

ВЛИЯНИЕ МЕДНОГО ХЕЛАТА НА КОЛИЧЕСТВЕННОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖЕЛЕЗА И МЕДИ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ ПРИ ПОСТГЕМОМОРРАГИЧЕСКОЙ АНЕМИИ У БЕЛЫХ КРЫС

Денисова О.Ф.¹, Слесарева Е.В.¹, Алимова Р.И.¹, Нуртдинова Г.И.¹

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: gistology2@mail.ru

Проведено исследование влияния медного хелата на количественное распределение железа и меди в органах и тканях. Направленный синтез хелат-комплекса был осуществлен в лабораторных условиях. Проводилась проверка биологической активности синтезированного препарата. У экспериментальных животных была моделирована постгеморрагическая анемия. Животным с постгеморрагической анемией вводили ферродекс и тирозинат меди. Животным контрольных групп вводили физиологический раствор и ферродекс. Было установлено, что хелат-комплекс меди с тирозином способствовал повышению статуса меди в органах и тканях белых крыс и увеличивал отложение металлов в тканевых депо. Тирозинат меди способствовал мобилизации железа из депо. Полученные результаты совпадают с теоретическими представлениями о роли печени в кроветворении и об участии в этом процессе меди.

Ключевые слова: тирозинат меди, крысы, печень, селезенка, постгеморрагическая анемия

THE INFLUENCE OF THE THYR-CU CHELATE ON THE QUANTITATIVE DISTRIBUTION OF IRON AND COPPER IN ORGANS AND TISSUES IN WHITE RATS WITH EXPERIMENTAL POSTHAEMORRHAGIC ANEMIA

Denisova O.F.¹, Slesareva E.V.¹, Alimova R.I.¹, Nurtdinova G.I.¹

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: gistology2@mail.ru

A study of the influence of the Thyr-Cu chelate on the quantitative distribution of iron and copper in organs and tissues. Directed synthesis of Thyr-Cu chelate-complex was carried out in laboratory conditions. Audited the biological activity of the synthesized drug. In experimental animals was simulated posthemorrhagic anemia. The animals with hemorrhagic anemia were injected ferrodexs and Thyr-Cu. Control animals received saline and ferrodexs. It was found that Thyr-Cu chelate complex contributed to raising the status of copper in tissues and organs of white rats and increased the deposition of metals in tissue depots. Thyr-Cu contributed to the mobilization of iron from the depot. The obtained results coincide with the theoretical ideas about the role of the liver in blood formation and participation in this process a copper.

Keywords: Thyr-Cu chelate, rats, liver, spleen, poshaemorrhagic anemia

К наиболее распространенным заболеваниям нашего времени относится железодефицитная анемия. Дефицит железа в организме приводит к снижению уровня гемоглобина в периферической крови и угнетению продукции эритроцитов. К развитию железодефицитной анемии приводит также недостаточность микроэлементов, среди которых наиболее важна медь, участвующая в процессах кроветворения, в частности в синтезе гемоглобина. Кроме того, ионы меди способствуют достаточному уровню абсорбции железа из желудочно-кишечного тракта в кровь. Недостаток меди усугубляет дефицит железа, вызывая дополнительную депрессию синтеза гемоглобина [1; 2; 12]. Важное значение в повышении биологической доступности минеральных веществ и обеспеченности организма микроэлементами имеют хелатные соединения. Известно, что хелаты представляют собой наиболее оптимальную для организма форму соединения биогенных металлов. Согласно данным ряда авторов, биологическая доступность меди из аминокислотных хелатов

значительно выше, чем из сернокислой меди [6; 7].

Целью настоящей работы явилось исследование влияния тирозината меди на количественное распределение железа и меди в органах и тканях на фоне постгеморрагической анемии у белых крыс.

Материал и методы. Проведён направленный синтез хелат-комплексного соединения тирозина с медью в лаборатории кафедры химии. Полученный препарат полностью соответствует теоретическим предпосылкам как в стехиометрическом отношении, так и по структурному строению. Содержание меди в препарате составляет 15,3%. Структура тирозината меди доказана методом длинноволновой ИК-спектроскопии по линиям 357,290 см⁻¹. Полученный хелат представляет собой блестящие, фиолетового цвета кристаллы, малорастворимые в воде, стойкие в слабощелочной среде, разлагающиеся в кислой.

Экспериментальными животными послужили нелинейные белые крысы. Все эксперименты, уход и содержание животных осуществлялись в соответствии с Директивой № 63 от 22.09.2010 г. Президиума и парламента Европы «О защите животных, используемых для научных исследований».

Опыты проведены на модели постгеморрагической анемии, вызываемой у белых крыс. С этой целью 21 половозрелого самца 180-дневного возраста массой 180 – 200 г взвешивали, двукратно (в течение двух дней) обескровливали на 40% от общего объёма крови, используя хвостовую вену. Содержали крыс в теплом помещении, давали обильное питьё, кормили один раз в сутки по стандартному рациону для мелких лабораторных животных. В течение трех дней после второго кровопускания двукратно были сделаны инъекции. Животным I группы (контрольной) вводили физраствор, крысам II группы – двукратно ферродекс, животным III группы вторую инъекцию ферродекса заменяли инъекцией тирозината меди. Схема опыта приведена в табл. 1.

Таблица 1

Распределение животных по экспериментальным группам

Группа	Количество животных	Инъекции	Дозы
I Контроль	7	0,9% NaCl	1. 0,9% NaCl – 0,5 мл, в/м. 2. 0,9% NaCl – 0,5 мл, в/м
II Ферродекс	7	Ферродекс	1. Ферродекс – 0,5 мл, в/м; 37,5 мг Fe. 2. Ферродекс – 0,5 мл, в/м; 37,5 мг Fe
III Тирозинат меди	7	Ферродекс Тирозинат меди	1. Ферродекс – 0,5 мл, в/м; 37,5 мг Fe. 2. Тирозинат меди – 0,5 мл, 0,16% р-р, в/м; 0,03 мг Cu

На завершающем этапе эксперимента (спустя 30 суток от первого кровопускания) у животных при вскрытии были взяты печень, почки, сердце, лёгкие, селезёнка, головной мозг, длинная мышца спины. Всего проанализировано 147 образцов на содержание железа и меди. Количественное распределение железа и меди в органах и тканях подопытных животных было установлено спектрографическим методом в лаборатории биохимии НИВИ (г. Казань).

Исследования по острой токсичности тирозината меди при внутримышечном введении проведены в лаборатории общей патологии ВНИВИПФиТ (г. Воронеж). Результаты исследования летальной дозы LD₁₀₀ тирозината меди при внутримышечном введении крысам составило 425 мг/кг массы тела, LD₅₀ – 366,7 мг/кг массы тела, минимальной терапевтической дозы (МТД) тирозината меди – 325 мг/кг.

Результаты исследования и их обсуждение. При синтезе аминокислотных хелат-комплексов обычно используют реакцию взаимодействия аминокислот с оксидами металлов. Нами была изучена реакция L-тирозина (L-β (п-оксифенил) α-аланин) по ТУ 6-09-50 с сульфатом меди (II) 5-водной «ЧДА», ГОСТ 4165-68 в кислой среде. Проведено исследование полученного комплекса методом ИК-спектроскопии [5]. Результаты анализа подтвердили хелатную природу связи тирозина и меди в комплексе [4; 5].

Анализ данных I группы животных (табл. 2) показал, что на фоне постгеморрагической анемии наиболее высокой оказалась концентрация железа в селезёнке и печени: $(186,0 \pm 11,0) \times 10^{-3}$ и $(171,3 \pm 65,0) \times 10^{-3}$ % масс соответственно. Наибольшим содержанием меди в исследуемых органах и тканях животных I группы отличаются почки – $(1,0 \pm 0,35) \times 10^{-3}$ % масс и сердце – $(0,95 \pm 0,25) \times 10^{-3}$ % масс, а наименьшим длинная мышца спины – $(0,18 \pm 0,14) \times 10^{-3}$ % масс и селезёнка – $(0,13 \pm 0,56) \times 10^{-3}$ % масс.

Таблица 2

Количественное распределение Fe и Cu в органах и тканях белых крыс

Орган	Масса пробы, г (сух)	Содержание железа, % масс. ($\times 10^{-3}$)	Содержание меди, % масс. ($\times 10^{-3}$)
Печень	$12,56 \pm 0,33^1$	$171,3 \pm 65,0^1$	$0,46 \pm 0,14^1$
	$2,03 \pm 0,1^2$	$440,0 \pm 20^2$	$0,84 \pm 0,32^2$
	$1,72 \pm 0,25^3$	$230,0 \pm 10,0^3$	$2,0 \pm 0,45^3$
Сердце	$0,19 \pm 0,01^1$	$17,0 \pm 2,3^1$	$0,95 \pm 0,25^1$
	$0,16 \pm 0,01^2$	$30,0 \pm 4,0^2$	$0,98 \pm 0,35^2$
	$0,19 \pm 0,004^3$	$23,0 \pm 1,1^3$	$1,8 \pm 0,8^3$
Почки	$0,44 \pm 0,02^1$	$12,0 \pm 2,3^1$	$1,0 \pm 0,35^1$
	$0,33 \pm 0,02^2$	$40,0 \pm 5,0^2$	$1,0 \pm 0,14^2$
	$0,35 \pm 0,42^3$	$18,0 \pm 6,0^3$	$2,4 \pm 0,85^3$

Селезёнка	$0,16 \pm 0,02^1$	$186,0 \pm 11,0^1$	$0,13 \pm 0,56^1$
	$0,16 \pm 0,01^2$	$330,0 \pm 40^2$	$0,41 \pm 0,14^2$
	$0,16 \pm 0,01^3$	$230,0 \pm 13,0^3$	$1,10 \pm 0,15^3$
Лёгкие	$0,31 \pm 0,01^1$	$28,0 \pm 4,0^1$	$0,38 \pm 0,64^1$
	$0,29 \pm 0,02^2$	$110,0 \pm 6,0^2$	$0,36 \pm 0,34^2$
	$0,3 \pm 0,02^3$	$40,0 \pm 1,0^3$	$0,62 \pm 0,22^3$
Головной мозг	$0,39 \pm 0,01^1$	$2,9 \pm 0,4^1$	$0,41 \pm 0,14^1$
	$0,37 \pm 0,02^2$	$8,0 \pm 0,3^2$	$0,42 \pm 0,14^2$
	$0,37 \pm 0,01^3$	$6,5 \pm 0,7^3$	$0,75 \pm 0,37^3$
Длиннейшая мышца спины	$0,49 \pm 0,03^1$	$5,4 \pm 0,45^1$	$0,18 \pm 0,14^1$
	$0,84 \pm 0,19^2$	$10,0 \pm 4,0^2$	$0,13 \pm 0,08^2$
	$0,9 \pm 0,09^3$	$10,0 \pm 3,0^3$	$0,27 \pm 0,11^3$

У крыс II группы, которым дважды вводили ферродекс, наибольшее содержание железа установлено в печени – $(440,0 \pm 20) \times 10^{-3}\%$ масс. Относительно низкое содержание железа обнаружено в тканях головного мозга – $(8,0 \pm 0,3) \times 10^{-3}\%$ масс и длиннейшей мышце спины – $(10,0 \pm 4,0) \times 10^{-3}\%$ масс.

При анализе данных по количественному распределению меди в органах и тканях животных данной группы наибольшее содержание меди обнаружено в почках, сердце и печени: $(1,0 \pm 0,14) \times 10^{-3}\%$; $(0,98 \pm 0,35) \times 10^{-3}\%$; $(0,84 \pm 0,32) \times 10^{-3}\%$ масс соответственно.

В опытной группе крыс, которым помимо ферродекса вводили тирозинат меди (III группа), печень и селезёнка имели наибольшую концентрацию железа, показатели составили $(230,0 \pm 10,0) \times 10^{-3}\%$ масс и $(230,0 \pm 13,0) \times 10^{-3}\%$ масс соответственно по органам.

Наибольшая концентрация меди оказалась в почках – $(2,4 \pm 0,85) \times 10^{-3}\%$ масс, наименьшая – в длиннейшей мышце спины – $(0,27 \pm 0,11) \times 10^{-3}\%$ масс.

Сравнение степени концентрации железа в органах животных первой и второй групп показывает достоверное увеличение этого элемента в пользу животных, которым дважды вводили ферродекс. Так, в печени содержания железа увеличилось в 2,6 раза ($p < 0,01$); в сердце – в 1,8 раза ($p < 0,05$); в почках – в 3,3 раза ($p < 0,001$); в лёгких – в 4 раза ($p < 0,001$); в головном мозге – в 2,8 раза ($p < 0,001$). Возрастание железа в селезёнке (в 1,8 раза) и в длиннейшей мышце спины (в 1,9 раза) статистически недостоверно.

Из полученных данных по распределению и обмену меди у животных сравниваемых групп следует, что введение железа заметно не повлияло на разницу содержания меди в сердце, почках, лёгких, головном мозге. Увеличение меди в печени (в 1,8 раза), в селезёнке (в 3,2 раза), в мышце спины (в 1,4 раза) статистически не подтвердилось.

Полученные данные по изучению содержания железа в организме крыс первой и третьей групп показали, что тирозинат меди способствовал увеличению этого элемента в сердце в 1,4 раза ($p < 0,05$), в головном мозге – в 2,2 раза ($p < 0,01$). В других исследованных органах наблюдали увеличение концентрации железа, но полученные данные статистически

сомнительны.

Результаты исследований по обмену меди показали, что в печени возросло содержание данного биотика в 4,3 раза ($p < 0,05$). Увеличение меди в остальных органах и тканях крыс статистически маловероятно.

При сравнении полученных данных распределения железа и меди в органах животных второй и третьей групп следует отметить, что тирозинат меди стимулировал процесс гемопоэза, мобилизовав железо из депо (печени, селезёнки).

Ранее полученные данные свидетельствуют о стимулирующем влиянии меди в сочетании с железом на эритро- и гемопоэз и согласуются с данными научной литературы [1; 3; 7]. Так, в печени животных второй группы концентрация железа превосходит таковую у животных третьей группы в 1,9 раза ($p < 0,001$). Снижение депонирования железа в печени способствовало повышению отложения меди в организме. Прежде всего это касается печени, где концентрация меди возросла в 2,4 раза ($p < 0,05$). Получено достоверное увеличение меди в селезёнке в 2,7 раза ($p < 0,01$) и сердце – в 1,8 раза ($p < 0,001$), в лёгких – в 1,7 раза ($p < 0,001$). Таким образом, полученные данные о распределении железа и меди в органах и тканях согласуются с научными. Введённая медь снижает депонирование железа в организме.

Заключение. Хелат-комплекс меди с тирозином способствовал повышению статуса меди в органах и тканях белых крыс и увеличивал отложение металла в тканевых депо. При этом наблюдаемая величина накопления меди в органах и тканях зависит как от степени участия последних в обмене этого микроэлемента, так и от участия самой меди в функционировании изучаемых органов и тканей в процессе обмена веществ.

Список литературы

1. Абдурахманов Г.М. Экологические особенности содержания микроэлементов в организме животных и человека / Г.М. Абдурахманов, И.В. Зайцев. М.: Наука, 2004.
2. Анохин Б. Опыт лечения телят-молочников при алиментарной анемии / Б. Анохин, Н. Макринова, В. Шушлебин // Молочное и мясное скотоводство. 2003. № 2. С. 32 – 33.
3. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике / П.А. Воробьев. М.: Ньюдиамед, 2001.
4. Маркин А.В. Возможности спектроскопии комбинационного рассеяния применительно к анализу наноструктурированных объектов: автореф. дис. ... к.х.н. Саратов, 2013.
5. Денисова О.Ф. Исследование комплексов тирозината меди методом ИК-спектроскопии / О.Ф. Денисова, А.С. Хромов // Вещество и поле: науч. тр. Ульяновского политехнического

ин-та. Ульяновск, 1991. С. 52 – 57.

6. Денисова О.Ф. Исследование антианемических свойств хелатного соединения меди с тирозином при клинической железодефицитной анемии поросят-сосунов // Материалы Первого съезда ветеринарных фармакологов России / Всерос. науч.-исслед. ветеринар. ин-т патологии, фармакологии и терапии. Воронеж, 2007. С. 234 – 237.

7. Завалишина С.Ю. Дефицит железа у телят и поросят / С.Ю. Завалишина, Е.Г. Краснова, И.Н. Медведев // Вестник Оренбургского государственного университета. 2011. № 15(134). С. 55 – 58.

9. Сильверстейн Р. Спектрометрическая идентификация органических соединений / Р. Сильверстейн, Г. Басслер, Т. Морри. М.: Мир, 1997.

10. Тен Э.В. Биохимические показатели у животных в эксперименте с хелатными комплексами меди // Профилактика и ликвидация болезней домашних животных и птиц. Ульяновск, 1980. С. 68 – 72.

11. Casassus P. Iron-deficiency anemia. Etiology. Physiopathology // Rev. prof. 2001. № 2. P. 209 – 213.

12. Clark S.F. Iron deficiency anemia // Nutr Clin. Pract. 2008. № 23(2). P. 128 – 141.

13. Killi P.S., Bennett M.D. Iron Deficiency Anemia // American Family Physician. 2007. № 75(5). P. 671 – 678.

Рецензенты:

Гармаева Д.К., д.м.н., доцент, профессор кафедры нормальной и патологической анатомии, оперативной хирургии с топографической анатомией и судебной медицины Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, научный руководитель лаборатории ультраструктурных и иммуноморфологических исследований Клиники МИ СВФУ, г. Ульяновск;

Хайруллин Р.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск.