

УДК 615.22:619:616.155.194

А. С. Григор'єва, Н. Ф. Канахович, С. О. Шаповалов,*
М. М. Долгая *, Н. Є. Узленкова ***Інститут фармакології та токсикології НАН України***Інститут тваринництва НААН України****Інститут медичної радіології НАН України*

ВПЛИВ ЕСМІНУ НА ПЕРЕБІГ ШТУЧНОЇ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ У БІЛИХ ЩУРІВ

Наведено дані про вплив комплексних мікроелементовмісних препаратів на показники неспецифічної резистентності у білих щурів, які знаходились у стані штучної десфералової анемії, викликаної десфералом. Встановлено позитивний ефект дії препаратів на організм щурів за умов модельного експерименту.

Ключові слова: есмін; анемія; щури; неспецифічна резистенція

ВСТУП

При анемічних станах лікувальна дія препаратів заліза обумовлена його участю в процесах гемоглобіноутворення, які перебігають в еритроцитах кісткового мозку [1, 5, 7]. Недостатнє лікування, в результаті якого резерви тканинного заліза не відновлюються, сприяє збереженню латентного дефіциту заліза і швидкому рецидиву анемії, тому для досягнення терапевтичного ефекту потрібно дотримуватися наступних правил:

- а) дотримуватися необхідного дозування препаратів заліза (до 3—5 г на добу);
- б) приймати препарати заліза у період найбільшої активності шлункової секреції, тобто під час прийому їжі або безпосередньо після нього;
- в) призначати препарати заліза разом з аскорбіновою кислотою, яка прискорює всмоктування його в кишечнику;
- г) особам, схильним до кишкових розладів або з ахлоргідрією рекомендується приймати препарати заліза з розбавленою соляною кислотою та ферментами;
- д) лікування препаратами заліза повинно бути достатньо тривалим — не менше 1-2 місяців без перерви [2,6,4].

Беручи до уваги отримані раніше результати позитивного впливу есміну на розвиток гемолітичної (фенілгідразинової) та гіпопластичної

(викликаної опроміненням) анемії і враховуючи значення одного із основних компонентів композиційного препарату в патогенезі залізодефіцитної анемії, вважалось цілком обґрунтованим дослідження терапевтичної дії есміну при анемії, обумовленій нестачею в організмі заліза.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В експерименті досягти залізодефіцитної анемії навіть середнього ступеня шляхом лише хронічної крововтрати (у білих щурів береться кров із вени хвоста в кількості 10 % від загальної циркулюючої крові щоденно на протязі 4 тижнів) практично неможливо через швидку нормалізацію червоної крові. У зв'язку з цим для вивчення терапевтичної дії есміну моделювалася комбінована залізодефіцитна анемія: у білих щурів із хвостової вени на протязі 9 діб через день проводився забір крові (у білих щурів береться кров із вени хвоста в кількості 10 % від загальної циркулюючої крові щоденно на протязі 4 тижнів) і паралельно внутрішньоочеревинно щоденно вводили комплексують сполуку дефероксамін (десферал) у дозі 184 мг/кг (20 % ЛД₅₀). Останній, утворюючи хелатні сполуки із вільним залізом феритину і гемосидерину, сприяє прискореному виведенню заліза з організму і розвитку залізодефіцитної анемії у тварин.

Препарат «Есмін» містить композицію мікроелементів, у якій знаходяться індивідуальні комплекси металів Zn²⁺, Cu²⁺, Co²⁺, Cr³⁺, Fe³⁺, Mn²⁺ з N-2,3-диметилфеніллантраніловою (мефенаміновою) кислотою, а також глюконат кальцію з до-

© А. С. Григор'єва, Н. Ф. Канахович, С. О. Шаповалов,
М. М. Долгая, Н. Є. Узленкова, 2010

даванням сполук V^{5+} , Mo^{6+} , Se^{4+} у вигляді натрієвих солей: Na_2Se_3 , $NaVO_3$, Na_2Mo_4 , $2H_2O$. Вміст мікроелементу в 1 г: Zn^{2+} — 17 мг, Cu^{2+} — 3,7 мг, Co^{2+} — 0,35 мг, Cr^{3+} — 0,3 мг, Fe^{3+} — 14,5 мг, Mn^{2+} — 4 мг, V^{5+} — 0,05 мг, Mo^{6+} — 0,75 мг, Se^{4+} — 0,25 мг, N-2,3-диметилфенілантранілової кислоти — 412 мг, глюконату кальцію — 180 мг та крохмаль, цукор, аеросил до 1 г.

Препарат порівняння — краплі Береша вводили щоденно, починаючи з 2-ої доби після першого кровопускання протягом 10 діб. Доза введених препаратів була еквімолярною відносно вмісту заліза і складала відповідно 25 мг/кг і 0,2 мл/кг. Вказану добову дозу препаратів вводили у вигляді зависі в крохмальному клейстері на один прийом під час їжі або безпосередньо після неї.

Забір крові у щурів проводився із хвостової вени через 1, 6, 10, 15 діб після закінчення введення десфералу на тлі вказаного лікування. Останнє спостереження проводилося на 19-у добу одночасно із забором та дослідженням кісткового мозку.

Морфологічний склад крові та кісткового мозку визначали в пофарбованих за Гімза-Романовським мазках крові та кістковому мозку. Статистична обробка даних проводилася з використанням t-критерію Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати, наведені в таблиці, свідчать, що в контрольній групі тварин під впливом десфералу вже на першу добу дослідження вміст гемоглобіну достеменно знижувався з $165,0 \pm 12,0$ до $128,0 \pm 8,0$ г/л, на 10 добу спостереження вміст гемоглобіну падає до $113,0 \pm 5,4$ г/л і лише на 15 добу підвищується до $133,0 \pm 7,5$ г/л, не досягаючи вихідного рівня до закінчення експерименту (20 доба).

У групі щурів з десфераловою анемією, яким вводили краплі Береша, вміст гемоглобіну залишається зниженим, хоча і в меншій мірі, ніж у тварин групи негативного контролю на 6, 10, 15 добу з $165,0 \pm 12,0$ до $130,0 \pm 7,0$, $120,0 \pm 4,0$, $140,0 \pm 8,1$ г/л відповідно. На 20 добу спостереження вказаний показник тварин, яких лікували краплями Береша, повністю нормалізується.

Кількість еритроцитів у групі щурів десфералової анемії (від'ємний контроль) на 6, 10, 15, 20 добу знижена з $6,1 \pm 0,20$ г/л до $5,1 \pm 0,28$; $4,8 \pm 0,3$; $4,6 \pm 0,3$ та $5 \pm 0,4$ г/л відповідно.

При застосуванні крапель Береша кількість еритроцитів достеменно знижена тільки на 10 добу з $6,1 \pm 0,28$ до $4,7 \pm 0,32$ г/л.

Введення есміну щурам на тлі десфералу попереджує падіння вмісту в крові еритроцитів,

а на першу добу спостереження цей показник навіть перебільшує вихідний рівень.

Слід зауважити, що кількість лейкоцитів у контролі на 1 добу підвищена, а на 6 та 10 добу — дещо знижена, але не виходить при цьому за межі фізіологічних показників.

У ці строки у зазначеної групи щурів знижується вміст паличкоядерних нейтрофілів і моноцитів. Кількість сегментоядерних нейтрофілів у контролі на 1, 6, 10 та 15 добу знижується з $5,52 \pm 0,4$ до $3,6 \pm 0,3$; $3,1 \pm 0,3$; $2,76 \pm 0,26$ та $2,8 \pm 0,15$ г/л відповідно, а еозинофіли на 6 добу зникають.

При застосуванні крапель Береша щурам на фоні вищенаведеної анемії зменшується тільки вміст сегментоядерних нейтрофілів на 6, 10 і 15 добу з $5,52 \pm 0,4$ до $4,2 \pm 0,32$; $3,9 \pm 0,28$; $3,3 \pm 0,22$ г/л відповідно.

Кількість лімфоцитів достеменно збільшується як у контролі, так і при введенні крапель Береша. Застосування есміну не призводить до змін вмісту лімфоцитів у всі строки спостереження.

Вміст тромбоцитів у контролі підвищується на 6, 10, 15 добу з $420,0 \pm 24,0$ г/л до $520,0 \pm 27,0$; $600,0 \pm 41,0$; $530,0 \pm 15,0$ г/л відповідно до строків спостереження, а на фоні крапель Береша — тільки на 10 добу до $550,0 \pm 36,0$ г/л.

Введення есміну не впливає на вміст тромбоцитів у всі строки спостереження, вони залишаються у межах нормальних фізіологічних значень.

Втрата заліза при повторних кровотечах або недостатнє всмоктування в зв'язку зі зменшенням його надходження з їжею, а також порушенням абсорбції призводить до зменшення резервів заліза організму, знижується транспорт заліза в кістковий мозок і зменшується його включення в клітини еритроцитарного ряду шляхом мікропіноцитозу із ретикулярних клітин або прямої передачі від трансферину через рецепторні зони ретикулоцитів [6]. При цьому надходження в клітину заліза, необхідного для синтезу гемоглобіну, знижується.

Сприяючи гемоглобінізації нормобластів, залізо комплексної мікроелементної композиції стимулює вихід ретикулоцитів із кісткового мозку в кров, тому найбільш показовим критерієм швидкості всмоктування і надходження в кістковий мозок введеного заліза є час настання ретикулярного кризу, який спостерігається на 5—6 добу від початку лікування. Паралельно з нормалізацією вмісту гемоглобіну в еритроцитах дещо зростає і кількість еритроцитів. Оптимальним при пероральному введенні препаратів заліза на початку лікування вважається щоденне підвищення концентрації гемоглобіну на $0,1$ — $0,2$ г%.

Таблиця

**ПОКАЗНИКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ПРИ ВВЕДЕННІ ЕСМІНУ ЩУРАМ ІЗ ШТУЧНО
СТВОРЕНОЮ ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЮ (ДЕСФЕРАЛОВОЮ) АНЕМІЄЮ (n=6)**

Показники крові	Група тварин (M±m)	Вихідні дані	Термін дослідження після введення десфералу (доба)				
			1	6	10	15	20
Гемоглобін, г/л	Анемія (К)	165,0±12,0	128,00±8,00*	115,00±6,00*	113,0±5,4*	133,0±7,5*	140,0±7,2*
	Анемія+ краплі Береша		150,0±9,30	130,00±7,10*	120,0±6,4*	140,0±8,1*	160,0±9,0
	Анемія+есмін		154,00±8,00	150,00±9,20*	146,0±8,0*	156,0±8,5	170,0±9,3
Еритроцити, г/л	Анемія (К)	6,10±0,28	5,60±0,50	5,10±0,28*	4,80±0,36*	4,6±0,3*	5,0±0,4*
	Анемія+ краплі Береша		6,00±0,43	6,00±0,34	4,7±0,32*	5,5±0,28**	6,2±0,36**
	Анемія+есмін		7,90±0,41**	6,50±0,31**	5,7±0,35***	6,3±0,4***	6,8±0,34**
Лейкоцити, г/л	Анемія (К)	13,80±0,90	15,6±1,2	12,00±0,80*	12,3±0,9*	13,0±1,0	14,6±0,9
	Анемія+краплі Береша		14,0±0,81	14,00±0,75	13,0±0,65	13,6±0,7	14,8±0,81
	Анемія+есмін		15,0±0,9	14,2±0,72**	15,0±0,8**	14,6±0,64	15,4±0,85
Паличко-ядерні нейтрофіли, г/л	Анемія (К)	0,28±0,01	0,3±0,01	0,12±0,01*	0,12±0,01*	0,28±0,01	0,29±0,01
	Анемія+краплі Береша		0,20±0,012	0,20±0,012	0,20±0,015	0,27±0,012	0,30±0,014
	Анемія+есмін		0,30±0,014	0,28±0,014	0,30±0,02	0,30±0,02	0,31±0,012
Сегменто-ядерні нейтрофіли, г/л	Анемія (К)	5,52±0,40	3,6±0,3*	3,1±0,3*	2,76±0,26*	2,8±0,15*	5,25±0,31
	Анемія+ краплі Береша		5,2±0,35	4,2±0,32*	3,90±0,28*	3,3±0,22*	5,6±0,27
	Анемія+есмін		6,3±0,4**	5,4±0,41**	6,3±0,4***	5,7±0,38***	6,3±0,4
Еозинофіли, г/л	Анемія (К)	0,14±0,01	0,08±0,001*	-	0,12±0,008	0,14±0,01	0,15±0,01
	Анемія+ краплі Береша		0,14±0,01**	0,14±0,01	0,13±0,01	0,14±0,01	0,15±0,01
	Анемія+есмін		0,15±0,01**	0,14±0,01	0,15±0,01**	0,15±0,01	0,15±0,01
Моноцити, г/л	Анемія (К)	0,69±0,02	0,8±0,02	0,36±0,01*	0,49±0,02*	0,56±0,02	0,73±0,03
	Анемія+ краплі Береша		0,56±0,01	0,56±0,03	0,65±0,04	0,70±0,03	0,74±0,02
	Анемія+есмін		0,75±0,02	0,71±0,03	0,75±0,03	0,74±0,03	0,76±0,02
Лімфоцити, г/л	Анемія (К)	7,18±0,61	10,82±0,7*	8,42±0,41*	8,81±0,4*	9,22±0,7	8,2±0,62*
	Анемія+ краплі Береша		8,0±0,64*	8,9±0,45*	8,10±0,36*	9,20±0,67*	8,00±0,57
	Анемія+есмін		7,5±0,57**	7,67±0,35	7,5±0,35**	7,71±0,54***	7,90±0,44
Тромбоцити, г/л	Анемія (К)	420,0±24,0	500,0±25,0	520,0±27,0*	600,0±41,0*	530,0±15,0*	470,0±25,0
	Анемія+краплі Береша		480,0±30,0	500,0±19,0	550,0±36,0*	500,0±14,0	430,0±31,0
	Анемія+есмін		430,0±26,0	450,0±23,0	450,0±27,0**	430,0±15,0**	410,0±28,0

* — достовірність у порівнянні з вихідними даними;

** — достовірність у порівнянні з контролем -1 (К, введення десфералу);

*** — достовірність у порівнянні з контролем -2 (введення десфералу + краплі Береша).

ВИСНОВКИ

Отже, при введенні десфералу есмін попереджує розвиток залізодефіцитної анемії, про що свідчить рівень гемоглобіну та кількість еритроцитів, ступінь еозинопенії, зниження кількості моноцитів і нейтрофілів у периферичній крові.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ

ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Використання залізовмісних сполук для тварин та птиці / [Є. В. Руденко, І. Я. Коцюмбас, Т. Р. Левицький, Г. С. Григор'єва та ін.] — Х.: Планета — Принт, 2009. — 96 с.
2. Крисс Е. Е. Координационные соединения металлов в медицине / Е. Е. Крисс, И. И. Волченскова, А. С. Григорьева и др. — К.: Наукова думка, 1986. — 216 с.
3. Кудрин А. В. Иммунофармакология микроэлементов / А. В. Кудрин, А. В. Скальный, А. А. Жаворонков и др. — М.: КМК, 2000. — 537 с.
4. Шаповалов С. О. Біохімічні показники крові білих щурів за умов створення штучного пероксидного стресу / С. О. Шаповалов, М. М. Долгая // Біол. та валеол. — Зб. наук. праць. — Вип. 11. — Х., 2009. — С. 126-130.
5. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма: [справ. пособ.] / И. А. Волчегорский. — Челябинск, 2000. — 167 с.
6. Guyanrt G. H. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly / G. H. Guyanrt, C. Patterson, M. Ali et al. // Am. J. Med. — 1990. — Vol. 88. — P. 205-209
7. Roth P. Anemia in preterm infants / P. Roth // Pediatr. Rev. — 1996. — Vol. 17, № 10. — P. 370—373.

УДК 615.22:619:616.155.194

А. С. Григорьева, Н. Ф. Канахович, С. О. Шаповалов, М. М. Долгая, Н. Е. Узленкова

ВЛИЯНИЕ ЭСМИНА НА ПРОТЕКАНИЕ ИСКУССТВЕННОЙ

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У БЕЛЫХ КРЫС

Приведены данные про влияние комплексных микроэлементсодержащих композиций на показатели неспецифической резистентности у белых крыс в состоянии искусственной железодефицитной анемии, вызванной десфералом. Установлено положительное влияние действия препаратов на организм крыс в модельном эксперименте.

Ключевые слова: эсмин; анемия; крысы; неспецифическая резистенция

UDC 615.22:619:616.155.194

A. S. Grigoreva, N. F. Kanakhovich, S. O. Shapovalov, M. M. Dolgaya,

N.Ye. Uzlenkova

ESMIN INFLUENCE ON ARTIFICIAL FERRICDEFICIT ANEMIA IN WHITE RATS

The investigation results of white rats nonspecific resistance, which were in artificial ferricdeficit anemia condition are lighted in this article. Medicines positive effect on rats organism under conditions of model experiment.

Key words: esmin; anemia; rats; nonspecific resistance

Адреса для листування:

e-mail: dolgajam@mail.ru

Надійшла до редакції:

17.12.2010