

Є. В. Мокляк¹, О. М. Важничка¹, І. М. Андрусичина²

Вплив композитних наночастинок магнетиту на вміст заліза в органах та плазмі крові щурів за умов гострої крововтрати

¹ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

²ДУ«Інститут медицини праці НАМН України», м. Київ

Ключові слова: наночастинок магнетиту, 3-гідроксипіридин, полівінілпіролідон, вміст заліза, кістковий мозок, печінка, селезінка, плазма крові, крововтрата

Магнітні наночастинок, зокрема, наночастинок магнетиту, або оксиду заліза II, III (НЧМ), мають великі перспективи медичного застосування у зв'язку з їхніми своєрідними фармакологічними властивостями [1, 2]. Відзначають, що поряд з контрастуванням при магнітно-резонансних дослідженнях, здатністю до гіпертермії, активним і пасивним таргетингом такі наночастинок можуть справляти антианемічну дію, поповнюючи пул заліза в організмі [3–5]. В окремих випадках ця дія має переваги над ефектами традиційних препаратів заліза, що доведено при лікуванні залізодефіцитної анемії у хворих з нирковою недостатністю та гемодіалізом [6]. Створення лікарських форм наноксидів заліза стимулює пошук таких способів їх покриття, які б найбільш адекватно відповідали конкретному призначенню [7]. Використовуючи для стабілізації НЧМ у гідрофільному середовищі 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину (3-ГП) сукцинат разом з полівінілпіролідонем (ПВП), ми одержали композитні наночастинок, придатні для фармакологічної корекції гематологічних порушень, викликаних гострою постгеморагічною анемією [8], однак їхній вплив на метаболізм заліза в організмі раніше не досліджувався. *Мета дослідження* – вивчити вплив рідини, яка містить НЧМ, стабілізовані похідним 3-ГП та ПВП, та її окремих складових на вміст заліза в кровотворних і депонуючих органах та плазмі крові за

умов гострої крововтрати в білих щурів.

Матеріали та методи. Експерименти виконано на 45 білих щурах-самцях лінії Wistar масою 210–225 г. Утримання тварин і проведення експериментів проводили згідно із принципами Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986 р.) [9]. Воно не викликало заперечень комісії з питань біоетики ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія».

Тварин було розподілено на 9 груп: інтактні щури (контроль), тварини з крововтратою та введенням розчинника (контрольна патологія), щури з крововтратою та введенням рідини з НЧМ, стабілізованими похідним 3-ГП і ПВП (далі за текстом «нанорідина»), або її окремих компонентів чи їхніх сполучень (НЧМ, мексидол, НЧМ+мексидол, ПВП, НЧМ+ПВП, ПВП+мексидол), а також тварини з введенням референс-препарату.

Крововтрату відтворювали шляхом забирання з серця 25 % циркулюючої крові під загальною анестезією ефіром [10]. Розчинник, препарат порівняння та досліджувані тест-зразки вводили тваринам в об'ємі 1 мл внутрішньоочеревинно відразу після крововтрати. Щурів виводили з експерименту через 3 год після крововтрати шляхом забирання крові з серця до його зупинки під наркозом. Цей термін було обрано з огляду на дані літератури щодо фармакокінетики стабілізованих НЧМ, менших за 50 нм [11].

Нанорідину готували перед застосуванням, використовуючи порошкоподібний конденсат НЧМ, осаджених на

кристали натрію хлориду направленим паровим струменем у вакуумі [12]. Він містив НЧМ розмірами 5–8 нм, мав уміст заліза 26,9 мас% і був люб'язно наданий старшим науковим співробітником кандидатом технічних наук Ю. А. Кураповим (Інститут електрозварювання імені С. О. Патона, м. Київ). Для стабілізації НЧМ використовували субстанції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату (мексидол) та ПВП (8000 ± 2000 Дальтон), одержані від виробників (ООО «Бион», РФ та ООО «АК Синтвита», РФ). Як розчинник застосовували рідину, яка містить 2,75 г натрію хлориду, 0,21 г калію хлориду, 0,25 г кальцію хлориду, 0,00025 г магнію хлориду, 0,115 г натрію бікарбонату та дистильовану воду до 1 л. На ньому готували 3 % (маса/об'єм) розчин ПВП, який додавали до суміші порошоків НЧМ та мексидолу, ретельно перемішували струшуванням, витримували 2 год при + 60 °С і охолоджували до кімнатної температури. Співвідношення компонентів при виготовленні нанорідини було 1 мг конденсату НЧМ / 20 мг мексидолу / 30 мг ПВП в 1 мл. У складі одержаної стабільної в часі рідкої дисперсної системи 99,9 % частинок мали гідродинамічний розмір 30–40 нм [8]. Доза композитних НЧМ становила 1,35 мг Fe/кг. Окремі складові нанорідини вводили тваринам у дозах, що відповідали кількості цих інгредієнтів, які вводили з 1 мл. Вибір дози композитних наночастинок ґрунтувався на попередніх даних про її ефективність у відновленні гематологічних показників, порушених гострою крововтратою [8, 13], а також на даних літератури про дозування антианемічного нанопрепарату «Ферумокситол» (Feraheme™, AMAG Pharmaceuticals, USA), що містить НЧМ [14]. Як препарат порівняння застосовували Феррум Лек (Лек, Словенія) у дозі 1,25 мг Fe/кг.

У тварин, підданих евтаназії, вилучали кістковий мозок стегнової кістки, печінку й селезінку, які зважували та використовували для визначення вмісту заліза методом атомно-оптико-емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою на спектрометрі Optima-2100DV (Perkin-Elmer, США) [15]. З крові, стабілізованої гепарином, одержували плаз-

му, у якій визначали вміст заліза та загальну залізо-зв'язувальну здатність плазми в реакції з ференом-S за допомогою наборів реактивів «Диакон-ДС» (ЗАТ «Диакон-ДС», РФ) [16].

Одержаний матеріал статистично обробляли за допомогою стандартних комп'ютерних програм пакета Statistica for Windows 8.0. При цьому обчислювали середню M, її помилку m, оцінювали вірогідність різниці між групами за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з апостеріорним тестом Fisher LSD [17].

Результати та їх обговорення. Встановлено, що через 3 год після крововтрати вміст заліза в кістковому мозку зменшувався в 2,4 разу порівняно з контролем ($p < 0,001$) (таблиця). Застосування композитних НЧМ, які містять похідне 3-ГП та ПВП, підвищувало цей показник у 2 рази ($p < 0,001$) порівняно з крововтратою без фармакологічної корекції. Аналогічні зміни спостерігали також після введення НЧМ, мексидолу та НЧМ+мексидол. У цих випадках збільшення концентрації заліза в кістковому мозку дорівнювало відповідно в 1,6 разу ($p < 0,001$), 1,7 разу ($p < 0,001$) та 2,9 разу ($p < 0,001$). Застосування ПВП не викликало вірогідних змін даного показника. Препарат порівняння Феррум Лек за цих умов діяв слабше за інші речовини й не змінював концентрацію заліза в кістковому мозку, причому спостерігалася вірогідна різниця між вмістом заліза в мієлоїдній тканині при застосуванні референс-препарату та НЧМ, мексидолу, НЧМ з похідним 3-ГП або нанорідини на користь тест-зразків.

Показано, що через 3 год після вилучення крові вміст заліза в печінці не відрізнявся від показників інтактного контролю (таблиця). Застосування композитних НЧМ, що містять похідне 3-ГП та ПВП, підвищувало цей показник у 1,4 разу ($p < 0,02$) порівняно з крововтратою без фармакологічної корекції. Аналогічні зміни спостерігали після введення референс-препарату Феррум Лек, який підвищував концентрацію заліза в печінці щурів у 1,7 разу ($p < 0,001$). НЧМ, мексидол, НЧМ + мексидол, а також ПВП суттєво не

впливали на концентрацію заліза в печінці тварин. Водночас НЧМ + ПВП та ПВП + мексидол вірогідно знижували цей показник у 2,2 та 1,6 разу відповідно порівняно з контрольною патологією. За цих умов вміст заліза в печінці при застосуванні референс-препарату був вірогідно вищий за такий при введенні всіх речовин та їхніх поєднань, крім композитних наночастинок.

Через 3 год після вилучення крові вміст заліза в селезінці тварин знаходився на рівні інтактного контролю (таблиця). Референс-препарат не викликав вірогідних змін цього показника відносно контрольної патології. Водночас застосування НЧМ викликало збільшення концентрації заліза в селезінці в 2,6 разу ($p < 0,001$) порівняно з крововтратою без фармакокорекції. За цих умов введення мексидолу не впливало на вміст заліза в селезінці, а поєднана дія НЧМ з похідним 3-ГП характеризувалася збільшенням концентрації досліджуваного елемента в 2,3 разу ($p < 0,001$) порівняно з контрольною патоло-

гією. Уведення тваринам ПВП або ПВП з мексидолом не впливало на вміст заліза в селезінці порівняно з крововтратою без фармакокорекції. У цей термін спостережень нанорідина з композитними наночастинками також не викликала змін концентрації заліза в селезінці. Через 3 год після вилучення крові вміст заліза в селезінці на фоні дії НЧМ ($p < 0,001$), НЧМ + мексидол ($p < 0,005$) або НЧМ + ПВП ($p < 0,05$) був вищий за такий при застосуванні еталонного антианемічного препарату.

Гостра крововтрата через 3 год характеризувалася зниженням рівня заліза в плазмі в 1,3 разу ($p < 0,005$) порівняно з інтактним контролем (таблиця). Застосування Феррум Лек, НЧМ, мексидолу, НЧМ + мексидол, НЧМ + ПВП та нанорідини в цей термін спостережень не змінювало вміст заліза в плазмі крові порівняно з контрольною патологією. Водночас композиція складу «ПВП + мексидол» викликала подальше зниження цього показника ($p < 0,05$) відносно крововтрати без фармакокорекції.

Таблиця

Концентрація заліза в кровотворних і залізодепонуючих органах та плазмі крові щурів через 3 год після гострої крововтрати та застосування композитних наночастинок магнетиту та їхніх складових, $M \pm t$

Група тварин	Уміст заліза			
	кістковий мозок, мкг/г	печінка, мкг/г	селезінка, мкг/г	плазма крові, мкмоль/л
Інтактні (n = 9)	62,6 ± 2,6	51,2 ± 6,7	66,9 ± 6,9	25,3 ± 1,7
Крововтрата (n = 5)	25,8 ± 2,91	71,4 ± 6,2	51,8 ± 8,4	19,5 ± 2,1 ¹
Крововтрата + Феррум Лек (n = 5)	28,1 ± 2,91	122,9 ± 10,7 ^{1,2}	71,9 ± 9,1	17,4 ± 0,6 ¹
Крововтрата + НЧМ (n = 5)	40,9 ± 5,7 ^{1,2,3}	89,6 ± 10,3 ^{1,3}	135,2 ± 10,6 ^{1,2,3}	17,2 ± 0,7 ¹
Крововтрата + 3-ГП (n = 5)	44,4 ± 3,6 ^{1,2,3}	58,2 ± 5,03	44,9 ± 5,5	19,0 ± 2,1 ¹
Крововтрата + НЧМ + 3-ГП (n = 5)	74,8 ± 3,7 ^{1,2,3}	81,7 ± 10,8 ^{1,3}	120,9 ± 14,8 ^{1,2,3}	23,3 ± 1,3 ^{1,3}
Крововтрата + ПВП (n = 5)	35,7 ± 3,6 ¹	75,8 ± 9,93	42,8 ± 10,4	15,3 ± 0,6
Крововтрата + НЧМ + ПВП (n = 5)	30,2 ± 3,1 ¹	33,0 ± 6,5 ^{2,3}	107,6 ± 17,1 ^{1,2,3}	21,7 ± 1,0 ²
Крововтрата + 3-ГП + ПВП (n = 5)	29,2 ± 2,3 ¹	44,2 ± 4,02,3	27,8 ± 4,6 ^{1,3}	15,4 ± 0,6 ^{1,2,3}
Крововтрата + НЧМ + 3-ГП + ПВП (n = 5)	50,5 ± 4,2 ^{1,2,3}	103,4 ± 12,4 ^{1,2}	78,0 ± 11,6	20,2 ± 1,4 ¹

Примітка. ¹ $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами (контроль), ² $p < 0,05$ порівняно з крововтратою з введенням розчинника (контрольна патологія), ³ $p < 0,05$ порівняно з референс-препаратом Феррум Лек, n – кількість спостережень.

Лише у випадках застосування НЧМ, стабілізованих мексидолом, мала місце вірогідна різниця між дією цих засобів та ефектом референс-препарату на користь тест-зразка.

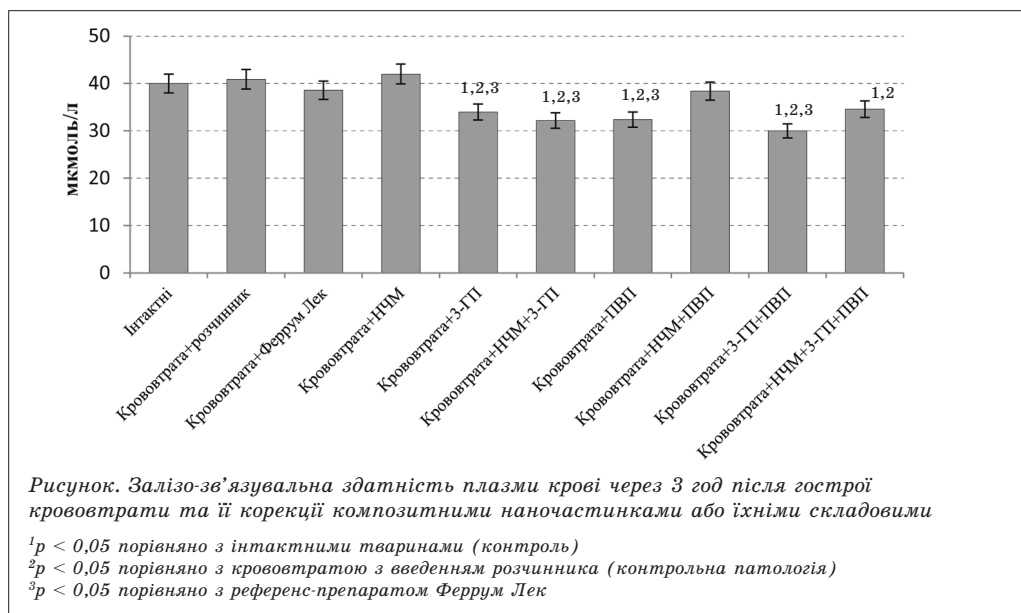
Через 3 год від початку моделювання гострої постгеморагічної анемії загальна залізо-зв'язувальна здатність плазми знаходилася на рівні контролю (рисунок). Застосування препарату порівняння та НЧМ не викликало змін даного показника відносно контрольної патології. Водночас під впливом рідин, що містили мексидол, НЧМ, стабілізовани мексидолом, ПВП та ПВП + мексидол, відбувалося зниження загальної залізо-зв'язувальної здатності плазми ($p < 0,005$). Нанорідина з композитними НЧМ діяла аналогічно ($p < 0,02$), зменшуючи цей показник у 1,2 разу порівняно з контрольною патологією.

Як бачимо, характер змін умісту заліза через 3 год після крововтрати без фармакологічної корекції свідчить, що в цей період компенсації крововтрати вже відчутні зрушення в метаболізмі даного елемента. Зниження вмісту заліза в плазмі крові, вочевидь, пояснюється його втратою з вилученою кров'ю та гемодилуцією, яка має місце в фазі гідремічної компенсації крововтрати [18]. Одночасне з цим зменшення вмісту заліза в кістковому мозку може бути наслідком прискороного дозрівання та викиду в циркуляцію

молодих форм еритроцитів за умов напруженого еритропоезу. Відсутність змін концентрації заліза в печінці та селезінці щурів з контрольною патологією, імовірно, свідчить про те, що на момент дослідження мобілізація заліза з депонуючих органів ще не набуває повного масштабу.

Застосування після гострої крововтрати Феррум Лек як еталонного парентерального препарату заліза підвищувало вміст досліджуваного елемента лише в печінці щурів, що можна пояснити першочерговим накопиченням цього високомолекулярного комплексу в ретикуло-ендотеліальних клітинах даного органа [19].

На відміну від препарату порівняння НЧМ, стабілізовані мексидолом та ПВП, викликали збільшення концентрації заліза не тільки в печінці, а й у кістковому мозку, що супроводжувалося зниженням залізо-зв'язувальної здатності плазми. Зазначений розвиток процесів, вочевидь, свідчить про вищу біодоступність таких наночастинок та їх ширший розподіл в організмі порівняно з традиційним препаратом заліза, що узгоджується з даними літератури про особливості фармакокінетики наноксидів заліза, покритих стабілізуючими агентами [20, 21]. Проте й дисперсія з самими НЧМ розподілялася аналогічно в кістковому мозку й печінці, викликаючи також підвищення вмісту



заліза в селезінці. Це може свідчити, що поповнення пулу заліза в кровотворних і депонуючих органах при гострій крововтраті, здебільшого, визначається дозою та розмірами НЧМ, а стабілізуючі агенти привносять певну специфіку в цей процес. Зокрема, при диспергуванні НЧМ разом з мексидолом і застосуванні цієї рідини для корекції гострої крововтрати, крім описаних зрушень, також мало місце зростання вмісту заліза в плазмі крові та зменшення її здатності зв'язувати цей елемент. Водночас стабілізація НЧМ за допомогою ПВП супроводжувалася збільшенням умісту заліза в селезінці, підвищенням його концентрації в плазмі крові на фоні незмінного вмісту цього елемента в кістковому мозку та зниження концентрації в печінці. Така різниця може визначитися розмірами та поверхневими характеристиками стабілізованих наночастинок, що зумовлює особливості часу їх знаходження в плазмі крові та презентації клітинам ретикуло-ендотеліальної системи. Слід також відмітити, що розчин ПВП, введений після крововтрати, не впливав на вміст заліза в кровотворних і депонуючих органах та плазмі крові, тоді як введення мексидолу збільшувало концентрацію заліза в кістковому мозку, що може відображати описану раніше властивість цього препарату стимулювати еритропоез [22].

Таким чином, при гострій крововтраті композитні наночастинок на основі магнетиту, стабілізованого 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (мексидолом) та ПВП, сприяють підвищенню вмісту заліза в кістковому

мозку, збільшують його запаси в печінці та модифікують транспорт плазмою крові, що в мієлоїдній тканині виражене сильніше за ефекти традиційного парентерального препарату заліза Феррум Лек. Встановлені особливості можуть пояснити швидкий позитивний вплив зазначених наночастинок на відновлення гематологічних показників при гострій постгеморагічній анемії в експерименті [8].

Висновки

1. Гостра крововтрата в білих щурів з вилученням 25 % циркулюючої крові через 3 год після її відтворення характеризується зменшенням вмісту заліза в плазмі крові та кістковому мозку.

2. Референс-препарат Феррум Лек (1,25 мг Fe/кг) через 3 год після його введення для корекції гострої крововтрати викликає збільшення депо заліза в печінці і не впливає на його вміст в інших органах та плазмі крові.

3. Композитні наночастинок (1,35 мг Fe/кг), що містять магнетит, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (мексидол) та ПВП сприяють підвищенню вмісту заліза як в кровотворній тканині, так і в депонуючих органах (печінці), а також знижують залізо-зв'язувальну здатність плазми крові.

4. Зміни вмісту заліза в кістковому мозку та депонуючих органах тварин при корекції гострої крововтрати окремими складовими композитних наночастинок свідчать, що визначальну роль у цих процесах відіграє наноксид заліза, а стабілізуючі речовини, особливо мексидол, модифікують зазначені процеси.

1. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація : монографія / [І. С. Чекман, З. Р. Ульберг, В. О. Маланчук та ін.]. – К. : Поліграф плюс, 2012. – 328 с.
2. Никифоров В. Н. Биомедицинские применения магнитных наночастиц / В. Н. Никифоров // Наука и технологии в промышленности. – 2011. – № 1. – С. 90–99.
3. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging contrast agent / X. Zhao, H. Zhao, Z. Chen [et al.] // J. Nanosci. Nanotechnol. – 2014. – V. 14, № 1. – P. 210–220.
4. Wang S. Y. Magnetic nanoparticles and thermally responsive polymer for targeted hyperthermia and sustained anti-cancer drug delivery / S. Y. Wang, M. C. Liu, K. A. Kang // Adv. Exp. Med. Biol. – 2013. – V. 765. – P. 315–321.
5. Протианемічна активність субстанції наночастинок заліза за умов перорального введення щурам / А. М. Дорошенко, Л. С. Резніченко, С. М. Дибкова [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – № 3 (39). – С. 12–19.
6. Kowalczyk M. Ferumoxytol: a new era of iron deficiency anemia treatment for patients with chronic kidney disease / M. Kowalczyk, M. Banach, J. Rysz // J. Nephrol. – 2011. – V. 24, № 6. – P. 717–722.

7. *Veiseh O.* Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging / *O. Veiseh, J. Gunn, M. Zhang* // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2010. – V. 62, № 3. – P. 284–304.
8. Пат. № 2493857 С1 РФ, МПК А61К 33/26; В82У 5/00; В82У 40/00. Способ получения биологически активной наножидкости на основе наночастиц оксида железа (II, III) и производного 3-гидроксипиридина / *Важничая Е. М. (UA); Мокляк Е. В. (UA); Мовчан Б. А. (UA); Курапов Ю. А. (UA); Забозлаев А. А. (RU); заявитель и патентообладатель ООО «НПК «ФАРМАСОФТ» (RU).* – № 2012142117/15; заявл. 03.10.2012; опубл. 27.09.2013.
9. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / *Кожемякін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А. [та ін.].* – К. : ВД «Авіцена», 2002. – 156 с.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / [за ред. О. В. Стефанова]. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
11. Studying the effect of particle size and coating type on the blood kinetics of superparamagnetic iron oxide nanoparticles / *F. Roohi, J. Lohrke, A. Ide [et al.]* // *Int. J. Nanomedicine.* – 2012. – V. 7. – P. 4447–4458.
12. Пат. 92556 Україна, МПК В82В 3/00, С23С 14/24, С23С 14/54. Спосіб одержання наночастинок системи метал-кисень із заданим складом, електронно-променевим випаровуванням і конденсацією у вакуумі / *Б. Є. Патон, Б. О. Мовчан, Ю. А. Курапов, К. Ю. Яковчук.* Опубл. 10.11.10, бюл. № 21.
13. *Мокляк Є. В.* Ефекти наночастинок магнетиту при гострій постгеморагічній анемії за їх введення в різних дозах / *Є. В. Мокляк* // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2013. – Вип. 4, Т. 2 (105). – С. 133–136.
14. Pharmacokinetic study of ferumoxytol: a new iron replacement therapy in normal subjects and hemodialysis patients / *R. Landry, P. M. Jacobs, R. Davis [et al.]* // *Am. J. Nephrol.* – 2005. – V. 25, № 4. – P. 400–410.
15. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой: 4.1.1482-03. – М. : Минздрав России, 2003. – 16 с.
16. *David R. M.* Serum determination with Ferene-S without deproteinization: application to the RA-1000 Analyser / *R. M. David, Z. K. Schihabi* // *Clin. Chem.* – 1984. – V. 30. – P. 974.
17. *Боровиков В. П.* Statistica: искусство анализа данных на компьютере / *В. П. Боровиков.* – СПб. : ПИТЕР, 2003. – 688 с.
18. Патолофізіологія: [учебник] / [ред. В. В. Новицького, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой]. – Т. 2. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 640 с.
19. Інструкція по примененію препарату Феррум Лек / *Компендиум. Лекарственные препараты.* – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua/info/12236/sandoz/ferum-lek>.
20. Clearance of iron oxide particles in rat liver: effect of hydrated particle size and coating material on liver metabolism / *K. C. Briley-Saebo, L. O. Johansson, S. O. Hustvedt [et al.]* // *Invest. Radiol.* – 2006. – V. 41, № 7. – P. 560–571.
21. Evaluation of the tolerance and distribution of intravenously applied ferrofluid particles of 250 and 500 nm size in an animal model / *S. Wiegand, T. Heinen, A. Ramaswamy [et al.]* // *J. Drug. Target.* – 2009. – V. 17, № 3. – P. 194–199.
22. Профілактична дія мексидолу при гострій крововтраті / *Є. В. Мокляк, Н. О. Олійник, О. М. Важничая [та ін.]* // *Український науково-медичний молодіжний журнал.* – 2008. – № 1–2. – С. 18–21.

Є. В. Мокляк, О. М. Важничая, І. М. Андрусішина

Вплив композитних наночастинок магнетиту на вміст заліза в органах та плазмі крові щурів за умов гострої крововтрати

Створення лікарських форм наноксидів заліза стимулює пошук таких способів їх покриття, які б найбільш адекватно відповідали конкретному призначенню. Використовуючи для стабілізації наночастинок магнетиту (НЧМ) у гідрофільному середовищі 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину (З-ГП) сукцинат (мексидол) разом з полівінілпірролідом (ПВП), одержали композитні наночастинок, придатні для фармакологічної корекції гематологічних порушень, викликаних гострою постгеморагічною анемією. Їхній вплив на метаболізм заліза в організмі раніше не досліджувався.

Мета дослідження – вивчити вплив рідини, яка містить НЧМ, стабілізовані похідним З-ГП та ПВП, та її окремих складових на вміст заліза в кровотворних і депонуючих органах та плазмі крові за умов гострої крововтрати.

В експериментах на 45 білих щурах-самцях лінії Wistar моделювали гостру крововтрату. Для її корекції тваринам вводили НЧМ, стабілізовані похідним З-ГП та ПВП, у дозі 1,35 мг Fe/кг, окремі складові цієї композиції або референс-препарат Феррум Лек у відповідних дозах. Уміст заліза в кістковому мозку, печінці та селезінці тварин визначали методом атомно-оптико-емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою; уміст заліза в плазмі крові та її загальну залізо-зв'язувальну здатність – у реакції з Ференом-S.

Показано, що гостра крововтрата через 3 год після її відтворення характеризується зменшенням вмісту заліза в плазмі крові та кістковому мозку. Референс-препарат Феррум Лек викликає збільшення депо заліза в печінці й не впливає на його вміст в інших органах та плазмі крові. Композитні наночастинки, що містять магнетит, 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинат та ПВП, сприяють підвищенню вмісту заліза як в кровотворній тканині, так і в депонуючих органах (печінці), знижуючи при цьому залізов'язувальну здатність плазми. Зміни вмісту заліза в кістковому мозку та депонуючих органах тварин при корекції гострої крововтрати окремими складовими композитних наночастинок свідчать, що визначальну роль в цих процесах відіграє nanoоксид заліза, а стабілізуючі речовини, особливо мексидол, модифікують цей процес.

Встановлені особливості можуть пояснити швидкий позитивний вплив НЧМ, стабілізованих мексидолом та ПВП, на відновлення гематологічних показників при гострій постгеморагічній анемії в експерименті.

Ключові слова: наночастинки магнетиту, 3-гідроксипіридин, полівінілпіролідон, уміст заліза, кістковий мозок, печінка, селезінка, плазма крові, крововтрата

Е. В. Мокляк, Е. М. Важничая, І. Н. Андрусихина
Влияние композитных наночастиц магнетита на содержание железа в органах и плазме крови крыс в условиях острой кровопотери

Создание лекарственных форм nanoоксидов железа стимулирует поиск таких способов их покрытия, которые бы наиболее адекватно отвечали конкретному назначению. Используя для стабилизации наночастиц магнетита (НЧМ) в гидрофильной среде 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина (3-ГП) сукцинат вместе с поливинилпирролидоном (ПВП), получили композитные наночастицы, пригодные для фармакологической коррекции гематологических нарушений, вызванных острой постгеморагической анемией. Их влияние на метаболизм железа в организме раньше не исследовалось.

Цель исследования – изучить влияние жидкости, содержащей НЧМ, стабилизированные производным 3-ГП и ПВП, и ее отдельных составляющих на содержание железа в кроветворных и депонирующих органах и плазме крови в условиях острой кровопотери. В экспериментах на 45 белых крысах-самцах линии Wistar моделировали острую кровопотерю. Для ее коррекции животным вводили НЧМ, стабилизированные производным 3-ГП и ПВП, в дозе 1,35 мг Fe/кг, отдельные составляющие этой композиции или референс-препарат Феррум Лек в соответствующих дозах. Содержание железа в костном мозге, печени и селезенке животных определяли методом атомно-оптико-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой; содержание железа в плазме и ее общую железосвязывающую способность – в реакции с Ференом-S.

Показано, что острая кровопотеря через 3 часа после ее воспроизведения характеризуется уменьшением содержания железа в плазме крови и костном мозге. Референс-препарат Феррум Лек вызывает увеличение депо железа в печени и не влияет на его содержание в других органах и плазме крови. Композитные наночастицы, содержащие магнетит, 2-этил-6-метил-3-ГП сукцинат и ПВП, способствуют повышению содержания железа как в кроветворной ткани, так и в депонирующих органах (печень), снижая при этом железосвязывающую способность плазмы по сравнению с контрольной патологией. Изменения содержания железа в костном мозге и депонирующих органах животных при коррекции острой кровопотери отдельными составляющими композитных наночастиц свидетельствуют, что определяющую роль в этих процессах играет nanoоксид железа, а стабилизирующие вещества, особенно мексидол, модифицируют этот процесс.

Установленные особенности могут объяснить быстрое позитивное влияние НЧМ, стабилизированных мексидолом и ПВП, на восстановление гематологических показателей при острой постгеморагической анемии в эксперименте.

Ключевые слова: наночастицы магнетита, 3-гидроксипиридин, поливинилпирролидон, содержание железа, костный мозг, печень, селезенка, плазма крови, кровопотеря

Ye. V. Mokliak, Ye. M. Vazhnichaya, I. N. Andrusishina
Composite magnetite nanoparticles influence on iron content in the organs and blood plasma of rats under the conditions of acute blood loss

Creating of medicinal formulations of iron nanooxides stimulates the search for such methods of coverage that would most appropriately meet the specific purpose of their use. Using of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine (3-HP) succinate together with polyvinyl pyrrolidone (PVP) to stabilize magnetite nanoparticles (MNPs) in hydrophilic medium, it was received composite nanoparticles suitable for pharmacological correction of hematological disorders caused by acute posthemorrhagic anemia, but their effect on the iron metabolism in the organism has not been investigated previously.

Research aim is to study the effect of fluid containing MNPs stabilized by 3-HP derivative and PVP and its individual components on the iron content in the blood-forming and depositing organs as well as in blood plasma under the conditions of acute blood loss. In the experiments on 45 albino male Wistar rats acute blood loss was designed. For its correction the animals were administered with MNPs stabilized by

3-HP derivative and PVP in a dose of 1,35 mg Fe/kg, the individual components of the given composition, or the reference preparation Ferrum Lek in appropriate doses. The iron content in the bone marrow, liver and spleen of the animals was determined by atomic-optical emission spectrometry with inductively coupled plasma; the iron content in blood plasma and total iron binding capacity – in the reaction with Ferren-S.

It is shown that acute blood loss 3 hr after its design is characterized by the reduction of iron content in the blood plasma and bone marrow. Reference preparation Ferrum Lek causes an increase in iron deposition in the liver and has no effect on its content in other organs and blood plasma. Composite nanoparticles containing magnetite, 2-ethyl-6-methyl-3-HP succinate and PVP, enhance the iron content in hematopoietic tissue and depositing organs (liver) while reducing iron binding capacity of blood plasma as compared to control disease. Changes of iron content in the bone marrow and depositing organs of animals in the correction of acute blood loss by the individual components of composite nanoparticles show that nano-iron plays the decisive role in these processes, and stabilizing agents, especially mexidol, modify these processes.

Revealed features may explain the rapid positive influence of MNPs stabilized by mexidol and PVP on the restoration of hematological parameters in acute post-hemorrhagic anemia under the experimental conditions.

Key words: magnetite nanoparticles, 3-hydroxypyridine, polyvinyl pyrrolidone, iron content, bone marrow, liver, spleen, blood plasma, blood loss

Надійшла: 21.10.2014 р.

Контактна особа: Мокляк Євген Володимирович, заочний аспірант, кафедра експериментальної та клінічної фармакології, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.
Тел.: + 38 0 99 980 85 47. Електронна пошта: evgeniy_m13@ukr.net