

ARTICHOSE IERUSALIM and GRAPE SEED EXTRACT, which didn't contain Se, resulted in increase of Se content in serum of children with dismetabolic nephropathy by 19% and 13,7% respectively. Usage of biologically active food additive "Liquid Concentration of bifidobactery" resulted in increase of Se content in full blood of premature children by 35,7%. Probably the increased absorption of Se from food encouraged by enterosorbents, pre- and probiotics, being more physiological, affects Se supplement of organism stronger than Se intake with artificial base. It also excludes possibility of Se intoxication during non-controlled usage of such food additives.

.Литература

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. - М: Медицина, 1991. - С.126-144.
 2. Бацевич В.А., Ясина О.В. Медико-антропологические аспекты исследования микроэлементного состава волос / Под ред. Т.Н. Алексеевой // Антропология - медицине: Изд-во Московского университета. - 1989.-С.215.
 3. Голубкина Н.А. Исследование роли лекарственных растений в формировании селенового статуса населения России: дис. д-ра сельскохозяйственных наук. - М., 1999.
 4. ГОСТ 17.4.102.-83. Оценка степени опасности тяжелых металлов по степени воздействия на живые организмы.
 5. Парфенова Е.О. Клинико-гигиеническая оценка обеспеченности селеном детей Прибайкалья: Дис. ... канд. мед. наук. - Иркутск, 2000.
 6. Селен в жизни человека и животных / под ред. Никитиной Л.П., Иванова В.Н. - М.: ВИНТИ, 1995.-242 с.
 7. Beck M.A., Levander O.A. Dietary oxidative stress and the potentiation of viral infection. - Annu Rev Nutr.-0199-9885.- 18.- 1998.
 8. Combs G.F., Combs S.B. The Role of Selenium in nutrition. - Washington-Acad. Press. - 1986.
 9. Foster L.H., Sumar S. Selenium in health and disease: a review. - Crit Rev Food Sci Nutr. - 1997. - Apr. - Vol.37.-N.3.-P.211-228.
 10. Girodon F., Lombard M., Galan P., Brunet Lecomte P., Monget A.L., Arnaud J., Preziosi P., Hercberg S. - Effect of micronutrient supplementation on infection in institutionalized elderly subjects: a controlled trial. - Ann Nutr Metab, 1997. - Vol.41, N.2. - P.98-107.
 11. Goyer R.A. - Toxic and essential metal interactions. - Annu Rev Nutr, 1997. - Vol. 17. - P.37-50.
 12. National Research Council Recommended Dietary Allowances - 10-th Ed - Washington, 1989.
 13. Shaw-R, Woodman-K, Crane-J, Moyes-C, Kennedy-J, Pearce-N. - Risk factors for asthma symptoms in Kawerau children. - N-Z-Med-J. - 1994. - Oct.12. - Vol.107. -N.987.-P.387-391.
- © КРАСНИКОВА И.М., ЧЕТВЕРИКОВА Т.Д., КУКЛИНА Л.Б., КОЛБАСЕЕВА О.В., МАКАРОВА Н.Г., НОСКОВА Л.К., МЕДВЕДЕВА С.А., АЛЕКСАНДРОВА Г.П., ГРИЩЕНКО Л.А., САРАЕВА Н.А. - УДК 616.155.8:615.001.6:57.081.4

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ УВЕЛИЧЕНИЕМ ЭКСКРЕЦИИ ЖЕЛЕЗА

И.М. Красникова, Т.Д. Четверикова, Л.Б. Кукулина, О.В. Колбасеева, Н.Г. Макарова, А.К. Носкова, С.А. Медведева, Г.П. Александрова, А.А. Грищенко, Н.А. Сараева.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор - акад. МТА и АН ВШ д.м.н., проф. А.А. Майборода, кафедра патофизиологии, зав. - проф. Е.Г. Кирдей; Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, директор - акад. РАН Б.А. Трофимов, лаборатория биохимии природных полимеров, зав. - д.х.н. С.А. Медведева)

Резюме. Изучено действие нового соединения - феррогала - железопроизводного природного полисахарида арабиногалактана при экспериментальной железодефицитной анемии у крыс, вызванной десфералом.

Железодефицитная анемия - одна из распространенных форм малокровия, ее доля в общей структуре анемий составляет 80%. В различных популяциях от 50 до 86% женщин имеют факторы риска развития анемии. В Восточной Сибири у 38,9% населения наблюдается дефицит железа. Кроме того, широко распространен латентный дефицит железа, характеризующийся истощением транспортных и органических запасов этого химического элемента.

Клинический опыт показывает, что положительные результаты лечения железодефицитных

состояний, сопровождающиеся длительными ремиссиями, связаны не только с восстановлением уровня гемоглобина, но и с купированием общего дефицита железа. При применении известных лекарственных препаратов не всегда происходит заполнение органов-депо железом, следовательно, сохраняется латентный или прелатентный дефицит железа, что сокращает сроки ремиссии и, таким образом, нивелирует эффективность терапевтического воздействия.

В последнее время все больше внимания стали уделять соединениям железа с биологически ак-

тивными веществами [1]. Препараты железа на основе таких соединений отличаются меньшей токсичностью, чем неорганические соединения металла, и дают лучший эффект в терапии анемий [2].

Общий подход к конструированию лекарственных препаратов на основе полисахаридов учитывает три основных требования: растворимость системы в воде; наличие в составе носителя фрагментов, распознаваемых клеточными рецепторами; связывание лекарственного вещества с носителем посредством гидролитически лабильных или адсорбционных взаимодействий.

К настоящему времени разработаны методы получения железосодержащих полисахаридов [3, 4]. Коренным отличием нашего соединения является использование в качестве носителя природного полисахарида арабиногалактана, придающего создаваемому препарату два последних свойства, отсутствующие у большинства известных. Благодаря своей полимерной основе и мембранотропным свойствам, которые реализуются за счет галактозных звеньев, арабиногалактан может выполнять роль матрицы для направленного транспорта лекарственных препаратов и биологически важных микроэлементов, в том числе и железа.

На основе арабиногалактана нами было синтезировано железосодержащее производное, названное феррогал.

Целью работы явилось изучение влияния феррогала на течение экспериментальной железодефицитной анемии.

Материалы и методы

Арабиногалактан был выделен из древесины лиственницы сибирской (*Larix sibirica* L.) [5] и использован для синтеза феррогала, который осуществляли по методике [6]. Полученное соединение содержит 3,5% железа.

Опыты выполнены на 34 белых беспородных крысах-самках массой 150-200 г, прошедших двухнедельный карантин и находившихся на обычном рационе питания. Железодефицитная анемия моделировалась у 24 животных по методу [7] ежедневным внутримышечным введением десферала в дозе 150 мг/кг в нашей модификации с изменением возрастных показателей биологических объектов и пролонгированием сроков инъекций до 8 недель. По окончании 8-ой недели наблюдений животные, получавшие десферал, были разделены на 3 группы, по 8 в каждой. Животным опытной группы в течение 56 дней внутримышечно вводился 1 мл феррогала, растворенного в воде для инъекций, с содержанием железа 1 мг/кг веса. Крысам группы сравнения по аналогичной схеме инъецировался 1 мл Феррум Лек с содержанием железа 1 мг/кг. Животные группы контроля получали ежедневно внутримышечно воду для инъекций в объеме, идентичном таковому в двух пре-

Таблица.

Содержание гемоглобина, эритроцитов и цветовой показатель в крови животных с экспериментальной железодефицитной анемией

Показатель	Исходное значение	Пик анемии 8 недель наблюдений	Лечение 1 месяц	Лечение 2 месяца
Гемоглобин, г/л				
Контроль	145,1714,31	95,7516,67 p<0,001	99,0214,22 p<0,001	91,6018,73 p4<0,01
Опытная группа			123,0613,96 p2<0,01 p5<0,01	147,3715,56 p7<0,01
Группа сравнения			131,4114,84 p3<0,02 p6<0,001	135,6013,20 p8<0,01
Эритроциты 1012 г/л				
Контроль	4,0310,25	3,8410,11 p<0,02	3,3710,18 p<0,001	3,6710,04 p4<0,2
Опытная группа			4,0410,16 p5<0,5	4,2510,29 p7<0,2
Группа сравнения			3,8510,01	3,8310,23
Цветовой показатель				
Контроль	1,0010,01	0,0810,01	0,9110,06 p <0,2	0,7510,08 p4<0,5
Опытная группа			0,9110,05 p2<0,2	1,0710,08 p7<0,1
Группа сравнения			1,0110,00 p5<0,001	1,1510,12 p8<0,1
Содержание железа в сыворотке крови, мкмоль/л				
Контроль	41,0610,12	13,0813,87 p<0,001		8,0210,58 p4<0,001
Опытная группа				32,3015,39 p7<0,02
Группа сравнения				40,2814,19 p8<0,02

Примечание: p - между исходным показателем и показателем в пик анемии; p_j - между исходным значением и показателем контрольной группы через месяц лечения; p₂ - между исходным значением и показателем опытной группы через месяц лечения; p₃ - между исходным значением и показателем группы сравнения через месяц лечения; p₄ - между исходным значением и показателем контрольной группы через 2 месяца лечения; p₅ - между значением в пик анемии и показателем опытной группы через месяц лечения; p₆ - между значением в пик анемии и показателем группы сравнения через месяц лечения; p₇ - между значением в пик анемии и показателем опытной группы через 2 месяца лечения; p₈ - между значением в пик анемии и показателем группы сравнения через 2 месяца лечения.



Рис.1. Селезенка. Норма хЮО. Окраска по Перлеу.

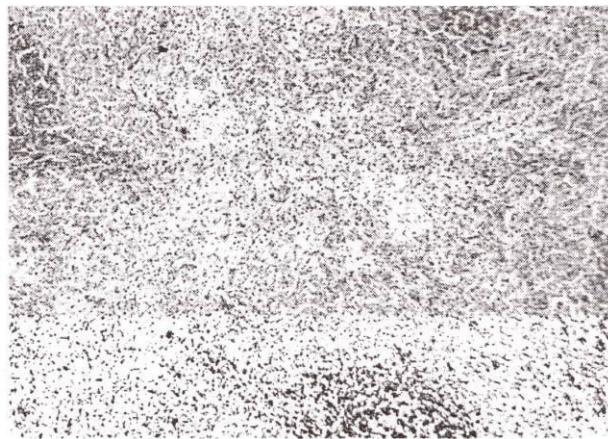


Рис.2. Селезенка при анемии, вызванной лсфсфралом x 150. Окраска по Перлеу.

дыдуших группах. Животным четвертой группы не вводились никакие препараты.

У всех подопытных животных до проведения эксперимента, а затем еженедельно в течение всего периода моделирования анемии и спустя 1 и 2 месяца после начала лечения определяли содержание эритроцитов, гемоглобина в единице объема крови, цветовой показатель, концентрацию железа в сыворотке крови и моче. Изучали мазки периферической крови, костного мозга и гистологические препараты печени и селезенки. Статистическая обработка результатов выполнена методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента (с доверительной вероятностью $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем).

Результаты и обсуждение

В группе интактных животных не обнаружено никаких отклонений показателей системы эритроцитов от исходных значений. У всех животных, получавших десферал, отмечено увеличение выведения железа с мочой в 20 и более раз. Уже на 1-ой неделе наблюдений отмечена тенденция к снижению гемоглобина и цветowego показателя.

На восьмой неделе выявлена выраженная анемия, характеризующиеся падением уровня гемоглобина на 34% от начальной величины ($p < 0,001$), снижением количества эритроцитов ($p < 0,001$) и цветowego показателя ($p < 0,001$) (табл.), а также качественными изменениями красных клеток крови в виде гипохромии, анизо- и пойкилонитоза, микроцитоза. Концентрация сывороточного железа составила лишь 28% от такового уровня у интактных крыс ($p < 0,001$). В костном мозге снижено количество сидеробластов, сидероцитов вплоть до полного их отсутствия. При морфологическом исследовании селезенки выявлено рыхлое строение фолликулов и увеличение их по площади, снижение содержания гемосидерина в макрофагах (рис. 1,2). Печень имела бледную окраску, наблюдались явления белковой и жировой дистрофии, в некоторых срезах встречались участки некроза гепатоцитов. Включения гемосидерина содержались лишь в отдельных гепатоцитах и купферовских клетках (рис.3,4).

Таким образом, нами была получена модель экспериментальной ЖДА у нелинейных половозрелых животных. Известно, что десферал является

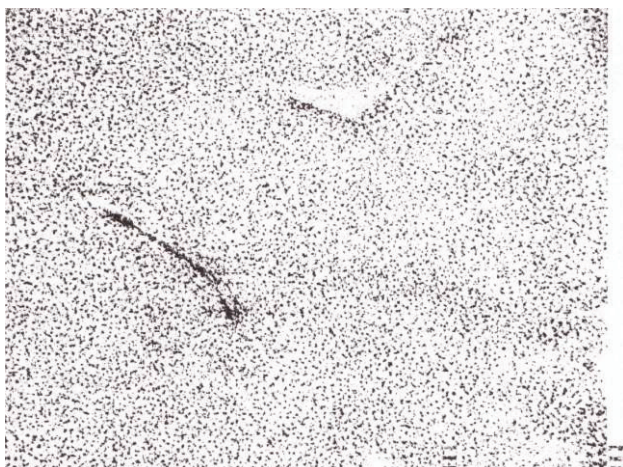


Рис.3. Печень. Норма хЮО. Окраска по Перлеу.

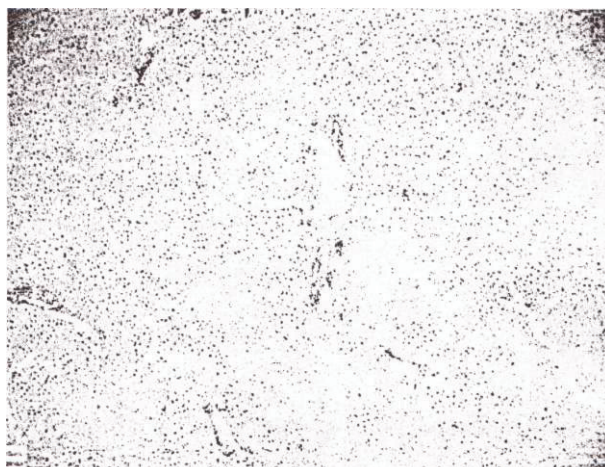


Рис.4. Печень при анемии, вызванной лсфсфралом хЮО. Окраска по Перлеу.



Рис.5. Взаимодействие между хелатором и пулами железа.

универсальным хелатирующим агентом, уменьшающим как общее содержание железа в организме, так и каталитически активную его форму. С одной стороны, комплексон связывает железо *in situ* в паренхиматозных клетках печени, выводя его затем с желчью, а с другой, железо ретикуло-эндотелиальных клеток, например, макрофагов селезенки (там, где катаболизируются старые эритроциты), такое железо выводится с мочой [8]. В организме хелатирующий агент захватывает железо из различных пулов с различной скоростью. Низкомолекулярное железо быстро мобилизуется (в течение минуты), в то время как удаление железа из трансферрина и лактоферрина требует как минимум 3-5 час. Мобилизация железа из ферритина/гемосидерина - более длительный процесс, требует для завершения несколько дней. В процессе хелации сдвиги в одном пуле железа приводят к перемещениям железа с изменением его содержания в других пулах (рис.5). Так, железо селезенки может быть полностью опустошено при применении десферала, тогда как железо печени и костного мозга при этом уменьшается лишь частично. Полученные нами данные свидетельствуют

о снижении запасных фондов железа как в селезенке, так и в печени.

Через 1 месяц ежедневных инъекций железосодержащего производного арабиногалактана отмечено повышение концентрации гемоглобина на 35% ($p < 0,001$) в сравнении с показателем, регистрируемым во время "пика" анемии, и на 38% ($p < 0,001$) в сравнении с показателем у нелеченных животных. Через 2 месяца от начала терапии у крыс, получавших железосодержащее производное арабиногалактана, концентрация гемоглобина достигла исходной величины. К этому же сроку произошло восстановление числа эритроцитов, цветового показателя и концентрации сывороточного железа. В то же время в группе контроля анемия носила стойкий прогрессирующий характер. В опытной группе отмечалась положительная динамика со стороны качественных показателей системы эритроцитов, исчезли явления гипохромии, анизо- и пойкилоцитоза.

Гистологическое изучение селезенки продемонстрировало уплотнение реактивных центров. В печени наблюдались незначительные дистрофические изменения обратимого характера, содер-



Рис.6. Селезенка после лечения феррогалом анемии, вызванной десфералом xЮО. Окраска по Перлеу.

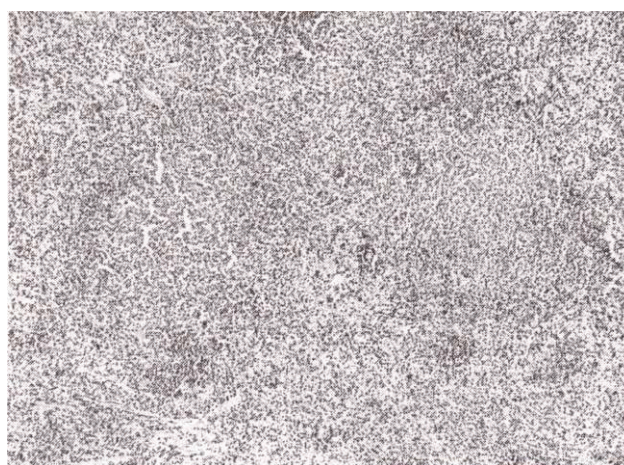


Рис.7. Селезенка после лечения феррум Лек анемии, вызванной десфералом xЮО. Окраска по Перлеу.

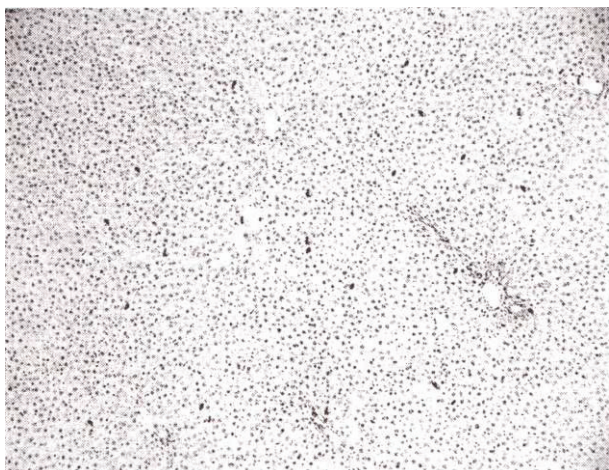


Рис.8. Печень после лечения феррогалом анемии, вызванной десфералом x200. Окраска по Перлеу.

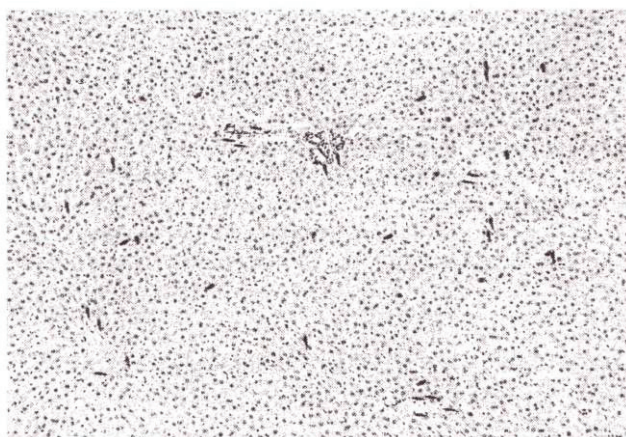


Рис.9. Печень после лечения феррум Лек анемии, вызванной десфералом x200. Окраска по Перлеу.

жание гемосидерина в гепатоцитах превышало таковое у нелеченных животных.

В группе сравнения терапевтический гематологический эффект был практически такой же, как в опытной группе. Однако морфологическая картина органов депо не была идентичной. В селезенке сохранилась тенденция к расплыванию реактивных центров, лишь часть фолликулов имела обычный вид (рис.6,7). В печени отмечены явления жировой и белковой дистрофии, макрофаги перегружены гемосидерином, обнаружены большие скопления гемосидерина в гепатоцитах и клетках Купфера, что свидетельствует о наличии гемосидероза (рис.8,9).

Следовательно, парентеральное введение нового препарата феррогал животным с экспериментальной железодефицитной анемией приводит к нормализации количественных и качественных показателей системы эритроцитов и восполнению депо железа в организме. Феррогал, созданный на основе природного полисахарида арабиногалактана, конкурирует по эффективности с импортным препаратом феррум Лек. Следует отметить, что при использовании испытуемого препарата происходит более качественное восстановление структуры органов депо, тогда как у крыс, получавших феррум Лек, сохраняются признаки алтерации гепатоцитов и блокады системы макро-

фагов, что согласуется с литературными сообщениями о негативных сторонах терапии железодефицитной анемии препаратом феррум Лек [9].

Мы предполагаем, что возможны два механизма реализации действия феррогала при железодефицитной анемии. Первый путь - традиционный для всех железосодержащих препаратов. Второй - может быть обусловлен сродством арабиногалактановой матрицы феррогала к асиалогликопротеиновым рецепторам гепатоцитов, макрофагов, ретикулоцитов, что позволяет данному терапевтическому средству внедрять железо в эти клетки путем рецепторно обусловленного эндоцитоза. То есть комбинирование железа с арабиногалактаном, который обладает сродством к асиалогликопротеиновым рецепторам печени и селезенки, позволяет обеспечить рецепторно-опосредованный эндоцитоз ионов железа в клетки органов депо. Важно подчеркнуть, что при использовании феррогала, как показали наши исследования, происходит более рациональная доставка железа в органы - депо и не наблюдается его перераспределение в пользу РЭС.

Таким образом установлено, что железосодержащее производное арабиногалактана достаточно эффективно для коррекции гематологических показателей при экспериментальной анемии.

PATHOGENETIC THERAPY OF EXPERIMENTAL IRON DEFICIENCY ANEMIA INDUCED BY EXCESS IRON EXCRETION

I.M. Krasnikova, T.D. Chetverikova, L.B. Kuklina, O.V. Kolbaseeva, L.N. Noskova, N.G. Makarova, S.A. Medvedeva, G.P. Aleksandrova, L.A. Grischenko, N.A. Saraeva

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk Institute of Chemistry)

The effect of new compound "ferrogal" (natural larch polysaccharide arabinogalactan iron derivative) in experimental iron deficiency anemia of rats induced by desferal has been studied.

Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2000. - Т.2. - С.150-155.
2. Азизов М.А. О комплексных соединениях некоторых микроэлементов с биологически активными веществами. - Ташкент: Медицина, 1969. - С.20-25.

3. Josephson L., Groman E.V., Jung C., Lewis J.M. Targeting of therapeutic agents using polysaccharides. US Patent 5 336 506.
4. Александрова Г.П., Медведова С.А., Грищенко Л.А., Тюкавкина Н.А. "Синтез железопроизводных арабиногалактана". Всероссийская конфе-

- ренция "Химия и технология растительных веществ". - Сыктывкар. - 2000. - С. 17.
5. Kimura I., Sagiya M., Ishibash K. Experimental anemia induced by excess iron excretion // Acta Medica Okayama. - 1980. - Vol.34, N.1. - P.31-35.
 6. Сметанина Н.С., Токарев Ю.Н. Хелаторная терапия при вторичной перегрузке железом. Гематология и трансфузиология. - 1999. - Т.44. - №5. - С.44-46.
 7. Гершко Х., Линк Дж., Пинсон А. Принципы терапии хелантами железа. Гематология и трансфузиология. - 1990. - Т.35. - №3. - С.13-15.
 8. Шкурупий В.А., Гаврилин В.Н., Грек О.Р., Шарпов В.И. Исследование эффектов введения лизосомотропных препаратов на структурный гомеостаз и некоторые функции печени мышей. Тезисы 7 конф. Патологоанатомов Латвийской ССР "Патология морфогенез хронических заболеваний". - Рига. - 1984.-С.184-185.
 9. Поспелова Т.Н., Агеева Т.А., Лосева М.И., Шкурупий В.А., Грек О.Р., Пупышев А.Б. Об отрицательных эффектах препарата феррум лек. Гематология и трансфузиология. - 1992. - №9-10. - С.25-28.

© ГРИЩЕНКО Е.Г., НИКОЛАЕВА Н.Н., ПЕСЕГОВА М.В., НИКОЛАЕВА Л.В. -
УДК 616.33-002.44-022.7-08-035:612.014.5

КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНТИСЕКРЕТОРНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ХЕЛИКОБАКТЕРПИЛОРИ - АССОЦИИРОВАННОЙ ЯЗВОЙ

Е.Г. Грищенко, Н.Н. Николаева, М.В. Песегова, Л.В. Николаева.

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор - акад. АН ВШ, д.м.н., проф., В.И. Прохоренков, кафедра терапии ФУВ, зав. - д.м.н., проф., Ю.И. Гринштейн)

Резюме. В статье представлены результаты эффективности антисекреторной терапии у 151 мужчины хеликобактерпилори-ассоциированной дуоденальной язвой с различным типом конституции, которым в качестве ингибиторов желудочного кислотообразования были выбраны блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов из группы фамотидина и блокаторы протон-помпового насоса из группы омепразола. Установлено, что на эффективность вариантной антисекреторной терапии влияют в том числе и индивидуально-биологические особенности организма. Так, у лиц мускульного соматотипа кислотодепрессивный эффект был достаточным как при использовании омепразола, так и фамотидина. А больные грудного и брюшного соматотипа достоверно лучше реагировали на омепразол.

Одним из важных подходов к профилактике нежелательных изменений в состоянии человека является индивидуализация всех медицинских мероприятий, опирающихся на всестороннюю оценку типа конституции человека [1]. Только сочетание клинических методов исследования и конституциологии может реально привести к решению проблемы лечения не болезни, а больного [2]. В связи с этим, в настоящее время конституциология получает все большее распространение, и приобретает статус самостоятельной науки [3,5,6]. Вряд ли в современной медицине существует проблема более декларируемая и менее изученная, чем конституция [4].

Подтверждая факт влияния конституции на течение заболеваний внутренних органов, в последнее время было доказано, что развитие язвенной болезни, ее тяжесть, склонность к осложнениям определяются в том числе, и конституциональными факторами [7]. Поэтому, следует предположить, что и эффективность различных схем патогенетической антисекреторной терапии может также зависеть от индивидуально-типологических особенностей больного.

Вследствие этого целью настоящего исследования явилось изучение эффективности блокаторов H_2 -рецепторов гистамина из группы фамотидина и ингибиторов протонного насоса из груп-

пы омепразола в составе антихеликобактерной терапии (АХТ) у молодых мужчин с дуоденальной язвой с различным типом конституции (соматотипом).

Материалы и методы

В исследование включены 151 мужчина в возрасте 18-35 лет с дуоденальной хеликобактерпилори (Н.р. ассоциированной язвой в стадии обострения. Выбор больных юношеского и первого зрелого возраста связан с тем, что именно в этот период наиболее очертаны конституциональные признаки организма.

Критериями эффективности проводимой терапии являлись время наступления клинической ремиссии, частота рубцевания язвы, степень депрессии желудочного кислотообразования.

Соматотипическая идентификация (тип конституции) проводилась по методике В.В. Бунака (1931) в модификации В.П. Чтецова (1979), которые для мужчин выделяют 3 основных соматотипа: грудной (астенический), мускульный (нормостенический) и брюшной (гиперстенический). При определении соматотипов данным методом учитываются жировой, мышечный и костный компоненты состава тела. Фиброгастроскопическое обследование проводилось до лечения, через 2, 3, 4 недели после начала терапии. Степень контаминации слизистой оболочки желудка (СОЖ) и