长类动物	10
2.2 材料和设备	11
2.3 研究物质和比较器	12
3. 实验程序	12
3.1. 程序的方法	12
3.2. 用于静脉内给药的物质溶液的制备和给药过程	15
3.3. 研究数据归档	15
4. 结果	16

4.1. 临床观察结果	16
4.2. 饲料消耗估算	19
4.3. 体重动态	19
4.4. 体温变化的动态	21
4.5. 生化分析	28
结论	34
参考文献	35
附录1 生物伦理学委员会结论	36
附录2 主题报告：长期服用维生素和矿物质复合物 对柠檬酸铁对小鼠骨髓细胞参数的影响	38

研究论文

本研究的目的是研究Synthesit柠檬酸铁对阿德勒灵长类动物中心老恒河猴生化和血液学参数的影响。

在研究过程中，应解决以下任务：

- 为了评价Synthesit柠檬酸铁对老恒河猴生化参数动态的影响；
- 为了评价Synthesit柠檬酸铁对老恒河猴血液学参数动态的影响；
- 来评价对实验动物体重变化的影响。

该研究的临床前部分是在8（八）临床健康猴子（*Macaca mulatta*）的参与下进行的，雄性，年龄22-25岁，体重6.54-11.3公斤。参与实验的动物没有在任何先前的实验中使用，并且被安置在允许动物自由移动的笼子中。

适应期为14天。实验动物的血液学和生化分析的背景指标作为研究中的对照。

Synthesit柠檬酸铁口服给药，每日6周。

实验的持续时间为54天。在整个实验过程中，在特定的时间间隔进行了以下程序：取血样进行血液学分析和血清制备以进行进一步的生化分析，临床观察，评估中毒的临床状态和症状以及体重评估。根据研究数据结果，可以得出结论，所研究的合成柠檬酸铁重复口服给药对实验动物没有任何毒性作用。

作为该研究的结果，有人指出，以每只动物2.4毫克的日剂量重复口服给药是实验动物令人满意地耐受的。

在整个实验期间，在各组中没有观察到致死结果，在动物的临床状态中没有检测到变化，产物在实验动物中没有引起显著的体重减轻。

该报告包括37页，10个表格，3个数字和2个附录。

关键词：猴，恒河猴(*macaca mulatta*)，Synthesit柠檬酸铁

1. 摘要

1.1 研究职称

Synthesit柠檬酸铁对猴生理参数的影响研究

1.2 研究目的

研究Synthesit柠檬酸铁对实验动物生理参数和临床状况的影响。

1.3 监管标准

规范研究的主要文件如下：

- 联邦法律从12.04.2010№61-FL “关于药品流通”；
- 从2016年4月1日№199n “关于确认良好实验室规范规则的行政命令”；
- 欧亚经济委员会理事会从03.11.2016第81号决议 “关于确认欧亚经济联盟在药品流通领域的良好实验室规范规则”；
- 临床前药用产物研究指南（编辑Mironov A.N.M.，联邦国家预算机构“药用产物专家评估科学中心，2卷），莫斯科2012；
- 药品检查指南。卷IV。（编辑Mironov A.N.，M.：POLIGRAPH PLUS，2014-172p。）；
- GOST33044-2014 “良好实验室规范原则”；
- GOST№56699-2015 “医疗用途的药用产物。生物技术药物的临床前安全性研究。一般性建议”；
- ICH S6的共识准则草案增编：生物技术衍生药物的临床前安全性评估。 - 2009；
- 关于制定含有单克隆抗体的类似生物制品指南的概念文件-欧洲、中东和非洲。 - 2009；
- ICH协调三方指南抗癌药物的非临床评估S9。 - 2009；
- ICH协调三方指南生物技术衍生药物临床前安全性评估S6。 - 1997；

- 在欧亚经济联盟条例的框架内进行药用产物的生物等效性研究，由欧亚经济委员会理事会从03十一月2016的决定批准，№85。
- 在欧亚经济联盟条例的框架内进行药用产物的生物研究，由欧亚经济委员会理事会从03十一月2016的决定批准，№89。

1.4 动物福利监管标准

- GOST55453-2013 “非生产性动物饲料。一般规格”；
- “实验室动物护理和使用指南”，ISBN: 978-0-309-08389-8, 154页, 1996;
- 实验室动物的护理和使用指南, Phoenix Control Vivarium Sourcebook;
- 卫生条例SR2.2.1.3218-14“实验生物诊所 (vivariums) 的器具, 设备和维护的卫生和流行病学要求”从2014年8月29日, N51。

1.5. 客户端

组织: “NIC Synthestechn”有限公司, 俄罗斯

地址: 354002, Krasnodar region, Sochi, Kurortny prospekt 73,
of. 302 A.

1.6. 临床前研究实验中心

组织: 联邦灵长类医学研究所

地址: 354376, Krasnodar region, Sochi, s.Veseloye,
177, St. Mira.

电话: +7 (862) 243-24-03

经理: Orlov S.V.

电子邮件: orlov@primatologia.ru

1.7. 临床前研究期

18.07.2019 — 研究开始日期;

23.07.2020 — 实验开始日期;

14.09.2020 — 实验结束日期;

24.09.2020 — 研究临床前部分的结束日期 (报告准备);

1.8 研究证实

“SYNTHESIT”柠檬酸铁是一种生物活性补充剂。该产物有助于恢复健康干细胞的正常数量，恢复免疫力，增加耐力，工作能力，减少疲劳，有助于头发和指甲的生长和强度，维持血红蛋白水平，并增加身体的抵抗力。Synthesit柠檬酸铁是生物产生的，生物可利用的，易消化的铁的额外来源，它提供了良好的消化率和耐受性，没有副作用[5]。

1.9 选择实验动物的标准

众所周知，灵长类动物秩序物种的系统发育关系使猴子成为在其体内再现各种人类病理状况的相关模型[1, 2, 3]。

最近，在猴子身上测试生物药物和生物活性补充剂的需求增加了。在猴子的模型实验中对单克隆抗体（mAb）的临床前研究是在涉及人类的临床研究中研究之前的重要阶段[1, 4]。该研究包括8只恒河猴个体，雄性，年龄22-25岁，体重6.54-11.3kg。在研究中使用的动物数量从伦理原则的角度来看是最佳的，同时足以显著登记所研究的效果。实验动物的背景值用作对照。

该研究是在FSBSI“RI MP”（俄罗斯索契）和俄罗斯“NIC Synthesitech”之间的合同№4/02-2020进行的。

。

1.10 研究物质给药动物的方法

Synthesit柠檬酸铁给药的方法是口服的，根据产物的医疗使用说明书的数据选择[5]。

SYNTHESIT柠檬酸铁在其制备后立即给药，一次，口服，在当天的前半部分。

1.11 研究人员的声明

研究团队成员和临床前研究负责人有义务在进行临床前研究时提供可靠的数据并保持机密性

。

1.12 生物伦理学委员会

在2020年7月21日举行的生物伦理学委员会会议上，需要对老Macaca mulatta猴进行研究“Synthesit柠檬酸铁对猴子生理参数影响的研究”得到证实，参与实验的动物总数为8个。

根据公认的科学，道德和法律规范，保证将动物用于科学目的，并确认其活动受到生物伦理学委员会控制的研究人员的责任。将采取所有措施，以尽量减少动物的痛苦。

2. 材料和方法

2.1 实验室灵长类动物

该研究包括8只年龄在22-25岁的雄性恒河猴，体重6.54-11.3公斤。我们选择了年龄相关的动物来研究Synthesit柠檬酸铁对其生理参数的影响，以改善老年猴子的生活质量。动物由FSBSI“医学灵长类研究所”提供，预先将个体库存编号（IIN）附在动物的大腿内侧。

实验动物的生理参数的背景值用作对照。

我们将动物安置在单独的笼子中，标明了如下：动物编号，组，INN和施用产物的剂量。笼子配有自动饮水机。环境温度 $24 \pm 2^{\circ} \text{C}$ ；相对湿度 $65 \pm 5\%$ ；自然日光持续时间。

喂食器每天早上从晚上饲料的残余物中被清洗地。托盘被彻底清洗地。如果笼子不干净且有粪便，则将动物从笼子中是被移到便携式笼子中，固定的笼子是彻底清洗地，然后动物被放回了原处。

饮食在蛋白质，脂肪和碳水化合物方面是平衡的。饲料中所含膳食纤维的组成按平均饲料消耗量标准由成熟的混合饲料、水果、蔬菜、煤球饲料组成。每天饲喂动物，分三个阶段：8点钟-9点钟颗粒饲料；11点钟-12点钟多汁饲料（水果，蔬菜）；14.00点钟-15.00点钟-颗粒饲料。动物接受了来自中央供水的水，没有限制。

在实验开始前的14天内，灵长类动物经历了房屋条件和工作人员的强制适应阶段。在适应期，所有动物接受结核菌素试验和驱虫。

对动物的所有操作都严格按欧洲保护用于实验和其他科学目的的脊椎动物的福利的公约（1986年3月18日）进行地。（案文根据议定书进行了更改

Synthesit柠檬酸铁对猴生理参数的影响研究

(ETS No. 170) 条例，2005年12月2日和指南实验室动物的护理和使用。

国家学院出版社。—华盛顿特区，1996。

目前研究中Synthesit柠檬酸铁的日剂量为2.4毫克/动物，口服给药。

猴的识别号、出生日期、体重和注射量见表1。

表1

将猴子分配成组

猴子号码	出生日期	重量, 公斤	施用的产物体积, 每只 (每只猴子24毫克柠檬酸铁)
32985男	11.08.97	6.85	5毫升
32230男	26.03.96	6.54	5毫升
32474男	11.07.96	10.10	5毫升
33260男	22.05.98	11.15	5毫升
32809男	15.05.97	9.50	5毫升
31912男	22.06.95	11.30	5毫升
32379男	30.05.96	10.25	5毫升
32411男	11.06.96	7.05	5毫升

2.2 材料和设备

消耗性材料:

1. 一次性无菌注射器, 5毫升, EAN: 190418, 有效期: 03.2024, 德国;
2. 微量离心Eppendorf管, 1,5毫升, EAN11005503, 有效期09.2023, 中华人民共和国(中国);
3. 凝胶和凝块活化剂管, 真空, 5毫升, EAN: A19033CR, 有效期09.04.2021, Greiner Bio-One, 奥地利;
4. 血清中葡萄糖的评价试剂盒, "Gluko-DAC.Lq", 类别№3044G500, 地段371/500, 最好之前10.2020。
5. 血清中碱性磷酸酶的评价试剂盒, "ALP-DAC", №2005A100, 地段64/100, 最好之前01.2021。
6. 血清中丙氨酸氨基转移酶的评价试剂盒, "ALT-UV-DAC.Lq", №2010 150, 地段76/150, 最好之前01.2021。
7. 血清试剂盒中天冬氨酸转氨酶的评估, "AST-UV-DAC.Lq", №2025 150, 地段77/150, 最好之前03.2021。
8. 评价血清中总胆红素的试剂盒"BiLi T-DAC.Lq", №3006B100, 地段157/100, 过期日期02.2021。

Synthesit柠檬酸铁对猴生理参数的影响研究

9. 血清中尿素的评价试剂盒“Ure UV-DAC.Lq”，№3094U500，地段86/500，过期日期11.2020。
10. 血清中肌酐的评价试剂盒“Crea Kinetic-DAC.Lq”，№3035C500，地段118/500，过期日期11.2021。
11. 血清中胆固醇的评价试剂盒“Chol-DAC.Lq”，№3017c200，地段229/200，过期日期03.2021。
12. 血清中甘油三酯的评价试剂盒“TG-DAC.Lq”，№3085t250，地段182/250，过期日期10.2020。
13. 血清中总蛋白的评价试剂盒“Prote-DAC.Lq”，№3070,1000，地段149/1000，过期日期11.2020。
14. 血清中白蛋白的评价试剂盒“Albu-DAC.Lq”，№3002A250，地段85/250，过期日期02.2021。
15. 血清中钠的评估试剂盒“Natrij Olvex”，№027.011，过期日期11.2020。
16. 血清中钾的评价试剂盒“Potassium-DAC.Lg”，№3066,250，很多PF05191C/250，过期日期03.2021。
17. 血清中铁的评价试剂盒“Iron Ferr-DAC.Lq”，№3056I100，地段96/100，过期日期12.2020。
18. 一般血液试管Microvette，0,2毫升，EAN9071815，有效期03.2021，SARSTEDT AG&Co. KG，德国；

设备:

1. 电子秤称重灵长类动物TB-V-2-A1，圣彼得堡，俄罗斯。
2. 离心机Eppendorf Centrifuge 5702R，德国。
3. 全自动生化分析仪 - BioLit - 8020，URIT Medical Electronic CO., LTD,大不列颠；
4. 血液学分析仪 MEK-7300 K，NIHON KOHDEN 日本

2.3 研究物质和比较器

研究产物

Synthesit柠檬酸铁

储存在室温避光的地方。

3. 实验程序

3.1. 程序的方法

在实验期间，每天检查动物以评估其临床状态和中毒症状。

动力学评价如下：体重，以及饲料消耗。饲料消耗通过动物下一餐结束后留在喂食器中的食物量来估计。

在一定的时间间隔（表2），从灵长类动物后肢的腹股沟静脉收集血液，用于进一步研究血液学和生化参数。

血液被收集使用带有凝块激活剂凝胶（VACUETTE，5ml）的专用真空管中的一次性无菌注射器

Synthesit柠檬酸铁对猴生理参数的影响研究

血清从血液中被获得通过离心法在3500rpm下，用于进一步研究生化参数。
程序和操作的时间表，本研究中指标登记的频率列于表2。

表2

程序和操作的时间表，指标登记的频率

参数	测试组	测试标题	注册频率
产物管理	-	-	产物反复给药，每天在前半日，口服，每日剂量为2.4毫克/动物
血液研究	血液学分析	红细胞的血红蛋白数量，白细胞的颜色指示数，白细胞（淋巴细胞，单核细胞，嗜中性粒细胞，嗜酸性粒细胞，嗜碱性粒细胞）	给药前，第15天，第29天，第43天，第50天

Synthesit柠檬酸铁对猴生理参数的影响研究

参数	测试组	测试标题	注册频率
	生化分析	白蛋白, 葡萄糖, 尿素, 总胆红素, 总胆固醇, 甘油三酯, 肌酐, AST, ALT, 铁, 碱性磷酸酶, 钾, 钠	给药前, 第15天, 第29天, 第43天, 第50天
临床检查	积分指标	整体外观, 毛发复盖物的状况, 眼睛, 鼻子/呼吸的状况, 大便的状况, 食欲, 粘膜的颜色。 动物身体的位置, 行为和运动的协调, 特别注意动物的行为反应, 作为反映神经系统状态的主要指标。	每日
		背景值下的体重增加	每周
		每24小时的食物消耗	每日

3.2. 用于静脉内给药的物质溶液的制备和给药过程

该产物的给药方法是口服的。

含有每日2.4毫克剂量的猴子的试管的内容物在5毫升温水中被稀释, 然后被收集在注射器中, 用于进一步口服给药于动物。

3.3. 研究数据归档

在研究完成并签署客户完成的工作后, 所有研究材料将存档于地址: 177 Mira street, Adler district, Sochi, Krasnodar region, 354376, Russian Federation, 以下地址:

- 研究期间动物的临床观察数据;
- 体重数据;
- 血液学分析的主要数据;
- 生化分析的主要数据;

Synthesit柠檬酸铁对猴生理参数的影响研究

上述研究材料将至少在档案中存储5年，之后将与客户商定回收材料的可能性。

4. 结果

4.1. 临床观察结果

在临床观察期间，在整个实验中没有观察到负面动态与使用所研究的Synthesit柠檬酸铁相关的严重变化。整个实验的临床观察结果列于附录3。

临床观察的结果列于表3-4。

表3

临床观察第一个月实验数据

IIN, 性别	背景	27.	28.	29.	30.	31.	01.	02.	03.	04.	05.	06.	07.	08.	09.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.
		07. 20	07. 20	07. 20	07. 20	07. 20	08. 20																								
32985男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
32230男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
32474男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
33260男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
32809男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
31912男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
32379男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
32411男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
32985男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
32230男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

表4
临床观察第二个月实验数据

IIN, 性别	背景	26.	27.	28.	29.	30.	31.	01.	02.	03.	04.	05.	06.	07.	08.	09.	10.	11.	12.	13.	14.	
		08.20	08.20	08.20	08.20	08.20	08.20	09.20	09.20	09.20	09.20	09.20	09.20	09.20	09.20	09.20	09.20	09.20	09.20	09.20	09.20	09.20
32985男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
32230男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
32474男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
33260男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
32809男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
31912男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
32379男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
32411男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
32985男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
32230男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

临床观察在动物实验期间没有发现任何偏差。因此，该研究的结果指出，口服给予Synthesit柠檬酸铁没有引起动物临床状态的变化。

4.2. 饲料消耗估算

每只动物的采食量每天被估计。在三只动物中记录了采食量的偏差，但这些现象是可逆的。

19. 08. 20: №32474-食欲下降，苹果没有在早上吃地

在晚上-颗粒饲料

№33260-颗粒饲料未吃地

20. 08. 20: №32474, 33260-颗粒饲料未吃地

21. 08. 20: №32474, 33260-食欲下降，颗粒饲料的一部分留下未吃地

22. 08. 20: №32474, 33260-颗粒饲料未吃地

23. 08. 20: №32474, 33260, 32411-颗粒饲料未吃地

24. 08. 20: №32474, 33260, 32411-颗粒饲料未吃地

25. 08. 20: 所有的猴子的条件已经稳定下来，动物吃了食物的整个日常体积。

4.3. 体重动态

在整个研究中，产物对实验动物体重的影响被评估每周使用用于称重猴子的电子秤（TV-V-2-A1，圣彼得堡，俄罗斯）。表5显示了在动力学中猴子体重变化的结果（个体值）。

表5
动力学实验动物的体重(公斤)

猴子IIN	组/剂量 给药产物的体积，每只 (每只猴子24毫克柠檬 酸铁)	0 (背景)	天数				
			第8天	第15天	第22天	第29天	第37天
32985男	5毫升/动物	6.850	6.840	6.700	6.700	6.550	6.600
32230男		6.540	6.600	6.400	6.300	6.200	6.200
32474男		10.100	10.120	10.100	9.950	9.800	9.650
33260男		11.150	11.120	11.050	10.800	10.600	10.450
32809男		9.500	9.680	9.450	9.200	9.100	9.050
31912男		11.300	11.340	11.200	11.300	11.350	11.400
32379男		10.250	10.350	10.100	10.000	9.950	10.000
32411男		7.050	7.010	6.850	6.800	6.650	6.650

表6显示了实验动物体重变化动力学的统计分析。

统计分析被进行用STATISTICS 6许可程序。

由于唯一的可变参数是对猴子施用产物，我们使用了单因素色散分析（单向ANOVA）。

显示了组中猴子平均体重变化的动态。从所呈现的数据可以看出，在将产物给予猴子的过程中，初始值与获得的数据之间没有显著差异。

表6

组中猴子平均体重变化的动态 (M±m)

参数	从实验开始的天数					
	背景	8	15	22	29	37
M	9.09	9.44	8.98	8.88	8.78	8.75
m	1.98	1.94	2.01	1.99	2.02	2.00
Anova, <i>p</i> 背景/ 天		0.74	0.91	0.83	0.76	0.74

Synthesit柠檬酸铁对猴生理参数的影响研究

与初始值相比，体重的减少可以通过动物在日常操作/用产物喂食期间经历的压力来解释。也可能的是，Synthesit柠檬酸铁为猴子提供了必要量的铁微量元素。这导致需要的食物量减少，这具有一定的减肥效果。根据“NIC Synthetech”的代表，服用Synthesit的人对食物和体重有减轻的需求也有类似的减少。

4.4. 体温变化的动态

在动力学-给药前，第15天，第29天，第43天，第50天-血液学分析被进行地对实验动物。得到的数据示于表7。

表7

实验动物的血液学分析

猴子, 性别	血液学分析的指标													ESR 毫米 /小时 (1-5)
	采血日期	临床血液分析						白细胞配方 %						
		RBC. x 10 ¹² /l *(5.0-6.2)	MCV, fL (52-97)	Hgb. g/l (110-145)	MCH, pg (238-442)	Hct. % (26.0-45.0)	Plt. X 10 ⁹ /l (200-400)	WBC. X 10 ⁹ /l (5.5-13.0)	MO (1-5)	LY. (25-55)	NE (35-65)	EO (1-5)	BA (0-2)	
32985男	23.07.2020	6.26	73.0	153	24.4	45.7	275	9.4	5.4	36.7	55.2	1.8	0.9	1
	10.08.2020	5.69	74.0	143	25.1	42.1	357	7.5	3.9	40.8	52.9	1.5	0.9	1
	24.08.2020	6.08	73.8	150	24.7	44.9	378	9.5	2.7	28.1	67.8	0.7	0.7	1
	7.09.2020	6.24	73.6	152	24.4	45.9	321	7.7	3.1	30.7	64.2	1.2	0.8	1
	14.09.2020	6.07	73.8	153	25.2	44.8	321	8.5	2.3	33.7	62.5	0.9	0.6	1
32230男	23.07.2020	7.08	70.9	169	23.9	50.2	343	11.0	4.7	53.5	38.0	3.2	0.6	1
	10.08.2020	5.86	71.3	141	24.1	41.8	373	9.3	4.4	57.2	32.3	5.3	0.8	1
	24.08.2020	5.83	71.4	140	24.0	41.6	393	9.9	4.0	43.6	48.6	3.3	0.5	1
	7.09.2020	6.29	70.6	149	23.7	44.4	414	12.6	4.1	39.1	48.6	7.3	0.9	1
	14.09.2020	5.92	71.6	144	24.3	42.4	357	13.0	3.8	41.4	49.5	4.8	0.5	1

Synthesit柠檬酸铁对猴生理参数的影响研究

32474 男	23.07.2020	7.25	70.2	169	23.3	50.9	329	6.4	6.7	38.9	51.6	2.0	0.8	1
	10.08.2020	6.24	69.9	148	23.7	43.6	514	7.2	5.8	34.8	57.2	0.9	1.3	1
	24.08.2020	6.29	69.6	147	23.4	43.8	489	9.3	6.0	29.7	62.3	1.0	1.0	1
	7.09.2020	7.36	69.7	169	23.0	51.3	394	7.6	4.7	23.3	69.9	1.5	0.6	1
	14.09.2020	7.37	69.3	173	23.5	51.1	401	9.1	4.7	32.8	61.1	0.5	0.9	1

Synthesit柠檬酸铁对猴生理参数的影响研究

33260 男	23. 07. 2020	6. 51	69. 7	152	23. 3	45. 4	283	12. 7	2. 6	41. 5	52. 7	2. 6	0. 6	1
	10. 08. 2020	6. 36	70. 0	149	23. 4	44. 5	426	11. 5	3. 3	38. 2	56. 7	1. 3	0. 5	1
	24. 08. 2020	5. 99	69. 9	143	23. 9	41. 9	367	10. 5	3. 5	29. 3	65. 8	0. 7	0. 7	2
	7. 09. 2020	6. 49	69. 8	150	23. 1	45. 3	415	13. 0	3. 9	28. 5	65. 8	1. 0	0. 8	1
	14. 09. 2020	6. 50	70. 2	150	23. 1	45. 6	322	13. 6	1. 8	35. 7	61. 3	0. 7	0. 5	1
32809 男	23. 07. 2020	5. 17	72. 7	128	24. 8	37. 6	242	10. 3	4. 0	58. 3	35. 5	1. 1	1. 1	1
	10. 08. 2020	5. 28	73. 3	131	24. 8	38. 7	348	9. 5	5. 2	49. 3	42. 3	0. 6	2. 6	1
	24. 08. 2020	5. 15	73. 0	126	24. 5	37. 6	318	10. 3	5. 6	40. 9	51. 1	0. 7	1. 7	1
	7. 09. 2020	5. 51	73. 3	134	24. 3	40. 4	323	15. 4	4. 1	40. 5	53. 2	0. 4	1. 8	1
	14. 09. 2020	5. 57	73. 1	135	24. 2	40. 7	260	11. 4	4. 0	52. 1	41. 6	0. 6	1. 7	1
31912 男	23. 07. 2020	6. 63	74. 1	165	24. 9	49. 1	399	6. 5	5. 4	46. 6	40. 7	6. 1	1. 2	1
	10. 08. 2020	6. 51	73. 9	163	25. 0	48. 1	516	6. 1	5. 5	38. 6	49. 9	5. 1	0. 9	1
	24. 08. 2020	6. 23	74. 8	156	25. 0	46. 6	504	5. 3	5. 0	35. 3	53. 5	5. 1	1. 1	1
	7. 09. 2020	6. 39	74. 3	161	25. 2	47. 5	475	5. 5	5. 4	43. 9	44. 8	4. 5	1. 4	1
	14. 09. 2020	6. 62	74. 2	161	24. 3	49. 1	434	6. 3	4. 9	42. 4	47. 9	3. 8	1. 0	1
32379 男	23. 07. 2020	7. 71	70. 4	176	22. 8	54. 3	231	10. 7	7. 1	52. 1	38. 8	1. 0	1. 0	1
	10. 08. 2020	6. 86	69. 4	161	23. 5	47. 6	322	12. 1	5. 3	39. 4	54. 2	0. 7	0. 4	1
	24. 08. 2020	6. 65	70. 1	154	23. 2	46. 6	302	11. 9	5. 3	44. 6	48. 1	0. 8	1. 2	1
	7. 09. 2020	6. 92	69. 1	159	23. 0	47. 8	338	11. 4	6. 6	41. 6	49. 5	1. 3	1. 0	2
	14. 09. 2020	7. 62	69. 6	171	22. 4	53. 0	315	14. 8	4. 2	41. 2	53. 7	0. 7	0. 2	1
32411 男	23. 07. 2020	6. 13	68. 2	139	22. 7	41. 8	215	9. 4	6. 3	39. 2	51. 8	1. 5	1. 2	1
	10. 08. 2020	6. 02	67. 9	134	22. 3	40. 9	312	8. 3	4. 0	34. 0	58. 8	2. 1	1. 1	1
	24. 08. 2020	5. 74	68. 6	133	23. 2	39. 4	280	9. 7	4. 2	32. 6	60. 2	2. 1	0. 9	2
	7. 09. 2020	5. 91	68. 2	135	22. 8	40. 3	311	9. 1	5. 3	31. 4	61. 0	1. 4	0. 9	3
	14. 09. 2020	6. 17	68. 6	139	22. 5	42. 3	300	9. 7	4. 5	36. 7	56. 5	1. 4	0. 9	2

表8给出实验动物血液学参数的统计分析结果。

表8

血液学参数统计分析结果

日期	参数	临床血液分析							白细胞配方 %					ESR
		RBC. x 10 ¹² /l	MCV. μ L	Hgb	MCH. Pg	Hct, %	Plt,	WBC	MO	LY.	NE	EO	BA	
背景	M	6.59	71.15	156.38	23.76	46.88	289.63	9.55	5.28	45.85	45.54	2.41	0.93	1.00
	m	0.78	1.96	16.54	0.87	5.38	63.13	2.18	1.49	8.00	7.99	1.66	0.24	0.00
第18天	M	6.10	71.21	146.25	23.99	43.41	396.00	8.94	4.68	41.54	50.54	2.19	1.06	1.00
	m	0.50	2.29	11.52	0.96	3.24	81.16	2.09	0.90	7.86	9.03	1.92	0.69	0.00
	Anova. <i>p</i> 背景 / 第18 天	0.16	0.95	0.18	0.63	0.14	0.01	0.57	0.35	0.30	0.26	0.81	0.60	
第32天	M	6.00	71.40	143.63	23.99	42.80	378.88	9.55	4.54	35.51	57.18	1.80	0.98	1.25
	m	0.44	2.23	10.35	0.70	3.28	82.39	1.90	1.13	6.69	7.83	1.63	0.37	0.46
	Anova. <i>p</i> 背景 / 第32 天	0.08	0.82	0.09	0.58	0.09	0.03	1.00	0.28	0.01	0.01	0.47	0.76	0.15
	Anova. <i>p</i> 背景 / 第 18/32天	0.66	0.87	0.64	1.00	0.71	0.68	0.55	0.79	0.12	0.14	0.67	0.76	0.15
第46天	M	6.39	71.08	151.13	23.69	45.36	373.88	10.29	4.65	34.88	57.13	2.33	1.03	1.38
	m	0.57	2.32	12.18	0.87	3.73	59.23	3.35	1.09	7.37	9.27	2.35	0.39	0.74
	Anova. <i>p</i> 背景 / 第46 天	0.56	0.95	0.48	0.87	0.52	0.02	0.61	0.36	0.01	0.02	0.93	0.55	0.18

Synthesit柠檬酸铁对猴生理参数的影响研究

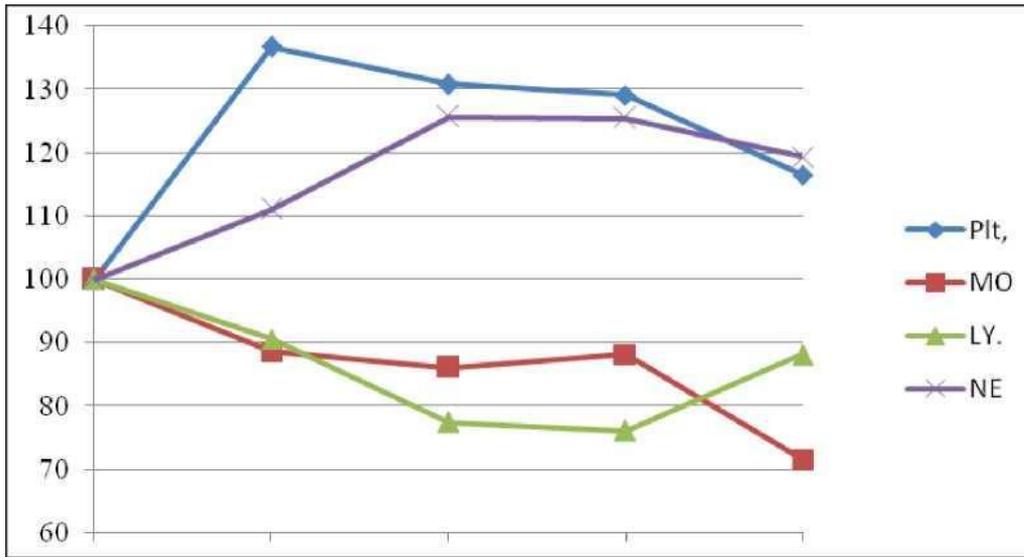
	Anova. <i>p</i> 背景 /第 18/46天	0.30	0.91	0.42	0.52	0.28	0.54	0.35	0.96	0.10	0.17	0.90	0.89	0.18
	Anova 第 32/46天, <i>p</i>	0.15	0.78	0.21	0.46	0.17	0.89	0.60	0.84	0.86	0.99	0.61	0.80	0.69
第53天	M	6.48	71.30	153.25	23.69	46.13	338.75	10.80	3.78	40.46	54.26	1.68	0.79	1.13
	m	0.71	2.18	14.13	0.98	4.49	56.24	2.90	1.13	6.10	7.49	1.66	0.45	0.35
	Anova. <i>p</i> 背景	0.77	0.89	0.69	0.87	0.77	0.12	0.35	0.04	0.17	0.04	0.39	0.46	0.33

Synthesit柠檬酸铁对猴生理参数的影响研究

第53天														
Anova. <i>p</i> 背景 /第 18/53天	0.24	0.94	0.30	0.55	0.19	0.12	0.16	0.10	0.77	0.38	0.58	0.36	0.33	
Anova. <i>p</i> 背景 /第 32/53天	0.12	0.93	0.14	0.49	0.11	0.27	0.32	0.20	0.16	0.46	0.88	0.38	0.55	
Anova. <i>p</i> 背景 /第 46/53天	0.78	0.84	0.75	1.00	0.72	0.24	0.75	0.14	0.14	0.51	0.53	0.28	0.41	

该产物的施用在第18天引起了血小板数量的显著变化。在第32天，白细胞配方（淋巴细胞和嗜中性粒细胞的%）的指标发生了显著变化。即使在停止产物给药后，在从实验开始的第46天，这些指标与初始数据显著不同。但在第53天，血小板水平和淋巴细胞%恢复了到接近原始值的值。在周期动力学中测量的这些参数的值之间没有显著差异（18/32天，18/46天，18/53天，32/46天，32/53天和46/53天）。

图1显示了一些血液学参数相对值变化的动态，其中显示到实验结束时，指标恢复到其原始值。



背景

第15天 第29天 第43天 第50天

图 1血液学指标相对值的动态

4.5. 生化分析

在动力学-给药前, 第15天, 第29天, 第43天, 第50天-生化分析被进行地对实验动物。得到的数据示于表9。

表9
实验动物生化分析指标

猴子号码	实验期	GLU (3.9- 6.1) mmol/l	ALP(98- 300)U/L	AL T(0- 40)U/L	AS T (0- 40) U/L	ALT/ AST (1.0- 1.2)	总胆红素 (2-20) mmol/l	尿素(2.5- 7.5)mmol/ l	肌酐(53- 115) mmol/l	胆固醇 (3.6- 5.5) mmol/l	甘油三酸 酯(0.3- 1.85) mmol/l	总蛋白 质(60- 85)g/l	白蛋白 (28- 54)g/l	球蛋白 (0- 45) g/l	白蛋白/ 球蛋白 / (0- 10)	K (3.0- 6.0) mmol /l	Na (100- 150) mmol/l	Fe (9.0- 31.0) mmol/l
32985	背景	4.3	214	33	33	1.0	10.7	7.4	148	3.64	0.7	68	42	26	1.62	3.1	117	27.2
	第15天	5.0	325	30	32	0.9	6.1	7.1	166	3.2	0.61	68	41	27	1.52	3.0	110	21.3
	第29天	5.3	370	31	27	1.1	7.8	7.3	188	3.3	0.58	73	42	31	1.35	3.3	121	25.3
	第43天	4.3	380	31	30	1.0	5.1	7.4	166	3.83	0.48	66	35	31	1.13	3.4	117	23.5
	第50天	3.5	349	39	36	1.1	5.4	7.6	170	3.36	0.7	73	41	32	1.28	2.8	116	22.8
32230	背景	4.5	1806	31	32	1.0	7.5	6.7	164	4.52	1.39	78	38	40	0.95	4.2	122	17.9
	第15天	4.6	2315	23	23	1.0	8.5	6.4	156	3.95	0.69	73	37	36	1.03	2.9	125	19.6
	第29天	5.3	2332	21	23	0.9	9.7	6.7	170	3.88	0.56	76	33	43	0.77	2.6	116	19.0
	第43天	3.0	1814	20	22	0.9	6.0	7.1	156	2.73	0.91	79	40	39	1.03	4.4	116	16.8
	第50天	3.6	1969	24	23	1.0	7.3	6.8	151	3.2	1.56	76	37	39	0.95	4.0	120	18.5
32474	背景	4.7	439	46	37	1.2	6.6	7.6	209	4.14	2.52	71	44	27	1.63	4.2	125	26.2

Synthesit柠檬酸铁对猴生理参数的影响研究

	第15天	5.0	1054	28	27	1.0	4.8	7.3	201	4.36	1.22	67	40	27	1.48	3.6	120	20.8
	第29天	5.7	1292	26	23	1.1	4.4	6.9	217	2.20	0.72	66	40	26	1.54	4.6	116	20.1
	第43天	4.2	1183	18	16	1.1	4.9	6.8	211	4.41	0.75	72	42	30	1.4	4.1	121	20.6
	第50天	4.9	1081	19	18	1.1	7.3	7.0	233	3.88	1.02	70	44	26	1.69	4.5	120	23.5
33260	背景	3.9	529	29	31	0.9	4.3	7.9	276	3.91	1.4	73	41	32	1.28	4.3	99	20.4
	第15天	3.9	858	32	31	1.0	9.0	7.5	298	4.41	1.36	76	40	36	1.11	3.9	114	21.7
	第29天	2.5	638	21	21	1.0	3.9	6.8	231	2.14	0.37	56	31	25	1.24	2.7	119	13.1
	第43天	2.4	531	19	21	0.9	4.0	7.7	239	2.5	1.16	64	35	29	1.21	3.3	112	15.2
	第50天	2.2	382	27	28	1.0	5.3	9.4	265	2.83	1.16	70	39	31	1.26	3.8	120	17.8
32809	背景	4.1	438	26	26	1.0	3.5	8.2	230	4.33	0.65	67	39	28	1.39	4.3	123	21.0
	第15天	1.7	292	15	14	1.1	2.9	7.8	196	1.85	0.28	50	26	24	1.08	2.3	117	16.0
	第29天	2.2	368	13	11	1.2	2.9	7.5	164	1.91	0.20	45	28	17	1.65	2.6	119	13.7
	第43天	1.8	360	13	12	1.1	3.7	7.7	177	1.86	0.27	47	29	18	1.61	3.2	119	14.7
	第50天	1.7	328	14	14	1.0	3.0	8.1	174	1.81	0.33	46	29	17	1.71	2.9	119	15.2
31912	背景	4.2	474	26	25	1.0	5.3	8.5	207	5.37	1.85	77	44	33	1.33	4.2	121	25.3
	第15天	4.6	549	20	19	1.1	4.7	7.9	189	3.61	1.01	62	37	25	1.48	3.8	116	18.8
	第29天	3.1	463	16	17	0.9	2.9	7.5	150	2.51	1.17	48	33	15	2.2	2.8	117	16.4
	第43天	3.4	589	19	17	1.1	3.3	7.9	170	3.31	1.18	58	37	21	1.76	4.2	117	17.7
	第50天	2.8	561	19	20	0.9	3.6	7.5	173	3.77	1.18	62	39	23	1.70	2.8	117	16.9
32379	背景	4.9	421	63	56	1.1	7.4	8.0	172	6.08	1.46	73	42	31	1.35	4.0	118	25.2
	第15天	5.2	602	39	40	1.0	8.8	7.3	231	5.27	1.41	65	37	28	1.32	3.7	119	22.2

Synthesit柠檬酸铁对猴生理参数的影响研究

	第29天	6.9	486	42	43	1.0	6.0	7.4	217	4.31	0.95	61	38	23	1.65	3.3	120	18.6
	第43天	4.8	418	27	26	1.0	5.5	7.6	217	4.55	1.28	67	39	28	1.39	3.2	120	18.2
	第50天	4.1	485	36	38	0.9	7.2	7.8	216	5.41	1.3	77	46	31	1.48	3.6	102	20.9
32411	背景	4.3	276	22	21	1.0	7.0	9.3	252	4.51	1.98	72	39	33	1.18	3.8	101	18.9
	第15天	2.7	218	15	14	1.1	4.8	8.5	241	3.24	0.87	60	33	27	1.22	3.0	122	15.0
	第29天	2.0	205	14	13	1.1	4.1	8.0	207	2.52	1.06	53	29	24	1.21	2.8	117	13.1
	第43天	2.5	226	13	12	1.1	3.2	8.3	173	2.99	0.93	53	31	22	1.41	2.5	122	13.6
	第50天	1.8	212	16	16	1.0	4.1	7.5	195	1.81	0.74	50	30	20	1.5	3.1	115	13.2

表10显示了生化分析过程数据的统计结果。

表10

猴生化参数统计分析结果

日期	参数	生化参数																
		GLU (3.9-6.1) mmol/l	ALP (98-300) U/L	ALT (0-40) U/L	AST (0-40) U/L	ALT / AST (1.0-1.2)	T B (2-20) mmol/l	尿素 (2.5-7.5) mmol/l	CRE (53-115) mmol/l	CHOL (3.6-5.5) mmol/l	TG (0.3-1.85) mmol/l	TP (60-85) g/l	ALB (28-54) g/l	GLB (0-45) g/l	ALB/GLB (0-10)	K (3.0-6.0) mmol/l	Na (100-150) mmol/l	Fe (9.0-31.0) mmol/l
背景 (Ba)	M	4.36	574.63	34.50	32.63	1.03	6.54	7.95	207.25	4.56	1.49	72.38	41.13	31.25	1.34	4.01	115.75	22.76
	m	0.32	508.27	13.58	10.73	0.09	2.24	0.77	44.52	0.80	0.63	3.85	2.30	4.46	0.22	0.41	10.07	3.61
第15天	M	4.09	776.63	25.25	25.00	1.03	6.20	7.48	209.75	3.74	0.93	65.13	36.38	28.75	1.28	3.28	117.88	19.43
	m	1.26	684.87	8.51	9.23	0.07	2.30	0.62	45.85	1.02	0.39	8.08	4.90	4.65	0.20	0.56	4.70	2.67

Synthesit柠檬酸铁对猴生理参数的影响研究

	Anova. <i>p</i> Ba/第15天	0.56	0.51	0.12	0.15	1.00	0.77	0.20	0.91	0.09	0.05	0.04	0.03	0.29	0.57	0.01	0.60	0.05
第29天	M	4.13	769.25	23.00	22.25	1.04	5.21	7.26	193.00	2.85	0.70	59.75	34.25	25.50	1.45	3.09	118.13	17.41
	m	1.88	711.69	9.80	9.97	0.11	2.44	0.44	29.36	0.88	0.34	11.31	5.18	8.68	0.42	0.67	1.89	4.23
	Anova. <i>p</i> Ba/第29天	0.73	0.54	0.07	0.06	0.80	0.28	0.05	0.46	0.001	0.007	0.010	0.004	0.118	0.522	0.005	0.523	0.02
	Anova. <i>p</i> Ba/第15/29 天	0.96	0.98	0.63	0.58	0.79	0.42	0.44	0.40	0.08	0.23	0.29	0.41	0.37	0.31	0.55	0.89	0.27
第43天	M	3.30	687.63	20.00	19.50	1.03	4.46	7.56	188.63	3.27	0.87	63.25	36.00	27.25	1.37	3.54	118.00	17.54
	m	1.06	539.33	6.26	6.46	0.09	1.05	0.47	29.63	0.94	0.35	10.31	4.44	6.71	0.24	0.64	3.21	3.27
	Anova. <i>p</i> Ba/第43天	0.02	0.67	0.02	0.01	1.00	0.03	0.24	0.34	0.01	0.03	0.03	0.01	0.18	0.82	0.10	0.56	0.01
	Anova. <i>p</i> Ba/第15/43 天	0.20	0.78	0.18	0.19	1.00	0.07	0.75	0.29	0.36	0.75	0.69	0.87	0.61	0.44	0.40	0.95	0.23
	Anova. <i>p</i> Ba/第29/43 天	0.30	0.80	0.48	0.52	0.80	0.44	0.21	0.77	0.37	0.35	0.53	0.48	0.66	0.63	0.19	0.93	0.95
第50天	M	3.08	670.8	24.25	24.13	1.00	5.40	7.71	197.13	3.26	1.00	65.50	38.13	27.38	1.45	3.44	116.13	18.60
	m	1.15	587.38	9.19	9.05	0.08	1.74	0.80	38.24	1.18	0.39	11.78	6.06	7.23	0.27	0.63	6.03	3.61
	Anova. <i>p</i> Ba/第50天	0.009	0.73	0.10	0.11	0.55	0.27	0.55	0.63	0.02	0.08	0.14	0.21	0.22	0.41	0.05	0.93	0.04
	Anova. <i>p</i> Ba/第15/50 天	0.11	0.75	0.82	0.85	0.51	0.45	0.52	0.56	0.40	0.74	0.94	0.54	0.66	0.18	0.60	0.53	0.61
	Anova. <i>p</i> Ba/第29/50 天	0.20	0.77	0.80	0.70	0.43	0.86	0.18	0.81	0.44	0.13	0.34	0.19	0.65	0.98	0.30	0.39	0.56
	Anova. <i>p</i> Ba/第43/50 天	0.69	0.95	0.30	0.26	0.55	0.21	0.65	0.63	0.98	0.50	0.69	0.44	0.97	0.55	0.76	0.45	0.55

第15天施用产物对甘油三酯，总蛋白，白蛋白，钾和铁浓度的水平显着影响了。在第29天，这个参数列表以胆固醇水平的显着降低而被扩大。再过15天后，

葡萄糖和总胆红素水平显著下降，以及肝酶ALT和AST的活性降低。在实验开始后50天停止产物给药后，一些生化参数恢复到接近初始值的值，然而，其他参数（葡萄糖，胆固醇值，钾和铁浓度）仍然与初始值显著不同。在动力学中测量的这些参数的值之间也没有显著差异（15/29天，15/43天，15/50天，29/43天，29/50天和43/50天）。

在图2a和2b中显示了一些生化参数的相对值变化的动态，在实验结束时返回参数到其原始值。

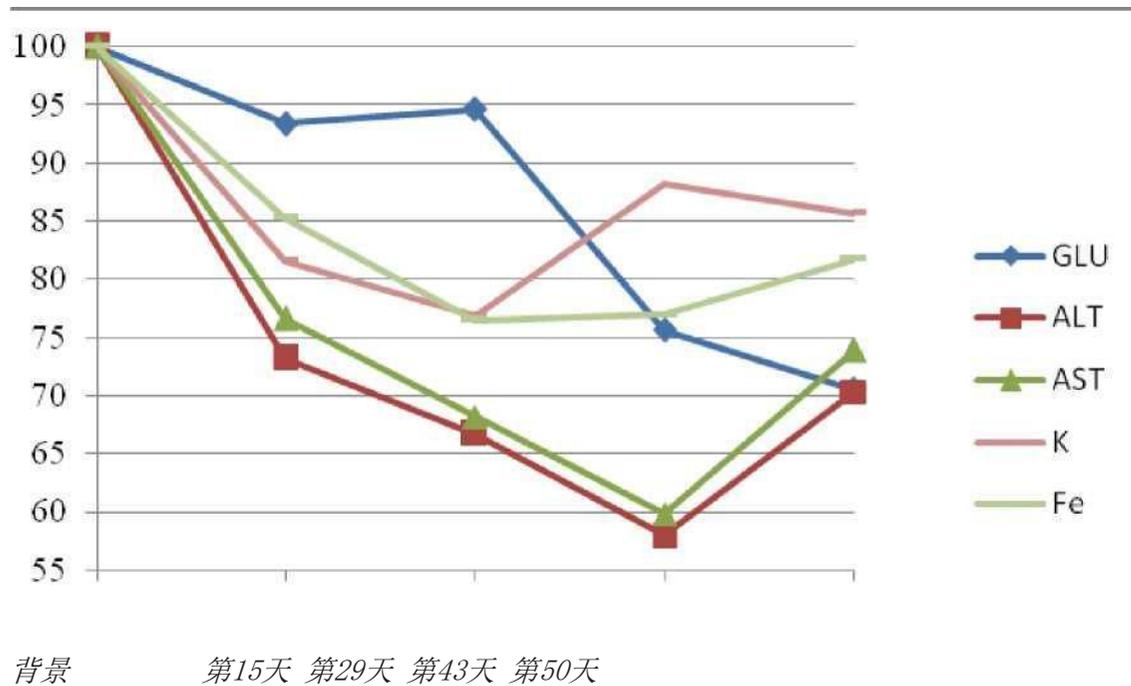
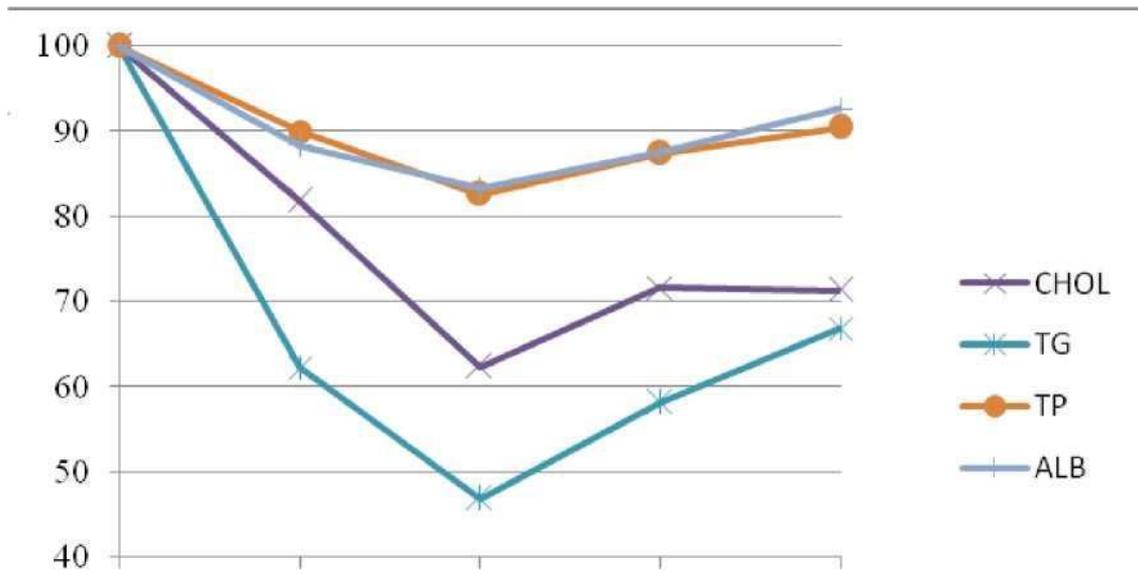


图 2 a。生化参数变化的动态



背景 第15天 第29天 第43天 第50天

图 2b. 生化参数变化的动态

结论

对8只22-25岁的恒河猴进行了Synthesit柠檬酸铁成对老恒河猴生理参数的影响被研究了。该产物每日被给药，口服6周。

每周称重的猴子显示体重与初始值相比降低，但这一事实可以通过动物在每日施用产物期间经历的压力来解释，统计分析没有揭示初始值与给予猴子。

该产物的施用引起了许多血液学和生化参数的显着变化。众所周知，重要酶的活性，以及葡萄糖，胆固醇和甘油三酯的水平随着衰老而显着增加。因此，在老年猴子中这些值的显着降低应该被认为是对动物内脏器官的有益作用。特别感兴趣的是没有任何产物对红细胞数量和血红蛋白含量的影响。一些研究表明，随着年龄的增长，钾和铁浓度的增加是一个不利因素。因此，在服用该产物时观察到这些离子浓度的显着降低也应被归类为积极效果。施用产物（其本身是铁化合物）后铁离子浓度的降低可能可以通过其作为可逆过程原理的作用来解释。通过动物的胃摄入铁可能导致了抑制其释放到血液中并沉积在脾脏和肝脏中。给予产物后，只有2个血液学指标，即白细胞配方中的血小板数量和中性粒细胞百分比增加，但应注意的是，这些值仍保持在生理标准范围内，并在停药后恢复到接近初始值。

因此，该产物对猴子的身体**没有负面影响**，但相反，导致动物器官功能的**积极变化**。

参考文献

1. Karal-ogly D.D. 灵长类动物作为现代实验科学的基本测试系统（简短报告）。实验动物进行科学研究。 2019; 4.
<https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-04-10>
2. Lapin B.A., Gikidze E.K., Krylova R.I. 等。猴子传染性病理学的问题。// M. 出版社 RAMS. 2004. 140p.
3. Lapin B.A., Gikidze E.K., Freedman E.P. 医学灵长类学指南。 // M., 1987.
4. Mironov a.N. 药物临床前研究指南。第一部分和第二部分。 -: Grif and K, 2012.
5. GOST№56699-2015 “医疗用途的药用产物。生物技术药物产物的临床前安全性研究。一般性建议” ;

附录1 生物伦理学委员会结论

生物伦理学委员会第49号结论

生物伦理学委员会FSBSI MP包括：

委员会主席：

O. N. Titchenko-总会计师。

委员会成员：

Klots I. N. -免疫学和细胞生物学实验室副总裁；

Gvozdik T. E. -临床和兽医部门负责人；

Pachulia I. G. -动物技术实验室高级研究员；

Dogadov D. I. -传染性病毒实验室的科学助理；

Zhu O. P. -研究生系主任；

Oganesyan A. K. -RUDN索契研究所（分支）生物医学，环境和兽医领域系主任。

Kochkonyan S. G. -法律，人事和文件支持部门负责人；

秘书：Botalova M. A. -图书馆部门负责人。

第20.07.2020观察兽医协议No. 49。

临床前研究的标题：“Synthesit柠檬酸铁对猴子生理参数的影响的研究”。

研究负责人（全名，职位）：Karal-ogly D. d. 实验室负责人。 药物和医疗器械的临床前和临床研究，博士。

在实验动物的维护和使用中检测到的违规行为：未检测到评论和建议：无

结论

2020年7月21日举行的生物伦理委员会会议确认，必须进行猴子“Synthesit柠檬酸铁作用研究”的生理参数，参与实验的动物总数10只雄性猕猴（猕猴），年龄的研究的必要性 20到25年，保证根据公认的科学，道德和法律规范将动物用于科学目的，并确定研究人员责任，研究人员的表现受生物伦理委员会的控制。

委员会成员的签名：

委员会主席：

Titchenko O. N. -总会计师。

委员会成员：

Klots I. N. -免疫学和细胞生物学实验室副总裁；

Gvozdik T. E. -临床和兽医部门负责人；

Pachulia I. G. -动物技术实验室高级研究员；

Dogadov D. I. -传染性病毒实验室的科学

助理；

Zhu O. P. -研究生系主任；

Oganesyan A. K. -RUDN索契研究所（分支）生物医学，环境和兽医领域系主任。

Kochkonyan S. G. -法律，人事和文件支持部门负责人；

秘书：Botalova M. A. -图书馆部门负责人。

结论的摘录交给了研究负责人（负责研究员）

Karal-Ogly D. D.

附录2 主题报告：长期服用维生素和矿物质复合物 对柠檬酸铁对小鼠骨髓细胞参数的影响

在SHR系的实验室小鼠中，被研究了SYNTHESIT Iron的长期口服给药的安全性和有效性（在柠檬酸铁的基础上开发的维生素和矿物质复合物）。

事实证明，柠檬酸铁对小鼠的内部器官和组织没有毒性（破坏性）作用。被研究了骨髓的主要细胞参数。被揭示了柠檬酸铁对所有骨髓造血芽中细胞群增殖活性的强度和动力学的影响。

引言

身体适应各种极端因素是一个复杂的过程，包括关键稳态系统（神经内分泌，免疫，造血等）的协调工作。根据极端冲击或病理过程的强度，身体的整体稳定性增加或降低。而且，从一种状态到另一种状态的转变可以具有振荡形式。间充质干细胞（MSC）在这种机制中发挥特殊作用。它也属于他们在形成一个特定的微环境的许多器官，包括骨髓的重要作用。它们是主要的基质单元，即所谓的“壁龛”，其调节周围间充质元素的增殖和分化过程，其他组织发生系的干细胞，特别是造血前体。反过来，造血干细胞产生更分化的骨髓生成，红细胞生成和血小板生成的后代，从中形成血细胞。在不利因素的影响下MSC功能和造血祖细胞的不平衡伴随着髓核细胞总数的减少，导致白细胞减少和（或）贫血，结果是身体对不良影响的抵抗力下降。铁是骨髓细胞代谢和增殖过程中必需的生化元素。该研究的目的是研究在柠檬酸铁基础上开发的维生素和矿物质复合物对骨髓造血参数的影响。

研究材料和方法

实验在体重20-22g的SHK系的14只实验室小鼠（雄性）上进行（7只动物-实验组I，7只动物-对照组II）。只有通过了两周检疫活体条件下的健康动物被选择用于实验。所有实验动物的操作都按照现有的赫尔辛基宣言被进行。第I和II组动物被解剖了在开始施用产物后第30天。骨髓细胞被计数了使用标准方法。对于强制性组织学检查以下器官的组织被采取了：心脏，肝脏，肺，脾，脑，肾脏，睾丸，骨髓。同时，红色骨髓涂片被制备了使用May-Grunwald-Giemsa方法，用于随后的显微镜检查。用于组织学检查的材料被固定了在10%中性福尔马林溶液中。所有收集的材料被放入了标有动物编号和研究日期的特殊塑料容器中。然后进行了标准组织学材料检查，随后填充在石蜡培养基“HISTOMIX”(OOO“BioVitrum”，Saint Petersburg, Russia)中。5-7微米厚的切片制备了从获得的石蜡块被，并被着色了用苏木精和曙红。

显微镜

形态学分析（组织学和细胞学）被进行了在生物显微镜上，用于实验室研究

AXIOLAB.A1(Carl Zeiss Microscopy GmbH, Germany)。用于显微镜Axiocam105color (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Germany) 的数码相机被使用地用于显微照相。

结果的统计处理

平均值和标准误差的平均值被用作所获得数据的特征。使用非参数Mann-Whitney U检验（对于中小型样品， $n < 30$ ）被评估了两个数据组之间差异的统计显著性，选择的显著性水平 $p = 0.05$ 。结果统计处理被进行了使用WinXP的“Statistica7.0”程序和“Microsoft Excel2010”软件包对。

研究成果

实验组（表1）与对照组相比观察到骨髓造影参数的变化，表明造血过程的增加。特别是，髓核细胞总数（每hip）增加了近三分之一（32.4%）。网状细胞的数量增加了13.3%，这表明红细胞生成的相当强的增加。淋巴细胞的数量增加了23.6%，这表明在造血中激活了白色生长。髓细胞有丝分裂的数量增加了一倍，表明整个髓细胞的增殖活性增加。一些指标也有所增加，特别是红细胞的比例增加了3.8倍，巨核细胞-增加了3.6，成髓细胞-增加了1.7和未分化的爆炸-2.5倍。

表1

实验组和对照组骨髓的一般参数

参数	实验组	对照组
髓核细胞总数（每hip），MM	*22.2 ± 1.2	15.0 ± 0.9
网状细胞	*1.5 ± 0.1	1.3 ± 0.1
未分化的细胞（单核细胞）	*5.4 ± 0.1	2.2 ± 0.
成髓细胞	*3.5 ± 0.1	2.1 ± 0.1
髓细胞有丝分裂	*0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0
淋巴细胞	*22.0 ± 1.1	16.8 ± 1.8
巨核细胞	*1.1 ± 0.1	0.3 ± 0.0

Synthesit柠檬酸铁对猴生理参数的影响研究

红血球	*1.9 ± 0.1	0.5±0.1
-----	------------	---------

注:

*-与对照组参数比较的统计学显著差异。

结论

1. 上述实验组和对照组骨髓造血的变化表明，SYNTHESIT Iron的长时间口服不仅可以增强造血功能，还可以通过增加单核细胞（干细胞）的数量来加速红骨髓的修复过。
2. 柠檬酸铁，SYNTHESIT Iron产物的一部分在长时间口服给药期间对小鼠的内部器官和组织没有毒性（破坏性）作用。

首席科学助理，
病理学家，博士

[签名]

Bulgin D.V.

Synthesit柠檬酸铁对猴生理参数的影响研究

[原始文件包含39页]

药品和医疗产品临床前和临床研究实验室的负责人

Karal-ogly D.D.

[签名]

[印章: 国家预算科学机构. 医学灵长动物研究所. 国家注册号: 1022302721484 *2*]