

Т.Д. Четверикова, И.М. Красникова, С.А. Медведева, Г.П. Александрова,  
Л.А. Грищенко, Л.В. Куклина

## МОДЕЛИРОВАНИЕ И КОРРЕКЦИЯ АЛИМЕНТАРНОЙ АНЕМИИ

*Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)  
Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск)*

*Изучено влияние нового железосодержащего препарата феррогала на систему эритроцитов при алиментарной анемии. Установлено, что феррогал в данной модели анемии проявляет противоанемическое действие, подобное феррум ЛЕК.*

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, терапия, феррогал

## MODELING AND CORRECTION OF IRON DEFICIENCY ANEMIA

T.D. Chetverikova, I.M. Krasnikova, S.A. Medvedeva, G.P. Aleksandrova,  
L.A. Grishchenko, L.V. Kuklina

*State medical university, Irkutsk  
Irkutsk institute of chemistry by A.E. Favorsky SB RAS, Irkutsk*

*The influence new of a iron-containing preparation ferrogal on erythrocytes system is investigated at iron deficiency anemia. Is established, that ferrogal in the given model anemia shows anti-anemic action similar ferrum Lek.*

**Key words:** iron deficiency anemia, therapy, ferrogal

По данным ВОЗ число людей с дефицитом железа во всем мире достигает 200 млн. человек. Недостаток железа у человека проявляется двумя основными синдромами: клеточного дефицита железа и железодефицитной анемии (ЖДА), которая является самой распространенной формой малокровия, составляющей около 80 % всех анемий [1, 2, 3]. Наиболее уязвимыми группами в отношении риска развития ЖДА являются дети раннего возраста, беременные и кормящие женщины, в связи с чем именно в этих группах населения ведется наиболее строгий контроль за обеспеченностью организма железом.

Основное значение в лечении ЖДА имеет патогенетическая терапия железосодержащими препаратами [4, 6, 9, 10]. Несмотря на то, что в настоящее время существует значительное число лекарственных средств, обогащенных различными соединениями железа, количество лиц, страдающих ЖДА, не только не снижается, но постоянно увеличивается.

Таким образом, поиск новых эффективных ферропрепаратов является актуальным. Исходя из этого, объяснима и необходимость изучения обогащенных железом соединений в экспериментальных условиях на моделях ЖДА.

Современные лекарства, обеспечивающие коррекцию дефицита железа, не лишены недостатков. Для устранения нежелательных последствий используют иммобилизацию солей железа на углеводной матрице, например, на декстранах, полимальтозе (имферон, феррум Лек). Однако при применении такого рода препаратов не всегда происходит заполнение органов-депо железом, следо-

вательно, сохраняется латентный или прелатентный дефицит железа. Для адресной доставки железа в депо рекомендуют [5] комбинировать лекарства с молекулами носителя, которые распознаются рецепторами клеток, выполняющих рецепторно-опосредованный эндоцитоз. В качестве такого транспортера может быть использован арабиногалактан — природный полисахарид из древесины лиственницы, на основе которого синтезировано железосодержащее соединение — феррогал [7]. В отечественной литературе отсутствуют сведения о его биологических эффектах в условиях железодефицитной патологии.

Изучение распространенности железодефицитных состояний показало, что алиментарный фактор дефицита железа присутствует при многих формах ЖДА [8]. Экспериментальное воспроизведение анемии подобного генеза сопровождается значительным обеднением тканей железом, падением активности железосодержащих ферментов клеточного дыхания, дистрофическими процессами в органах. В связи с этим моделью, на которой нами было апробировано действие феррогала и для сравнения известного препарата феррум Лек, была модель пищевого дефицита железа.

**Целью** работы явилось изучение влияния феррогала на систему эритроцитов при алиментарной анемии.

Для констатации основных проявлений железодефицитной анемии были изучены количественные и качественные показатели красной крови, содержание железа в сыворотке крови и внутренних органах, количество гемосидерина и морфологические особенности органов-депо железа.

**МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА**

Опыты проведены на 30 крысах-самках с начальным весом 70 – 75 г, 9 из них составили группу контроля 1, т.е. находились на обычном рационе питания, остальные, начиная с 4-хнедельного возраста, в течение 8 месяцев получали пищевые продукты с низким уровнем железа (27 мг/кг). Исследование состава корма на содержание железа выполнялось в центре госсанэпиднадзора Иркутской области согласно ГОСТу 30178-96 «Атомно-абсорбционный метод определения токсических элементов». Анализ проводился на атомно-абсорбционном спектрофотометре GBC-906. Погрешность анализа  $37 \pm 7,5$ . Экспериментальный рацион имел следующий состав: овес – 38 %, сырой протеин – 35 %, сырая клетчатка – 5 %, сырой жир – 1 %, смесь витаминов – 0,3 %, минеральная смесь – 4,4 %. Для исключения копрофагии крысы помещались в пластиковые, без каких-либо железосодержащих составляющих, клетки.

У всех животных один раз в две недели до достижения пика анемии (8 месяцев), а также через 1 и 2 месяца ферротерапии определялись гематологи-

ческие показатели, включая гемоглобин, цветовой показатель, число эритроцитов, изучались мазки крови. По истечении 8-го месяца наблюдений пять животных было забито для определения содержания железа в сыворотке крови и в органах-депо с целью подтверждения дефицита железа и объективной оценки степени гипосидероза данных органов. После гематологической и биохимической констатации анемического состояния животные были разбиты на три подгруппы. Первой (группа контроля 2) – внутримышечно инъецировалась вода для инъекций, второй (опытная группа) раствор феррогала в объеме 1 мл с содержанием железа 1 мг/кг, третьей (группа сравнения) – феррум Лек в аналогичной дозе.

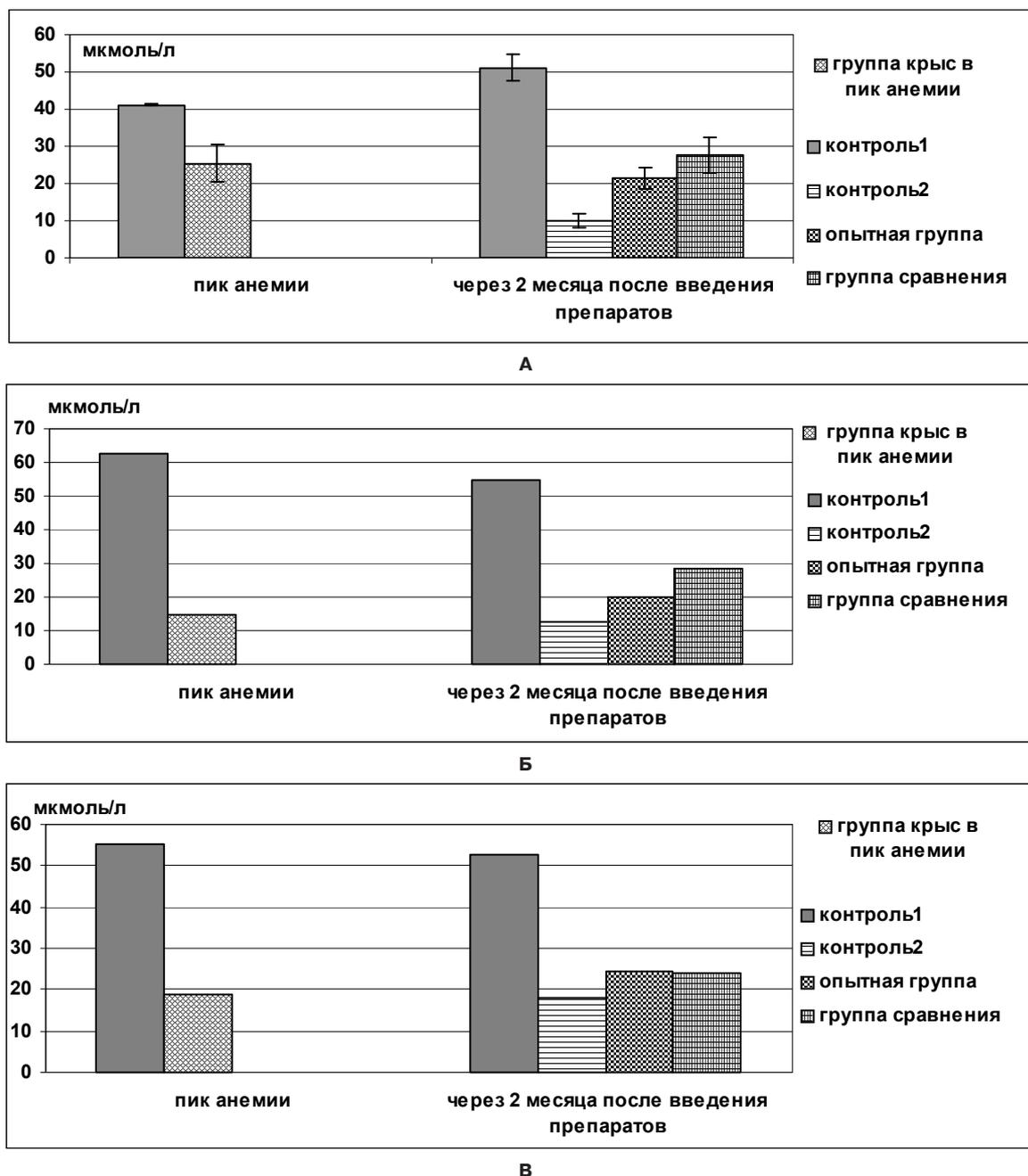
**ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Через 5 месяцев у многих животных, находившихся на диете, наблюдалось снижение гемоглобина и цветового показателя. К 8 месяцу произошло падение уровня гемоглобина на 30 % ( $p < 0,001$ ), достоверное уменьшение числа эритроцитов и цветового показателя (табл. 1); в мазках крови выявлены гипохромия, анизо-, пойкило- и микроци-

**Таблица 1**  
**Количество эритроцитов, гемоглобина и цветового показателя у животных при алиментарной железодефицитной анемии и введении железосодержащих веществ**

Показатель / группа	5 месяцев диеты	8 месяцев диеты	Через месяц после введения железосодержащих веществ	Через 2 месяца после введения железосодержащих веществ
Гемоглобин, г/л				
Контроль 1	140,2 ± 1,7	143,9 ± 2,5	139,5 ± 1,7	148,6 ± 2,5
Контроль 2	127,8 ± 2,3 $p < 0,001$	102 ± 1,3 $p_1 < 0,001$	92,9 ± 3,7 $p_2 < 0,001$	90,9 ± 4,8 $p_2 < 0,001$
Опытная группа			130,9 ± 1,6 $p_3 < 0,001$	142,9 ± 5,0 $p_3 < 0,01$
Группа сравнения			139,4 ± 3,7 $p_4 < 0,001$	138,9 ± 3,7 $p_4 < 0,01$
Эритроциты, $n \times 10^{12}/л$				
Контроль 1	4,69 ± 0,26	4,42 ± 0,08	4,86 ± 0,22	4,93 ± 0,18
Контроль 2	4,48 ± 0,15	3,83 ± 0,12 $p_1 < 0,02$	3,5 ± 0,06 $p_2 < 0,01$	3,39 ± 0,12 $p_2 < 0,01$
Опытная группа			3,66 ± 0,07 $p_3 < 0,02$	4,11 ± 0,12 $p_3 < 0,02$
Группа сравнения			3,9 ± 0,08 $p_4 < 0,05$	3,97 ± 0,08 $p_4 < 0,05$
Цветовой показатель				
Контроль 1	0,92 ± 0,06	0,97 ± 0,003	0,90 ± 0,02	0,92 ± 0,03
Контроль 2	1,0 ± 0,03	0,8 ± 0,02 $p_1 < 0,001$	0,79 ± 0,07 $p_2 < 0,05$	0,78 ± 0,007 $p_2 < 0,01$
Опыт			1,08 ± 0,02 $p_3 < 0,001$	1,05 ± 0,009 $p_3 < 0,001$
Группа сравнения			0,97 ± 0,10 1,06 ± 0,11 $p_4 < 0,001$	1,05 ± 0,006 $p_4 < 0,001$

**Примечание:**  $p$  – достоверность различий между показателями группы контроля 1 и остальных групп через 5 месяцев наблюдения;  $p_1$  – между показателями группы контроля 1 и остальных групп через 8 месяцев наблюдения;  $p_2$  – между показателями контрольных групп через 9, 10 месяцев наблюдения;  $p_3$  – между показателями опытной группы и группы контроля 2 через 1, 2 месяца лечения;  $p_4$  – между показателями группы сравнения и контроля 2 через 1, 2 месяца лечения.



**Рис. 1.** Концентрация сывороточного железа (а) у животных и количество железа в селезенке (б) и печени (в) крыс при алиментарной железодефицитной анемии и введении железосодержащих веществ.

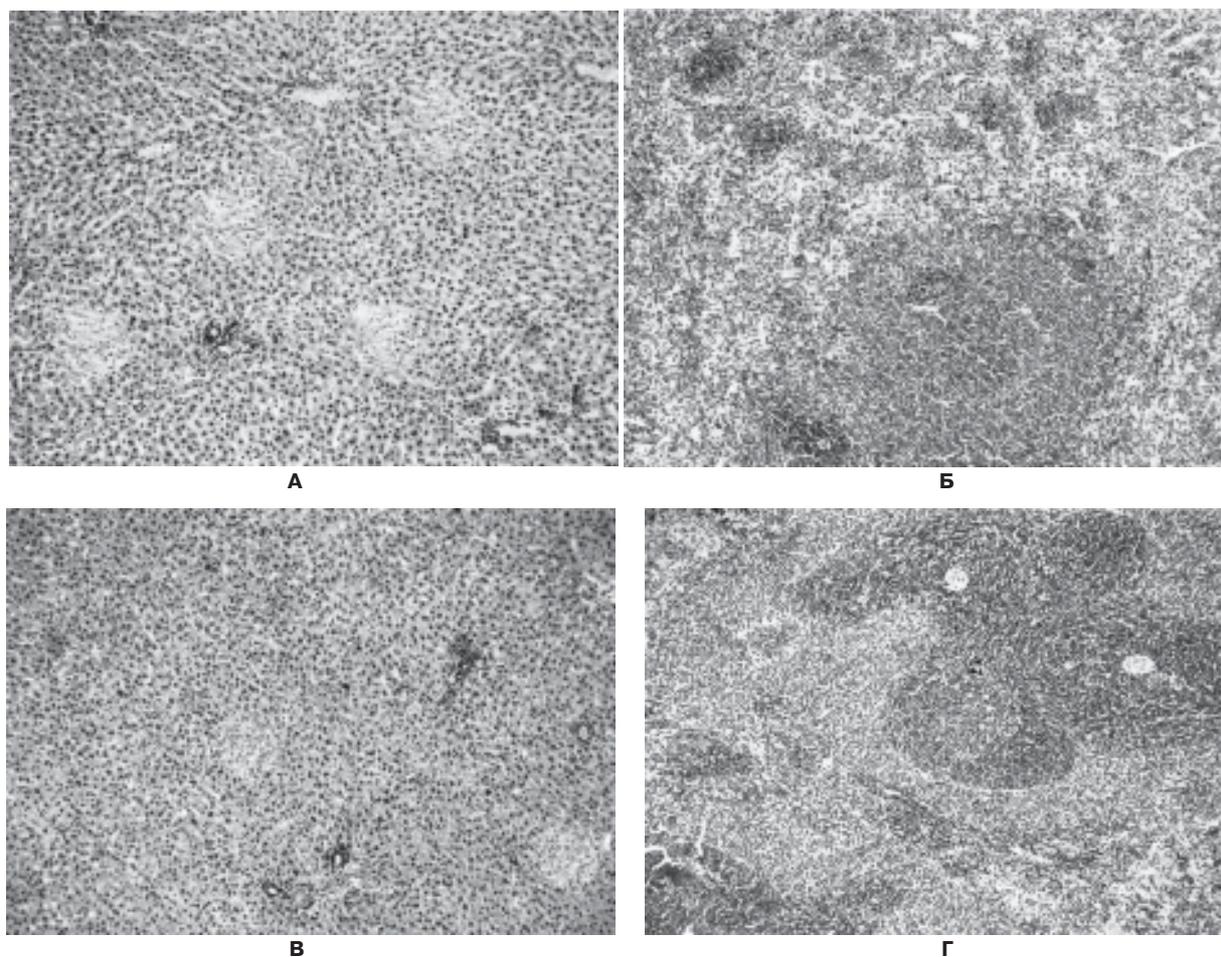
тоз эритроцитов). Животные отличались вялостью, сонливостью, отставанием в весе от здоровых животных на 20 % ( $p < 0,05$ ).

Концентрация сывороточного железа составила 62 % от его уровня у интактных животных ( $p < 0,05$ ) (рис. 1а). Содержание железа в печени снизилось на 66,1 % ( $p < 0,01$ ) (рис. 1в), в селезенке на 77 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 1б).

При морфологическом изучении селезенки отмечалось расширение фолликул, разрушение эритроцитов, гемосидерин выявлялся в основном по периферии реактивных центров (рис. 2б). Печень имела бледную окраску, гемосидерин встречался в виде следов, а в некоторых препаратах пол-

ностью отсутствовал. Наблюдались участки некроза гепатоцитов, явления жировой и белковой дистрофии (рис. 2а). То есть происходило глубокое опустошение депонированного железа, а также дистрофические изменения в органах-депо. Эти данные подтверждают мнение о том, что тяжелая анемия может развиваться и при небольшом снижении уровня гемоглобина за счет значительного дефицита железа в организме.

Следовательно, дефицит железа затрагивает все его фонды. Первыми страдают запасы железа, которые оказываются уменьшенными еще при отсутствии существенных изменений гемоглобинового фонда. Гипосидероз депонирующих орга-



**Рис. 2.** Морфологические исследования внутренних органов крыс при алиментарной железодефицитной анемии: **А** – печень, **Б** – селезенка и введении феррогала: **В** – печень и **Г** – селезенка.

нов, по-видимому, является ведущим звеном патогенеза алиментарной железодефицитной анемии. К моменту снижения концентрации гемоглобина запасы железа почти полностью исчерпываются.

Через месяц введения железосодержащих соединений концентрация гемоглобина у животных обеих групп не отличалась от таковой у интактных животных, но на 30–33 % ( $p < 0,001$ ) превышала цифровое значение показателя в группе контроля 2. Вместе с тем, содержание эритроцитов в периферической крови все еще оставалось на низком уровне (табл. 1). Через 2 месяца после проведенной терапии и в группе сравнения, и в опытной группе, наряду с восстановлением уровня гемоглобина, отмечена нормализация количества эритроцитов и цветового показателя (табл. 1). Содержание гемоглобина в опытной группе превысило уровень такового у животных группы контроля 2 на 37 %, а в группе сравнения – на 35 %. В мазках крови исчезли явления гипохромии, анизо- и пойкилоцитоза.

Однако, концентрация сывороточного и тканевого железа у животных, получавших феррогал, оставалась низкой, составляя: в крови – 47 % ( $p < 0,05$ ), печени – 46,3 % ( $p < 0,02$ ), селезенке – 36,5 % ( $p < 0,02$ ) от величин группы контроля 1.

Аналогичные данные зафиксированы у крыс, находившихся на лечении феррум Лек (рис. 1а-в). Следовательно, двухмесячный курс введения железосодержащих веществ при алиментарной ЖДА не привел к компенсации дефицита железа ни в сыворотке крови, ни в органах-депо.

Морфологические исследования внутренних органов полностью подтвердили сохранившийся в организме недостаток железа и связанные с этим гипоксические и дистрофические явления. Так, в селезенке животных и опытной группы, и группы сравнения обнаружены как спокойные, так и увеличенные реактивные центры, участки распада эритроцитов. Окраска органа была бледной, гемосидерин встречался в основном диффузно по периферии реактивных центров в большем количестве при использовании феррум Лек, чем при введении феррогала (рис. 2б, 2г).

Печень по-прежнему имела бледную окраску, гемосидерин присутствовал в виде следов диффузно, иногда в области сосудов, в некоторых срезах встречались участки некроза гепатоцитов, наблюдались явления белковой и жировой дистрофии (рис. 2а, 2в).

Итак, длительное лишение животных необходимого количества пищевого железа вызывает не

только гемическую, но и тканевую гипоксию, что, в свою очередь, приводит к нарушению процессов окислительного фосфорилирования и преобладанию анаэробного дыхания. Следствием этого является энергетический и пластический голод клеток, провоцирующий дистрофические и некротические процессы в них.

Вводимые на фоне глубокого гипосидероза железосодержащие соединения, по видимому, отдают свое железо прежде всего эритроцитам костного мозга, способствуя синтезу гемоглобина, созреванию и выселению эритроцитов в периферическую кровь. Возможно также, что просуществовавшие в таких условиях гепатоциты, а также клетки системы мононуклеарных фагоцитов, не способны эндоцитировать адресованное им железо и восстановить его запасы. Поэтому при данной экспериментальной анемии применение железосодержащих веществ доводит до исходного уровня показатели гемоглобина, эритроцитов, но не восстанавливает запасной фонд железа и не устраняет морфологические изменения депонирующих органов. Новый железосодержащий препарат феррогал в данной модели анемии проявляет противоанемическое действие, подобное феррум Лек. Можно предположить, что анемии подобного генеза, сопровождающиеся выраженным количественным дефицитом железа, затрагивающим депонирующие органы, требуют более высоких доз этих препаратов и увеличения продолжительности курса феррокоррекции в связи с невозможностью быстрого восполнения запасов этого металла в организме.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анемия, вызванная длительной (8 месяцев) алиментарной недостаточностью железа, является наиболее тяжелой формой экспериментального малокровия, характеризуется значительной сидеропенией и глубоким истощением запасных фондов железа, и в отличие от других патогенетических вариантов ЖДА сложнее корригируется препаратами железа.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Г.А. Лечение анемий / Г.А. Алексеев // Клиническая медицина. — 1985. — № 7. — С. 129 — 135.
2. Гришин А.В. Возможности оптимизации терапии больных железодефицитной анемией / А.В. Гришин, Е.А. Иванов // 10 Науч. чтения памяти акад. Н.Н. Бурденко. Пенза. — 1996. — С. 179 — 180.
3. Идельсон Л.И. Гемолитические анемии / Л.И. Идельсон, Н.А. Дидковский, Г.В. Ермильченко. — М.: Медицина, 1975.
4. Питание и причины железодефицитной анемии у студенток / Ю.Н. Зубцов, Е.В. Литвинова, И.Г. Деркач и др. // Биологически активные добавки — нутрицевтики и их использование с профилактической и лечебной целью при наиболее распространенных заболеваниях: Материалы 3 Междунар. симп. — Тюмень, 1997. — С. 45 — 46.
5. Плате Н.А. Физиологически активные полимеры. / Н.А. Плате, А.Е. Васильев. — М.: Химия, 1986. — С. 293.
6. Пушкарев В.П. Об изменении эритропоэза в эритробластических островках костного мозга крыс после однократной кровопотери / В.П. Пушкарев, Ю.М. Захаров, А.Г. Рассохин // Физиол. журнал СССР им. И.М. Сеченова. — 1991. — Т. 77, № 4. — С. 16 — 22.
7. Синтез железосодержащих производных арабиногалактана / С.А. Медведева, Г.П. Александрова, Л.А. Грищенко, Н.А. Тюкавкина // ЖОХ. — 2002. — Т. 72, Вып. 9. — С. 1569 — 1573.
8. Щерба М.М. Железодефицитные состояния // М.М. Щерба, В.Н. Петров и др. — Л.: Наука, 1975.
9. Annibale B. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. / B. Annibale, C. Severi, A. Chistolini // Am J. Gastroenterol. — 2001. — Jan, № 96 (1). — P. 132 — 137.
10. de Oliveira J.E. Iron deficiency anemia in children: prevalence and prevention studies in Ribeirao Preto, Brazil / J.E. de Oliveira, S. Ventura, A.M. Souza // Arch Latinoam. Nutr. — 1997. — Jun, Vol. 47, N 2. — P. 41 — 43.