УДК [546.72+541.182]:616.155.194.8:615.273.2

А. М. Дорошенко[1], Л. С. Рєзніченко[2], С. М. Дибкова[2], Т. Г. Грузіна[2], А. О. Маранов[1], З. Р. Ульберг[2], І. С. Чекман[1]

Протианемічна активність субстанції наночастинок заліза за умов перорального введення щурам

[1]Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
[2]Інститут біоколоїдної хімії імені Ф. Д. Овчаренка НАН України, м. Київ

Ключові слова: наночастинки заліза, протианемічна активність, анемія, препарати заліза

Одним із завдань, що поставлені перед охороною здоров'я на сучасному етапі, є підвищення ефективності лікування анемії, на яку за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я страждає близько чверті населення Землі [1, 2]. Залізодефіцитна анемія (ЗДА) є найчастішим різновидом анемії та розвивається при абсолютній чи відносній недостатності заліза, необхідного для підтримки нормального гемопоезу.

Основними причинами залізодефіциту є недостатнє надходження заліза з продуктами харчування, неадекватна утилізація заліза при хронічних запальних захворюваннях, порушене всмоктування або надмірна втрата цього мікроелемента [1–3]. ЗДА має велике медико-соціальне значення, тому що підвищує захворюваність і смертність населення [4].

У випадку, якщо встановлена причина ЗДА і на неї спрямоване лікування, замісна терапія препаратами заліза є ключовою для нормалізації рівня гемоглобіну й поповнення запасів заліза в організмі. Перевагу надають пероральному шляху введення препаратів заліза, так як при цьому залучені фізіологічні механізми регуляції всмоктування [5].

Серед препаратів заліза для перорального прийому найчастіше застосовують препарати на основі двовалентного заліза (наприклад, заліза сульфат, заліза глюконат, заліза фумарат) і тривалентного заліза – заліза (III) гідроксиду полімальтозний комплекс [5].

Однак існуючі препарати заліза мають недоліки: недостатню біодоступність і значний ризик розвитку побічних ефектів. Так, залізо з препаратів на основі заліза (II) сульфату всмоктується на рівні 10–15 %, а біодоступність препаратів тривалентного заліза ще приблизно в 3–4 рази менша [6]. Це пов'язано з меншою розчинністю заліза (III) у лужному середовищі порівняно зі сполуками Fe(II), а також необхідністю відновлення Fe(III) до Fe(II) для всмоктування ентероцитами [7]. У зв'язку з цим дози пероральних препаратів, які застосовують для лікування ЗДА, є відносно високими, так як значна частка діючої субстанції не всмоктується. Так, заліза сульфат для лікування ЗДА у підлітків та дорослих, включаючи вагітних жінок, сьогодні рекомендують призначати в дозі 60–120 мг за елементарним залізом на добу протягом щонайменше 3 місяців [7, 8]. З іншого боку, препарати двовалентного заліза внаслідок відносно швидкого вивільнення значної кількості іонів Fe(II) можуть порушувати прооксидантно-антиоксидантну рівновагу й пошкоджувати внутрішні органи [9–11].

Побічні ефекти при застосуванні пероральних препаратів заліза для феротерапії хворих із ЗДА є частим ускладненням. При застосуванні сполук як дво-, так і тривалентного заліза провідними побічними ефектами є шлунково-кишкові розлади, такі як нудота, печія, біль у животі, запор або пронос. Недостатня переносимість і погіршення комплаєнсу зазвичай розглядається як лімітуючий фактор для тривалої пероральної терапії препаратами заліза [5].

Згідно з даними світової літератури можна зробити висновок про недостатню ефективність і безпечність препара-

© Колектив авторів, 2014

тів як двовалентного, так і тривалентного заліза [5, 12–14]. Це робить актуальним пошук нових протианемічних лікарських засобів.

За даними літератури наночастинки оксидів заліза стимулюють метаболізм заліза в організмі, включення цього біометалу до складу гемоглобіну та посилення еритропоезу [15–17]. Це робить перспективним застосування наночастинок оксидів заліза для лікування ЗДА [18, 19]. З огляду на те, що нанорозмірні частинки металів мають більшу біологічну активність на молекулярному рівні, вивчення протианемічних властивостей наночастинок нуль-валентного заліза (НЧЗ) як потенційної субстанції для створення протианемічного лікарського засобу є актуальним [20, 21]. Однак даних щодо біологічної та фармакологічної активності цих нанооб'єктів сьогодні недостатньо.

Мета дослідження – вивчити протианемічну активність субстанції НЧЗ за умов перорального введення щурам.

Матеріали та методи. У роботі використовували субстанцію сферичних НЧЗ розміром 40 нм, синтезовану за оригінальним протоколом в Інституті біоколоїдної хімії імені Ф. Д. Овчаренка НАН України методом хімічної конденсації у водному середовищі шляхом відновлення хлориду заліза (III).

Субстанція НЧЗ охарактеризована як біобезпечна та біосумісна згідно з критеріями, описаними в Методичних рекомендаціях «Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів», затверджених Науково-експертною радою Державного експертного центру МОЗ України (протокол від 26.09.2013 р. № 8) [22]. LD_{50} субстанції НЧЗ при внутрішньошлунковому шляху введення самкам мишей лінії BALB/c перевищує 5000 мг/кг. Субстанція належить до V класу токсичності за H. C. Hodge і L. H. Sterner (практично нетоксичних речовин) [23].

Протианемічну активність НЧЗ при внутрішньошлунковому введенні досліджували на моделі ЗДА. Досліди проводили на 75 самках щурів лінії Wistar із початковою масою 60–90 г, яких було отримано з віварію ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України». ЗДА моделювали шляхом утримування дослідних тварин на залізодефіцитній дієті протягом 4 місяців. Корм та дистильовану воду тварини отримували *ad libitum*. Контрольних умовно-здорових тварин утримували на дієті з нормальним умістом заліза [24–26].

Дослідження на тваринах проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 року, Директиви ЄС від 24 листопада 1986 року № 609, Наказу МОЗ України від 13 лютого 2006 року № 66, Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006 р.).

Як препарат порівняння використовували протианемічний засіб, діючою речовиною якого є заліза (III) гідроксид полімальтозний комплекс («Феррум Лек» виробництва Лек, підприємства компанії «Сандоз», Польща/Словенія). Лікарська форма – сироп (концентрація Fe(III) – 10 мг/мл).

Розрахунок дози НЧЗ здійснювали шляхом перерахунку рекомендованої середньої добової терапевтичної дози заліза (III) гідроксиду полімальтозного комплексу для людини (2,85 мг/кг) з урахуванням коефіцієнта видової стійкості [27]. Добова умовно-терапевтична доза субстанції НЧЗ і препарату порівняння для щурів становила 12 мг/кг.

Протианемічні властивості НЧЗ досліджували за умов введення дослідним тваринам умовно-терапевтичної дози НЧЗ (12,0 мг/кг на день, концентрація розчину 10 мг/мл) або 1/10 терапевтичної дози (1,2 мг/кг на день, концентрація розчину 1 мг/мл). Середня маса тварин на початку курсу експериментального лікування становила 220 ± 20 г.

Дослідних тварин розподіляли на 5 груп:

- група 1 – контрольні умовно-здорові тварини (n = 15);
- група 2 – контрольні тварини із ЗДА без експериментального лікування (контроль анемії, n = 15);
- група 3 – тварини із ЗДА, яким протягом 10 діб вводили субстанцію НЧЗ в умовно-терапевтичній дозі (12 мг/кг/добу) (n = 15);

група 4 – тварини із ЗДА, яким протягом 10 діб вводили субстанцію НЧЗ в дозі, що становила 1/10 від умовно-терапевтичної (1,2 мг/кг/добу) (n = 15);

група 5 – тварини із ЗДА, яким протягом 10 діб вводили препарат порівняння в умовно-терапевтичній дозі (12 мг/кг/добу) (n = 15).

Тваринам з контрольних груп (групи 1 і 2) *per os* вводили еквівалентні об'єми розчинника субстанції – воду для ін'єкцій.

Відбір проб крові здійснювали після 1, 5 та 10 діб введення субстанції НЧЗ (по 5 тварин на кожний відбір). Матеріали для аналізу отримували після евтаназії тварин шляхом декапітації під хлороформним наркозом.

Як маркерні показники протианемічної активності субстанції у крові дослідних тварин аналізували концентрацію гемоглобіну (г/л; геміхромним методом), концентрацію заліза сироватки крові (мкмоль/л) та відсоток насичення трансферину залізом (%). Показники крові досліджували з використанням наборів стандартних діагностикумів для клініко-діагностичних та біохімічних лабораторій виробництва ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Дніпропетровськ, Україна) згідно з протоколами виробника. Вимірювання оптичної щільності проб здійснювали за допомогою фотоелектроколориметра КФК-3 (Росія).

Відповідні значення концентрацій гемоглобіну, заліза сироватки крові та відсотка насичення трансферину виражали у відносних одиницях (в. о.) m/m_0, де m_0 – величина показників у крові контрольних умовно-здорових тварин (група 1), m – величина відповідних показників у крові дослідних анемічних тварин (група 2), анемічних тварин за умов перорального введення наночастинок заліза (групи 3 і 4) та препарату порівняння (група 5).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерних програм BioStat 2009 for Windows (v5.8.4) та Microsoft Office Excel 2007. На основі представлених у вигляді в. о. для кожної тварини досліджених показників розраховували значення середніх арифметичних величин (M) і довірчих інтервалів (м). Для визначення статистичної вірогідності між середніми величинами використовували параметричний критерій Стьюдента (t) [28]. Зміни показників вважали достовірними з рівнем значимості понад 95 % ($P < 0,05$).

Результати та їх обговорення. У щурів, які отримували залізодефіцитну дієту, спостерігалося достовірне пониження всіх досліджених маркерних показників крові порівняно із умовно-здоровими тваринами, а саме: концентрації гемоглобіну – на 30 % (рис. 1), концентрації заліза сироватки крові – на 60 % (рис. 2), відсотка насичення трансферину – на 40–45 % (рис. 3).

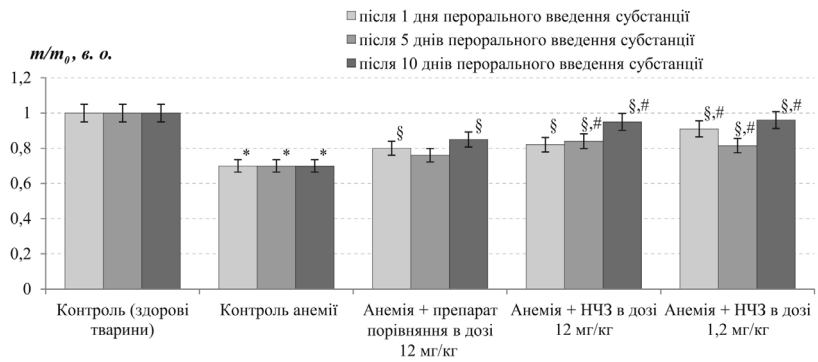

Рис. 1. Концентрація гемоглобіну в крові щурів за умов анемії та через 1, 5 та 10 діб перорального введення наночастинок заліза (n = 5)
*Примітка. Тут і на рис. 2, 3: *статистично вірогідно щодо умовно-здорових тварин (контролю), P < 0,05; §статистично вірогідно щодо тварин з анемію, P < 0,05; #статистично вірогідно щодо щурів з анемією, яким вводили препарат порівняння, P < 0,05. НЧЗ – наночастинки заліза.*

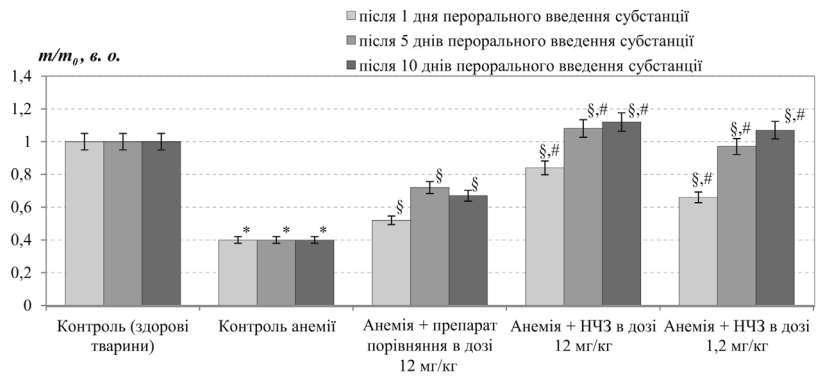

Рис. 2. Концентрація заліза в сироватці крові щурів за умов анемії та через 1, 5 та 10 діб перорального введення наночастинок заліза (n = 5)

Пониження рівнів даних показників свідчило про зменшення вмісту заліза в організмі (зокрема його транспортної фракції) та розвиток аліментарної ЗДА у тварин.

Проведеними дослідженнями встановлено, що вже через 1 добу після перорального введення як умовно-терапевтичної дози (12 мг/кг), так і 1/10 умовно-терапевтичної дози (1,2 мг/кг) субстанції НЧЗ спостерігалося підвищення концентрації гемоглобіну в середньому на 20 % порівняно із групою анемічних тварин (рис. 1).

Після 5 діб перорального введення НЧЗ концентрація гемоглобіну в крові дослідних тварин достовірно не змінювалася порівняно із даним показником після 1 доби експериментального лікування (рис. 1).

Через 10 діб після початку перорального введення НЧЗ рівень цього показника в анемічних тварин досягав контрольних значень умовно-здорових тварин (95–98 %) (рис. 1).

Особливо слід відмітити, що виражену позитивну динаміку змін концентрації гемоглобіну в крові дослідних тварин із ЗДА спостерігали при введені 1/10 умовно-терапевтичної дози субстанції НЧЗ (рис. 1).

Препарат порівняння (заліза (III) гідроксиду полімальтозний комплекс) за умови перорального введення призводив до підвищення концентрації гемоглобіну в крові анемічних тварин. Проте динаміка підвищення цього показника була виражена менше порівняно з впливом субстанції НЧЗ (рис. 1). Так, через 10 діб після перорального введення препарату порівняння рівень гемоглобіну в анемічних тварин підвищувався в середньому на 25 % порівняно з початковими значеннями та сягав 85 % рівня цього показника для умовно-здорових тварин.

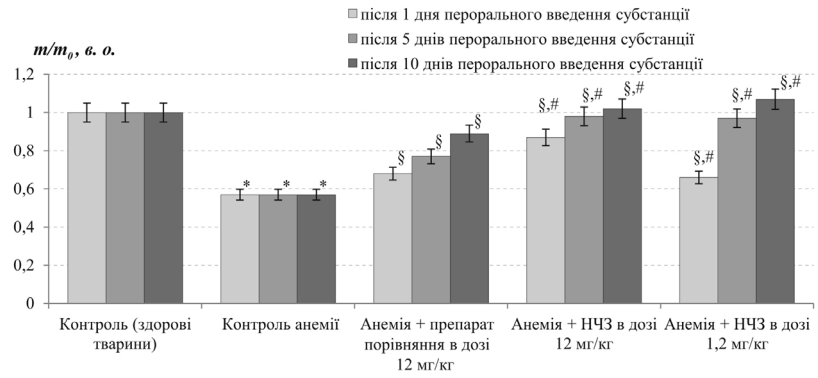

Рис. 3. Насичення трансферину залізом у крові щурів за умов анемії та через 1, 5 та 10 діб перорального введення наночастинок заліза (n = 5)

Таким чином, отримані дані щодо динаміки зміни концентрації гемоглобіну в крові дослідних тварин із модельною ЗДА свідчать про більш виражену протианемічну активність субстанції НЧЗ порівняно із препаратом порівняння (заліза (III) гідроксиду полімальтозний комплекс).

Аналіз динаміки зміни концентрації заліза в сироватці крові дослідних тварин свідчить про більшу фармакологічну активність субстанції НЧЗ порівняно з препаратом порівняння (рис. 2).

Так, під впливом субстанції НЧЗ у добовій дозі як 12 мг/кг (умовно-терапевтична доза), так і 1,2 мг/кг (1/10 умовно-терапевтичної дози) вже через 5 діб уміст заліза в сироватці крові анемічних тварин сягав контрольного рівня умовно-здорових тварин (рис. 2). Ця тенденція зберігалася й після 10 діб введення субстанції.

Разом з тим, препарат порівняння в умовно-терапевтичній дозі 12 мг/кг викликав менш виражене підвищення рівня заліза в сироватці крові (рис. 2). Після 10 діб перорального введення препарату порівняння вміст заліза в сироватці крові дорівнював у середньому 60–70 % від значень цього показника в здорових тварин.

Аналіз динаміки насичення трансферину залізом під впливом НЧЗ свідчить про виражену протианемічну активність субстанції (рис. 3).

Значення показника насичення трансферину сягали 75–80 % контрольного рівня умовно-здорових тварин уже через 1 добу після введення субстанції НЧЗ як у дозі 12 мг/кг, так і в дозі 1,2 мг/кг (рис. 3).

Через 5 діб даний показник під впливом субстанції НЧЗ у крові анемічних тварин становив 100 % контрольного значення для умовно-здорових тварин (рис. 3).

Під впливом препарату порівняння динаміка насичення трансферину залізом у сироватці крові дослідних тварин була менш вираженою. Так, через 5 діб після введення препарату порівняння анемічним щурам значення цього показника становило 70–80 % від контрольного значення для умовно-здорових тварин і не перевищувало 85–90 % після 10 діб експериментального лікування (рис. 3).

При розробці потенційних лікарських засобів для перорального застосування з наночастинками як активної фармацевтичної субстанції важливим є питання проникнення нанооб'єктів крізь стінку шлунково-кишкового тракту в процесі їхнього всмоктування. Отримані дані щодо вираженої протианемічної активності субстанції НЧЗ при пероральному введенні дозволяють припустити високу біодоступність даних нанооб'єктів у шлунково-кишковому тракті.

Згідно з даними літератури переміщення частинок крізь кишковий бар'єр є багатоступеневим процесом, який включає дифузію в слизовий шар, взаємодію з ентероцитами та/чи М-клітинами пейєрових бляшок та проходження крізь клітини (шляхом трансцитозу) або парацелюлярно [29, 30]. Процес всмоктування частинок залежить від їхнього розміру. Так, за даними P. Jani та співавторів ефективніше абсорбуються менші частинки полістирену (50 нм) порівняно з більшими частинками (100 нм) [31]. При цьому більші частинки накопичувалися в підслизовому шарі та лімфоїдних утвореннях стінки кишечника, тоді як менші потрапляли в кров і акумулювалися в печінці та селезінці, а частинки розміром 300 нм не всмоктувалися.

Нещодавно встановлено, що наночастинки оксидів заліза при пероральному введенні всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, накопичуються переважно в таких органах-мішенях, як печінка та селезінка, і навіть проходять крізь гемато-енцефалічний бар'єр [32, 33]. При цьому абсорбція наночастинок є також розмір-залежною: наночастинки 30 нм абсорбуються в шлунково-кишковому тракті значно ефективніше порівняно із мікрочастинками (близько 2,15 мкм) [33]. Вірогідно, подібна закономірність стосується й наночастинок металічного заліза. Так, при пероральному введенні щурам порошку металічного заліза з розміром частинок від 5–30 нм до 6–9 мкм показано, що нанорозмірні частинки проникали в слизову оболонку стінки

кишечника крізь епітеліальний бар'єр як парацелюлярно, так і шляхом трансцитозу [34].

Накопичення наночастинок у печінці та селезінці, які беруть участь у обміні заліза в організмі, вірогідно є передумовою високої протианемічної активності наночастинок оксидів заліза. За даними літератури виражені протианемічні властивості показані як при внутрішньовенному, так і пероральному введенні наночастинок оксидів заліза, у тому числі модифікованих аскорбіновою кислотою [15, 35]. Вищенаведені властивості наночастинок оксидів заліза є підґрунтям для вивчення та клінічного застосування ферумокситолу – першого ін'єкційного лікарського засобу, який містить суперпарамагнітні наночастинки оксиду заліза та затверджений Food and Drug Administration у 2009 році для лікування ЗДА у дорослих пацієнтів із хронічною хворобою нирок [19].

Дослідження зі встановлення протианемічної активності НЧЗ при пероральному введенні проведене вперше. Однак отримані результати з ефективності субстанції НЧЗ при модельній ЗДА за спрямованістю ефекту в цілому відповідають даним світової літератури щодо впливу наночастинок оксидів заліза на основні показники системи крові й обміну заліза в організмі [15, 35].

Висновок

Таким чином, отримані дані свідчать про високу протианемічну активність дослідженої субстанції НЧЗ при лікуванні модельної ЗДА, більш виражену порівняно із дією препарату порівняння (заліза (III) гідроксиду полімальтозного комплексу).

Особливої уваги заслуговує той факт, що НЧЗ виявляли протианемічну активність як в умовно-терапевтичній дозі, так і в 1/10 від умовно-терапевтичної дози.

1. Anaemia in low-income and middle-income countries / Y. Balarajan, U. Ramakrishnan, E. Ozaltin [et al.] // Lancet. – 2011. – V. 378, № 9809. – P. 2123–2135.
2. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia / Ed. by B. de Benoist, E. McLean, I. Egli and M. Cogswell. – 2008. – 48 p.
3. Iron Deficiency Anemia. Assessment prevention and control. A Guide for Programme Managers. – Geneva: WHO, 2001. – 114 p.
4. *Nissenson A. R.* Anemia: not just an innocent bystander? / A. R. Nissenson, L. T. Goodnough, R. W. Dubois // Arch. Intern. Med. – 2003. – V. 163, № 12. – P. 1400–1404.
5. *Santiago P.* Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview / P. Santiago // ScientificWorldJournal. – 2012. – V. 2012. – ID 846824.
6. *Nagpal J.* Iron formulations in pediatric practice / J. Nagpal, P. Choudhury // Indian Pediatr. – 2004. – V. 41, № 8. – P. 807–815.
7. British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia / A. F. Goddard, M. W. James, A. S. McIntyre, B. B. Scott // Gut. – 2011. – V. 60, № 10. – P. 1309–1316.
8. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anaemia / Ed. by R. J. Stotzfus, M. L. Deryfuss. – INACG, WHO, UNICEF, Washington, DC, USA, 1998. – 39 p.
9. *Geisser P.* Iron therapy and oxidative stress / P. Geisser // Met. Based Drugs. – 1997. – V. 4, № 3. – P. 137–152.
10. Comparative study of gastrointestinal tract and liver toxicity of ferrous sulfate, iron amino chelate and iron polymaltose complex in normal rats / J. E. Toblli, G. Cao, L. Olivieri, M. Angerosa // Pharmacology. – 2008. – V. 82, № 2. – P. 127–137.
11. Effects of iron polymaltose complex, ferrous fumarate and ferrous sulfate treatments in anemic pregnant rats, their fetuses and placentas / J. E. Toblli, G. Cao, L. Olivieri, M. Angerosa // Inflamm. Allergy Drug. Targets. – 2013. – V. 12, № 3. – P. 190–198.
12. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia / G. J. Ruiz-Arguelles, A. Diaz-Hernandez, C. Manzano, G. J. Ruiz-Delgado // Hematology. – 2007. – V. 12, № 3. – P. 255–256.
13. Ferrous sulfate versus iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anemia in children / A. V. Bopche, R. Dwivedi, R. Mishra, G. S. Patel // Indian Pediatr. – 2009. – V. 46, № 10. – P. 883–885.
14. *Geisser P.* The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations / P. Geisser, S. Burckhardt // Pharmaceutics. – 2011. – V. 3, № 1. – P. 12–33.
15 Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity / R. Weissleder, D. D. Stark, B. L. Engelstad [et al.] // AJR. – 1989. – V. 152, № 1. – P. 167–173.
16. Biodegradation of magnetite dextran nanoparticles in the rat. A histologic and biophysical study / E. Okon, D. Pouliquen, P. Okon [et al.] // Lab. Invest. – 1994. – V. 71, № 6. – P. 895–903.

17. Hepatic cellular distribution and degradation of iron oxide nanoparticles following single intravenous injection in rats: implications for magnetic resonance imaging / K. Briley-Saebo, A. Bjornerud, D. Grant [et al.] // Cell Tissue Res. – 2004. – V. 316, № 3. – P. 315–323.
18. *Чекман І. С.* Клініко-фармакологічні властивості наночастинок заліза / І. С. Чекман, А. М. Дорошенко // Укр. мед. часопис. – 2010. – Т. 77, № 3. – С. 44–50.
19. *McCormack P. L.* Ferumoxytol: in iron deficiency anaemia in adults with chronic kidney disease / P. L. McCormack // Drugs. – 2012. – V. 72, № 15. – P. 2013–2022.
20. *Чекман І. С.* Нанофармакологія / І. С. Чекман // Монографія. – К. : Задруга, 2011. – 424 с.
21. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація / І. С. Чекман, З. Р. Ульберг, В. О. Маланчук [та ін.] // Монографія. – К. : Поліграф плюс, 2012. – 328 с.
22. Методичні рекомендації «Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів», затверджені Науково-експертною радою Державного експертного центру МОЗ України (протокол № 8 від 26.09.2013). – К., 2013. – 108 с.
23. *Дорошенко А. М.* Дослідження гострої токсичності наночастинок заліза при внутрішньошлунковому та внутрішньовенному шляхах введення / А. М. Дорошенко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – № 1. – С. 26–33.
24. The impact of varying degrees of iron nutriture on several functional consequences of iron deficiency in rats // M. J. Borel, S. H. Smith, D. E. Brigham, J. L. Beard / J. Nutr. – 1991. – V. 121, № 5. – P. 729–736.
25. *Reeves P. G.* AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet // P. G. Reeves, F. H. Nielsen, G. C. Fahey Jr. / J. Nutr. – 1993. – V. 123, № 11. – P. 1939–1951.
26. Dietary iron-deficient anemia induces a variety of metabolic changes and even apoptosis in rat liver: a DNA microarray study // A. Kamei, Y. Watanabe, T. Ishijima [et al.] / Physiol Genomics. – 2010. – V. 42, № 2. – P. 149–156.
27. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О. В. Стефанова. – К. : ВД «Авіцена», 2002. – 527 с.
28. *Лакин Г. Ф.* Биометрия: учебное пособие для биологических специальностей ВУЗов / Г. Ф. Лакин. – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.
29. *Frohlich E.* Models for oral uptake of nanoparticles in consumer products / E. Frohlich, E. Roblegg // Toxicology. – 2012. – V. 291, № 1–3. – P. 10–17.
30. *Bergin I. L.* Nanoparticle toxicity by the gastrointestinal route: evidence and knowledge gaps / I. L. Bergin, F. A. Witzmann // Int. J. Biomed. Nanosci. Nanotechnol. – 2013. – V. 3, № 1/2. – P. 163–210.
31. Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependency / P. Jani, G. W. Halbert, J. Langridge, A. T. Florence // J. Pharm. Pharmacol. – 1990. – V. 42, № 12. – P. 821–826.
32. Pharmacokinetic parameters and tissue distribution of magnetic Fe_3O_4 nanoparticles in mice / J. Wang, Y. Chen, B. Chen [et al.] // Int. J. Nanomedicine. – 2010. –V. 5. – P. 861–866.
33. Comparative study of genotoxicity and tissue distribution of nano and micron sized iron oxide in rats after acute oral treatment / S. P. Singh, M. F. Rahman, U. S. Murty [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2013. – V. 266, № 1. – P. 56–66.
34. A morphological and microanalytical investigation into the uptake of particulate iron across the gastrointestinal tract of rats / J. S. McCullough, G. M. Hodges, G. R. Dickson [et al.] // J. Submicrosc. Cytol. Pathol. – 1995. – V. 27, № 1. – P. 119–124.
35. Patent application WO/2010/034319, International classes A61K9/51; A61K38/26; A61P7/06; A61K9/51; A61K38/26; A61P7/00. Magnetite nanoparticles as a single dose treatment for iron deficiency anemia / Salah El-Din T. A., Bakr Mohamed M., Kamel H. M., Abdel Kader M.; assignee Innovative Research and Development Co. (Inrad) (14 El Saudia Building, Gulf Area Heliopolis, Cairo, EG). – № EG2008/000036; filing date 29.09.2008, published 01.04.2010.

А. М. Дорошенко, Л. С. Рєзніченко, С. М. Дибкова, Т. Г. Грузіна, А. О. Маранов, З. Р. Ульберг, І. С. Чекман

Протианемічна активність субстанції наночастинок заліза за умов перорального введення щурам

Розробка нових протианемічних лікарських засобів для ефективного лікування пацієнтів із залізодефіцитною анемією є актуальним завданням у зв'язку з недостатньою ефективністю та безпекою існуючих препаратів.

Мета дослідження – встановити протианемічну активність наночастинок нуль-валентного заліза при пероральному введенні як етапу розробки нового засобу для лікування залізодефіцитної анемії.

Протианемічну активність наночастинок нуль-валентного заліза розміром 40 нм вивчено на аліментарній моделі залізодефіцитної анемії в самок щурів лінії Wistar.

Встановлено, що за дослідженими маркерними показниками (концентрація гемоглобіну й сироваткового заліза крові, % насичення трансферину) наночастинки нуль-валентного заліза мають більш виражену протианемічну дію як в умовно-терапевтичній дозі, так і в дозі, що становить 1/10 від умовно-терапевтичної, порівняно з препаратом полімальтозного комплексу заліза (III) гідроксиду

в умовно-терапевтичній дозі. Отже, наночастинки нуль-валентного заліза є перспективною субстанцією для створення нового протианемічного препарату.

Ключові слова: наночастинки заліза, протианемічна активність, анемія, препарати заліза

А. М. Дорошенко, Л. С. Резниченко, С. Н. Дыбкова, Т. Г. Грузина, А. А. Маранов, З. Р. Ульберг, И. С. Чекман

Противоанемическая активность субстанции наночастиц железа при пероральном введении крысам

Разработка новых противоанемических лекарственных средств для эффективного лечения пациентов с железодефицитной анемией является актуальной задачей в связи с недостаточной эффективностью и безопасностью существующих препаратов. Наночастицы ноль-валентного железа характеризуются значительным потенциалом в этой сфере исследований, так как известно, что наноразмерные частицы металлов имеют высокую биологическую активность.

Цель исследования – установить противоанемическую активность наночастиц ноль-валентного железа при пероральном введении как этапа разработки нового средства для лечения железодефицитной анемии.

Наночастицы ноль-валентного железа размером около 40 нм были синтезированы с использованием разработанного оригинального протокола химического осаждения в водной среде. Противоанемическая активность наночастиц ноль-валентного железа изучена на алиментарной модели железодефицитной анемии у самок крыс линии Wistar.

Установлено, что согласно исследованным маркерным показателям крови (концентрация гемоглобина и сывороточного железа, процент насыщения трансферрина), наночастицы ноль-валентного железа оказывают более выраженное противоанемическое действие как в условно-терапевтической дозе (12 мг/кг/день), так и в дозе, составляющей 1/10 от условно-терапевтической (1,2 мг/кг/день), по сравнению с препаратом полимальтозного комплекса железа (III) гидроксида в условно-терапевтической дозе (12 мг/кг/день). Следовательно, наночастицы ноль-валентного железа обладают высокой противоанемической активностью и, таким образом, являются перспективной субстанцией для создания нового противоанемического препарата.

Ключевые слова: наночастицы железа, противоанемическая активность, анемия, препараты железа

A. M. Doroshenko, L. S. Rieznichenko, S. M. Dybkova, T. G. Gruzina, A. O. Maranov, Z. R. Ulberg, I. S. Chekman

Antianemic activity of iron nanoparticles' substance after oral administration to rats

Searching and development of new pharmacological substances with antianemic properties for effective treatment of patients with iron deficiency anemia (IDA) are very urgent, because available commercial antianemic preparations demonstrate some disadvantages and side effects, such as low bioavailability, dyspepsia, constipation or diarrhoea. Zero-valent iron nanoparticles (FeNPs) are possessed by high potential in this area according to the well-known biological activity of metal nanoparticles on the molecular level. *The goal of the study* was to establish FeNPs' antianemic activity after oral administration to rats as a step of a novel antianemic preparation development.

FeNPs with average size 40 nm have been synthesized according to the developed original protocol of chemical condensation in water medium. Antianemic activity of FeNPs has been studied on the model of IDA on females of Wistar rats. IDA was modelled using iron deficiency diet. Experimental treatment of IDA has been carried out by oral administrations of FeNPs in common therapeutic (12 mg/kg/day) and 1/10 of therapeutic (1.2 mg/kg/day) doses during 10 days. It has been shown reliable increase of main blood parameters (hemoglobin and iron concentrations, transferrin saturation percentage) up to normal levels of healthy animals compared to anemic control at both doses of FeNPs' substance. The effectiveness of comparison drug (ferri (III) hydroxydi polymaltosum complexus) administered in therapeutic dose (12 mg/kg/day) was reliably lower. Thus, synthesized FeNPs are possessed by enhanced antianemic activity and, as a result, significant potential as pharmacological substance for new class antianemic preparations' development.

Key words: iron nanoparticles, antianemic activity, anemia, iron preparations

Надійшла: 01.06.2014 р.

Контактна особа: Дорошенко Андрій Михайлович, аспірант, кафедра фармакології та клінічної фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, буд. 34, просп. Перемоги, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 096 933 13 55. Електронна пошта: amdor@mail.ru