

## КОРРЕКЦИЯ ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ АНЕМИИ ГИДРОКСИМЕТИЛ-1,3-ДИОКСАЛАН

Хисамов Э.Н.<sup>1</sup>, Еникеев Д.А.<sup>1</sup>, Еникеев О.А.<sup>1</sup>, Идрисова Л.Т.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России», Уфа, e-mail: Hisamov7958@yandex.ru;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Российский университет дружбы народов Минздрава России, Москва, e-mail: clinica99@mail.ru

Рассмотрен вопрос о действии антиоксидантного гидроксиметил-1,3-диоксала (ГМД) в условиях постгеморрагической анемии. При дозировке 20 мг/кг после кровопускания (20 % от общей массы крови) получен положительный эффект, снижены признаки анемии, сократились сроки восстановительного процесса, что комментируется как результат проявления положительного антиоксидантного свойства данного препарата при относительно низкой дозировке. В то же время была получена совершенно иная картина с негативным результатом усиления анемии при применении ГМД в несколько большей концентрации (100 мг/кг) в этих же условиях. В то же время при введении данной дозы ГМД (100 мг/кг) контрольным животным (без кровопускания) изменения со стороны крови не наблюдались. Следовательно, доза ГМД 100 мг/кг интактная в норме, в условиях кровопускания становилась токсичной, а более низкая доза ГМД -20 мг/кг в стрессовой ситуации оказывал антианимический эффект. Корреляционный эффект ГМД в концентрации 20 мг/кг при кровопотери в определенной степени можно объяснить ингибированием свободнорадикального окисления в системе крови. Уровень корреляции ГМД в 20 мг/кг по степени и характеру проявлений был близок таковой при использовании ацетата-токоферола в дозе 10 мг/кг в аналогичных экспериментальных условиях.

Ключевые слова: 4-гидроксиметил-1,3-диоксалан, постгеморрагическая анемия, корреляционный эффект, эксперимент.

## CORRECTION IN HEMORRHAGIC ANEMIA OF HIDROKSIMETIL -1-3-DIOKSALAN

Khislamov E.N.<sup>1</sup>, Enikeev D.A.<sup>1</sup>, Enikeev O.A.<sup>1</sup>, Idrisova L.T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> FGBOU IN "Bashkir State Medical University of the Health Ministry of Russia", Ufa, e-mail: Hisamov7958@yandex.ru;

<sup>2</sup> FGBOU IN Russian Peoples' Friendship University of the Health Ministry of Russia, Moscow, e-mail: clinica99@mail.ru

The question of the effect of antioxidant hydroxymethyl-1,3-dioxolane (HMD) in a post-hemorrhagic anemia. At a dose of 20 mg / kg after the bloodletting (20 % of the total weight of the blood) obtained a positive effect, reducing the signs of anemia, decreased timing recovery process that is commented as a result of the positive symptoms of the antioxidant properties of the drug at a relatively low dosage. At the same time it has been obtained totally different picture with a negative result of increased use of anemia in the HMD in somewhat greater concentration (100 mg / kg) in the same conditions. At the same time the introduction of a given dose of HMD (100 mg / kg) control animals (non-bleeding) changes in the blood were observed. Therefore, the dose of the HMD 100 mg / kg in normal intact, in a bloodletting became toxic, and a lower dose of the HMD -20 mg / kg in a stressful situation provided antianimishen effect. Correlation effect of the HMD in a concentration of 20 mg / kg of blood loss to a certain extent can be explained by the inhibition of free radical oxidation in the blood system. HMD correlation level 20 mg / kg on the degree and nature of such displays was close using atsetata-tocopherol, 10 mg / kg. under similar experimental conditions.

Keywords: 4-gidroksimetil-1,3-dioxolan, hemorrhagic anemia, correlation effect, experiment.

В системе стресс-лимитирующих механизмов определенное место занимают антиоксидантные факторы неспецифической защиты [1,2], в частности, при кровопотерях [3,4]. В целях выяснения характера неспецифического действия на систему крови относительно низких концентраций химических веществ с антиоксидантными свойствами, нами изучалось влияние гидроксиметил-1,3-диоксала (ГМД) на организм. Препарат ГМД (молекулярная формула: C<sub>4</sub> H<sub>6</sub> O<sub>4</sub>; молекулярный вес-118,09) относится к группе ацеталей [5],

которая применяется в парфюмерной промышленности. Известно, что при действии химических реагентов имеет значение характер исходного состояния организма. В связи с этим нами применялась одна и та же доза ГМД в интактном состоянии животных и в условиях гипоксии. Одновременно была выявлена и доза ГМД, которая оказывала положительное действие при стресс-состоянии, вызванном постгеморрагической анемией.

### **Материал и методы исследования**

В качестве гипоксии использовалась экспериментальная модель – постгеморрагическая анемия, которая вызывалась путем одномоментной некомпенсированной кровопотери. Кровопускание производилось из краевой ушной вены кроликов породы «Шиншилла» способом надреза из расчета 20 % от массы крови. Общее количество крови в организме кролика определялось исходя из массы тела (5,4 %). Экспериментальные животные получали небольшие дозы препарата внутримышечно в течение 10 дней ежедневно. В совокупности были составлены следующие группы: I-группа: вводилась доза ГМД равная 100 мг/кг до кровопотери (n=10). II-группа: вводилась доза ГМД равная 100 мг/кг после кровопускания (n=10). III-группа: вводилась доза ацетат-токоферола (вит. E) равная 10 мг/кг после кровопускания (n=10). IV – группа: доза ГМД равная 20 мг/кг после кровопускания (n=10). V – группа: животные после кровопотери (контроль) (n=10).

Используемые концентрации ГМД были ориентированы на установление эффекта в трех позициях: 1 – интактная доза в норме (100 мг/кг), 2 – токсическая доза при кровопускании (100 мг/кг), 3 – корректирующая доза при кровопускании (20 мг/кг). Применение ацетата-токоферола была направлена на определение возможности использования антиоксидантов в стресс-состояниях, а также для сравнительной оценки действия на организм ГМД в дозе 20мг/кг.

Исследование крови производилось в исходном состоянии и через 1, 3, 5, 7, 9, 10 суток при ежесуточной инъекции изучаемого вещества. Концентрация форменных элементов определялась при помощи гематологического анализатора марки «Максим». Установление статистической достоверности различий количественных показателей проводилось параметрически по t-критерию Стьюдента по программе M. Exell («статистика»).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

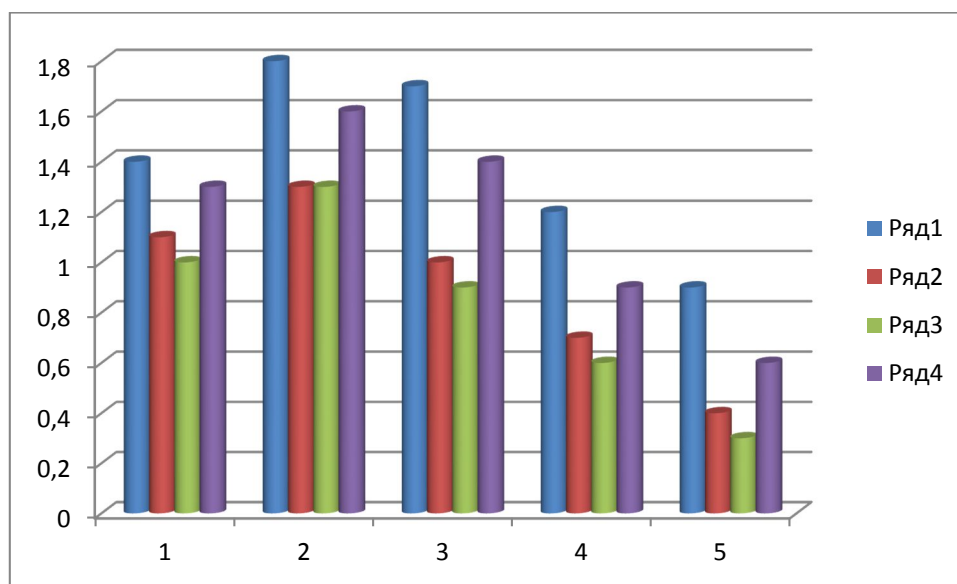
Количественные параметры периферической крови V-группы (контрольной) анемизированных животных в динамике составляли следующие средние значения (табл.1, рисунок). Максимальные показатели эритроцитопении наблюдались через 3 суток. В последующие сроки наблюдения уровень эритроцитопении уменьшался. Для большей наглядности был выведен показатель дефицита эритроцитов, который соответствовал

Таблица 1

Сводные данные крови кроликов после кровопотери

( $M \pm m$ ; n-10; \* –  $P < 0,05$  в сравнении с исходным уровнем)

Показатели крови	Исходный уровень	Ч Е Р Е З				
		1 сут	3 сут	5 сут	7 сут	10 сут.
Эритроциты.( $\times 10^{12}/л$ )	4,7 $\pm$ 0,09	3,4 $\pm$ 0,10*	3,1 $\pm$ 0,07*	3,3 $\pm$ 0,08*	3,8 $\pm$ 0,09*	3,9 $\pm$ 0,10*
Лейкоциты.( $\times 10^9/л$ )	6,5 $\pm$ 0,12	3,6 $\pm$ 0,17*	2,2 $\pm$ 0,15*	3,3 $\pm$ 0,19*	4,7 $\pm$ 0,17	4,3 $\pm$ 0,18*
Гемоглобин (г%)	10,3	3,7	5,1	6,5	6,8	7,1
Тромбоциты.( $\times 10^9/л$ -)	361,2 $\pm$ 6,1	305.4 $\pm$ 6,3*	262,7 $\pm$ 6,5*	292,0 $\pm$ 5,8*	309,9 $\pm$ 5,7*	260,0 $\pm$ 5,8*
Дефицит эритроцитов ( $\times 10^{12}/л$ )	-	1,3 $\pm$ 0,08*	1,6 $\pm$ 0,09*	1,4 $\pm$ 0,07*	0,9 $\pm$ 0,06*	0,8 $\pm$ 0,09*
Дефицит гемоглобина (г%)	-	6,6 $\pm$ 0,19	5,2 $\pm$ 0,17*	3,8 $\pm$ 0,19*	3,5 $\pm$ 0,19*	3,2 $\pm$ 0,16*
Величина лейкопении ( $\times 10^9/л$ )	-	2,9 $\pm$ 0,16*	4,3 $\pm$ 0,18*	3,2 $\pm$ 0,19*	1,8 $\pm$ 0,21*	2,2 $\pm$ 0,19*
Дефицит тромбоци- тов ( $\times 10^9/л$ )	-	55,8 $\pm$ 7,5*	98,5 $\pm$ 7,1	69,2 $\pm$ 7,5*	51,3 $\pm$ 6,3*	101,2 $\pm$ 6,1*
Ретикулоциты (%)	28,1	29,5 $\pm$ 0,53	35,1 $\pm$ 0,59*	38,5 $\pm$ 0,61*	44,5 $\pm$ 0,64*	36,1 $\pm$ 0,51*



*Показатели величины дефицита эритроцитов ( $\times 10^{12}$ ).*

*Ряд 1. При введении ГМД 100 мг/кг после кровопотери.*

*Ряд 2. При введении ГМД 20 мг/кг после кровопотери.*

*Ряд 3. При введении ацетат-токоферола 10 мг/кг после кровопотери.*

*Ряд 4. Состояние после кровопотери без вмешательства.*

*1 – после 1 сут; 2 – после 3 сут; 3 – после 5 сут; 4 – после 7 сут; 5 – после 10 сут*

разнице между числом эритроцитов в исходном уровне и числом эритроцитов в конкретный срок исследования после кровопускания. Естественно, наибольшее среднее значение рассматриваемого показателя наблюдалось через 3 сутки после кровопотери. В

последующие сроки происходило постепенное уменьшение среднего значения этого показателя. В условиях кровопотери определенные сдвиги наблюдались и со стороны ретикулоцитов крови. Исходное количество их перед кровопотерей равнялось в среднем 28,1 ‰. В период после кровопотери значение этого показателя прогрессирующим образом повышалось и на 10 сутки достигло 31, 6‰, отражая эритропоэтическую активность. Динамика изменений общего количества гемоглобина крови была аналогична сдвигам количества эритроцитов. Однако в отличие от показателей дефицита эритроцитов максимальное значение гипогемоглобинемии наблюдалось через 3 суток после кровопотери, что, конечно, связано с фактом компенсаторного разжижения крови после кровопотери. В последующие сроки после кровопускания происходило постепенное повышение содержания гемоглобина. Динамика лейкопении после кровопотери имела аналогичную направленность характеру эритроцитопении.

Наименьшее среднее значение количества лейкоцитов наблюдалось на 3 сутки после кровопотери. Для большей наглядности был выведен показатель – «величина лейкопении», то есть разница между исходным показателем лейкоцитов и через определенные сроки после кровопотери. Понятно, максимальное среднее значение величины лейкопении соответствовало 3 суткам после кровопотери.

Количество тромбоцитов в исходном состоянии составляло в среднем  $361, 2 \times 10^9/\text{л}$ . Динамика тромбоцитопении в постгеморрагический период имела волнообразный характер. Наибольшие значения дефицита тромбоцитов соответствовали 3 и 10 суткам после кровопускания (табл. 1).

С целью установления последствия одних и тех же доз химических реагентов в интактном состоянии животных и при присутствии стресс-реакции была введена доза ГМД, равная 100мг/кг животным после кровопускания и контрольной группе кроликов без кровопотери. При введении интактным животным данной дозы статистически достоверных сдвигов со стороны форменных элементов крови не было выявлено. При введении ГМД в той же концентрации после кровопускания были зарегистрированы вполне достоверные гематологические сдвиги негативного характера (табл. 2).

Таблица 2

Сводные данные крови кроликов при введении ГМД -100 мг/кг после кровопотери

( $M \pm m$ ; n-10; \* –  $P < 0,05$  в сравнении с уровнем 1 сут)

Показатели крови	ЧЕРЕЗ				
	1 сут	3 сут	5 сут	7 сут	10 сут
Дефицит эритрона ( $\times 10^{12}/\text{л}$ )	$1,3 \pm 0,024$	$1,6 \pm 0,027^*$	$1,4 \pm 0,025^*$	$0,9 \pm 0,021^*$	$0,6 \pm 0,0170$
Дефицит эритрона ( $\times 10^{12}/\text{л}$ ) – ГМД	$1,4 \pm 0,025$	$1,8 \pm 0,028^*$	$1,7 \pm 0,026^*$	$1,2 \pm 0,027^*$	$0,9 \pm 0,023^*$

Дефицит гемоглобина (г%)	4,6±0,09	5,2±0,10*	3,8±0,07*	3,5±0,07*	2,9±0,06
Дефицит гемоглобина (г%) – ГМД	4,9±0,10	5,8±0,12*	4,4±0,11*	4,1±0,08*	3,4±0,07*
Дефицит тромбоцитов (x10 <sup>9</sup> /л)	55,4±1,3	98,5±1,4*	69,2±1,6*	51,3±1,2*	34,8±1,1*
Дефиц. тромбоцитов (x10 <sup>9</sup> /л) – ГМД	78,9±1,4	125,0±1,5*	89,6±1,6*	91,1±1,3*	86,8±1,3*
Уровень лейкопении (x10 <sup>9</sup> /л)	2,9±0,06	4,3±0,08*	3,2±0,07*	1,8±0,05	2,5±0,09*
Уровень лейкопении (x10 <sup>9</sup> /л) – ГМД	3,4±0,07	6,1±0,09*	5,9±0,06*	6,2±0,08*	5,8±0,08*
Показатель и индекс «вторичной анемизации» (x10 <sup>12</sup> /л)	0,36 (8.2%)	0,68 (14,7%)	0,48 (10.4%)	0,0	0,0
Показатель и индекс «вторичной анемизации» (x10 <sup>12</sup> /л) – ГМД	0,38 (8.2%)	0,72 (15,6%)	0,68 (14,7%)	0,51 (11,0%)	0,52 (11,3%)

Был установлен более высокий уровень дефицита эритронов по сравнению с показателями анемизированных животных без дополнительного введения ГМД во всех сроках наблюдения максимально выраженными значениями через 1 сутки после кровопотери. Отрицательный характер действия ГМД в дозе 100 мг/кг, который усугублял тяжесть состояния после кровопотери, отражался и в значениях так называемого показателя – «вторичной анемизации», то есть в разнице между величиной кровопотери, дефицитом числа эритроцитов в конкретный срок исследования. Одновременно усилились негативные сдвиги и со стороны лейкоцитов и тромбоцитов при комплексном действии ГМД (100 мг/кг) и кровопотери (табл. 2).

В то же время ГМД в другой значительно низкой дозировке в условиях постгеморрагической анемии оказывал благоприятный эффект. Так, при введении ГМД в концентрации 20 мг/кг после кровопотери снизился уровень дефицита эритронов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкопении, показателя «вторичной анемизации» по сравнению с данными животных, которым после кровопускания не вводили ГМД (табл. 3, рис.).

Таблица 3

Сводные показатели крови кроликов при введении ГМД (20 мг/кг) и ацетат-токоферола (вит. Е) (10 мг/кг) после кровопотери (M±m; n-10; \* – p<0,05 в сравнении с данными через 1 сут)

Показатели крови	ЧЕРЕЗ		
	1 сут	5 сут	10 сут
Дефицит эритронов (x10 <sup>12</sup> /л)	1,3±0,024	1,4±0,025*	0,6±0,017*

Дефицит эритрона( $\times 10^{12}$ л)-ГМД	1,1 $\pm$ 0,019	1,0 $\pm$ 0,017	0,4 $\pm$ 0,011*
Дефицит эритрона ( $\times 10^{12}$ л) – вит. Е	1,0 $\pm$ 0,016	0,9 $\pm$ 0,0015*	0,3 $\pm$ 0,011*
Дефицит гемоглобина (г%)	4,6 $\pm$ 0,09	3,8 $\pm$ 0,07*	2,9 $\pm$ 0,06*
Дефицит гемоглобина (г%) – ГМД	3,6 $\pm$ 0,07	3,4 $\pm$ 0,05*	2,3 $\pm$ 0,04*
Дефицит гемоглобина (г%) – вит. Е	3,5 $\pm$ 0,06	3,2 $\pm$ 0,05*	2,1 $\pm$ 0,04*
Ретикулоциты (‰)	29,5 $\pm$ 0,53	38,5 $\pm$ 0,61*	36,1 $\pm$ 0,51*
Ретикулоциты (‰) – ГМД	37,1 $\pm$ 0,54	39,3 $\pm$ 0,61*	32,2 $\pm$ 0,54*
Ретикулоциты (‰) – вит. Е	38,6 $\pm$ 0,61	39,6 $\pm$ 0,62	31,8 $\pm$ 0,48*
Дефицит тромбоцитов ( $\times 10^9$ /л)	55,4 $\pm$ 1,3	2,3 $\pm$ 0,04*	34,2 $\pm$ 1,1*
Дефицит тромбоц. ( $\times 10^9$ /л)-ГМД	44,1 $\pm$ 0,9	1,0	29,1 $\pm$ 0,6*
Дефицит тромбоц. ( $\times 10^9$ /л)-вит.Е	43,4 $\pm$ 1,1	0,9	26,7 $\pm$ 0,5*
Уровень лейкоцитопении ( $\times 10^9$ /л)	2,9 $\pm$ 0,06	3,2 $\pm$ 0,07*	2,5 $\pm$ 0,04*
Уровень лейкоцитопении ( $\times 10^9$ /л) – ГМД	2,0 $\pm$ 0,05	2,2 $\pm$ 0,04*	1,4 $\pm$ 0,03*
Уровень лейкоцитопении ( $\times 10^9$ /л) – вит. Е	1,2 $\pm$ 0,05	2,3 $\pm$ 0,03*	1,6 $\pm$ 0,02*

Более значительное содержание ретикулоцитов в крови при введении ГМД 20 мг/кг после кровопускания, вероятно, отражало благоприятный эффект на гемопоэз. В целом степень положительного эффекта дозы ГМД, равной 20 мг/кг, была близка к характеру положительного действия при введении ацетата-токоферола после кровопускания (табл. 3). Коэффициент парной корреляции (r) данных дефицита эритроцитов на сроке через 3 суток после кровопускания при введении животным (4 – группа) ГМД (20 мг/кг) и животным (5 – группа) ацетат-токоферола (10 мг/кг) равнялся 0,8965, что больше 0,707 (по таблице граничного значения коэффициента корреляции для 5 %-ного уровня значимости). Следовательно, связь между положительным эффектом ГМД (20 мг/кг) и ацетата-токоферола (10 мг/кг) достоверна (табл. 4).

Таблица 4

Показатели парной корреляции между данными дефицита эритрона через 3 суток после кровопотери при введении ГМД (20 мг/кг) и ацетат-токоферола (10 мг/кг) исходя из

количества эритроцитов ( $\times 10^{12}/\text{л}$ )

C	D	F	G	H	I	J
2,55	3,2	-0,46	-0,51	0,2116	0,2601	0,2346
2,57	3,5	-0,44	-0,21	0,1936	0,0441	0,0924
2,77	3,36	-0,24	-0,35	0,0576	0,1225	0,084
2,88	3,7	-0,13	-0,01	0,0169	1E-04	0,0013
2,92	3,58	-0,09	-0,13	0,0081	0,0169	0,0117
2,98	3,6	-0,03	-0,11	0,0009	0,0121	0,0033
3,29	3,78	0,28	0,07	0,0784	0,0049	0,0196
3,35	3,88	0,34	0,17	0,1156	0,0289	0,0578
3,39	4,2	0,38	0,49	0,1444	0,2401	0,1862
3,4	4,3	0,39	0,59	0,1521	0,3481	0,2301
				0,9792	1,0778	0,921
3,01	3,71				r-0,8965	

### Выводы

1. Введение ГМД (100 мг/кг) внутримышечно ежедневно в течение 10 суток достоверных изменений со стороны форменных элементов крови не выявило. Однако введение такой же концентрации ГМД в таком же режиме, но в условиях однократного кровопускания приводило к усилению проявлений постгеморрагической анемии.

2. Введение ГМД 20 мг/кг ежедневно в течение 10 дней после кровопотери снижало уровень изменений со стороны форменных элементов крови. Уровень корреляции ГМД в 20 мг/кг по степени и характеру проявлений был близок таковой при использовании ацетата-токоферола в дозе 10 мг/кг.

### Список литературы

1. Свободнорадикальное окисление в системе крови в условиях химического загрязнения среды / Д.А. Еникеев, Э.Н. Хисамов, С.А. Еникеева, Л.Т. Идрисова. – Гонневер (ФРГ): Изд-во ЕАЕ, 2014. – 27 с.
2. Крушева А.В. Антиоксиданты и их применение в медицине / А.В. Крушева. – М.: Научное сообщество студентов XXI – лети, естественные науки: сб. ст. по мат. XXI междунар. студ. науч.-практ. конф. – № 5(19). – url: [http://sibac.info/archive/nature/5\(19\).pdf](http://sibac.info/archive/nature/5(19).pdf) (дата обращения: 28.09.2017).

3. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в печени и эритроцитах в условиях острой кровопотери / Д.А. Ксейко, Т.П. Генинг // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 9-2. – С. 304–307.
4. Антиоксидантная резистентность эритроцитов после кровопотери и в условиях коррекции аскорбиновой кислотой / Д.А. Ксейко, Т.П. Генинг, Е.Г. Бочкова, С.В. Котельников, Л.И. Садретдинова, Т.Р. Маракаева // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 12-11. – С.2357-2360.
5. Мышкин В.А. Антиоксидантная коррекция отравлений / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев. – Уфа: Изд-во «Диалог», 2009. – 404 с.