

УДК 619:615.739.13

ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА В МЕДИЦИНЕ И ВЕТЕРИНАРИИ ВЧЕРА, СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

Трошин А.Н., – к. в. н., доцент

Нечаева А.В., – аспирант

Кубанский государственный аграрный университет

Когденко Н.В., – к. в. н.

Управление федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору по Краснодарскому краю и республике Адыгея

В статье рассмотрена эволюция препаратов железа, применяемых при железодефицитной анемии в медицине и ветеринарии. Предложена классификация железосодержащих лекарственных средств. Разработаны новые трехвалентные ферропрепараты на основе продуктов пчеловодства.

Evolution of development and use iron preparations for medical and veterinary practice at iron deficiency anemia is considered in article. Classification of iron products for medical application is offered. Are developed new trivalent iron preparations on the basis of honey bees products.

Ключевые слова: МЕДИЦИНА, ВЕТЕРИНАРИЯ, АНЕМИЯ, ТРЕХВАЛЕНТНЫЕ ФЕРРОПРЕПАРАТЫ, ПРОДУКТЫ ПЧЕЛОВОДСТВА

Железо, являющееся символом индустриального общества, находит применение во многих сферах современной экономики. В живых существах, в концентрации менее одной сотой процента, оно способствует транспорту кислорода в тканях и выведению из них углекислоты.

При недостатке этого металла в организме возникает железодефицитная анемия, которую определяют как болезнь, характеризующуюся уменьшением количества гемоглобина в крови [1].

Анемия была вечным спутником человечества – следствием кровопотерь, инвазий, но чаще всего она была связана с интенсивной репродуктивной функцией у женщин, особенно молодого возраста. Об этом свидетельствуют данные биоархеологических исследований, проведенные в графстве Йорк, Англия [2].

До наших времен дошло, предложенное ректором Лейпцигского университета Johannes Lange (1554), название анемии как «болезни

девственниц (*morbis virgineus*)». Он считал эту болезнь специфичной для девственниц, а причиной указывал задержку менструальной крови. В своем труде, посвященном анемии *De Morbis Virginum* Ланге для излечения рекомендовал скорейшее вступление в брак [3].

Термин хлороз (*chlorosis*) был предложен J. Varandal (1615) [4], который сходен с английским названием анемии «green sickness». В России использовали названия «бледная немочь» и «малокровие».

Что касается использования препаратов железа в медицине, то в Греции за 1500 лет до н.э. врач Мелампас (Melampus) для избавления принца Ификласа Тезалия (Iphyclus of Thesaly) от полового бессилия, возникшего у него на почве постгеморрагической анемии, давал ему вино с ржавчиной, соскобленной с лезвия старого ножа [5]. Примечательно, что один из первых известных нам ферропрепаратов, был средством натурального происхождения.

Великий Авиценна (980-1037) описал железосодержащий препарат для внутреннего применения с целью устранения худобы и улучшения цвета лица. Основными его компонентами были изюм и железная окалина. Их варили, смешивали с сахаром, ажгоном и сытью. Настаивали два – три дня [6].

Крокус металлов (окись железа) Парацельс (1533) рекомендовал в качестве укрепляющего средства при водянке, он указывал, что это огонь, способный предотвратить организм от гниения [7].

В России канцлер, генерал-фельдмаршал, граф А.П. Бестужев-Рюмин (1725) разработал железосодержащий препарат, получивший название «бестужевских капель». Он состоял из раствора 1 части хлорида железа растворенной в 12 частях спиртоэфирной смеси. Перед применением состав выдерживали на солнце. Вначале он обесцвечивался, а затем темнел и становился пригодным для внутреннего применения [8].

Во Франции Pierre Blaud (1832) показал результативность внутреннего применения пилюль с сульфатом железа (в дозе 150 мг/день) при хлорозе. Блодиевы пилюли содержали сульфат железа и карбонат калия. Отличались тем, что не окрашивали зубы [9]. Препарат широко применялся, но у некоторых пациентов, был достаточно частой причиной расстройств пищеварения [10]. Сульфат железа до сих пор является наиболее распространенным антианемическим средством в медицине и ветеринарии. Профилактическая и терапевтическая эффективность его признана эталоном среди ферропрепаратов. Но наблюдаемые уже более 150 лет побочные явления при применении сульфата железа не позволяют прекратить поиск новых, эффективных и в то же время безопасных лекарственных средств, содержащих железо [9, 10].

Органические ферропрепараты в качестве средства для профилактики и лечения анемии активно пропагандировал Gustav von Bunge в восьмидесятых годах девятнадцатого века. В своих статьях он указывал, что действительную ценность имеют органические источники железа, отмечая что «железо, которое доктора дают хлоротикам, чтобы формировать гемоглобин, не абсорбируется вовсе» [11, 12].

Пионером парентеральной ферротерапии, по-видимому, является Ральф Стокман из медицинской школы Эдинбургского университета. Он ещё в 1893 году подкожно инъецировал трем хлоротическим молодым женщинам цитрат железа (II), в дозе 32 мг железа в день в течение 10 дней. В этот срок Стокман отметил увеличение концентрации гемоглобина с исходных 44 % до 52 %. По истечении 24 дней после начала опыта пациенты имели количество гемоглобина крови до 72 % от физиологической нормы [13].

В целом к началу XX века для лечения хлороза применяли блодиевы пилюли, настойку яблочнокислого железа, liquor ferri albuminati и

пфейферовские пастилки из гемоглобина, приготовляемые из бычьей крови [8].

У животных первое описание алиментарной анемии сделал Braasch (1891), наблюдая за новорожденными в неволе поросятами. Причиной анемии он считал нарушения в содержании и кормлении свиней [14].

McGowan J.P. и Chrichton A. (1924) установили связь между недостатком железа и возникновением анемии у поросят, излечиваемой внутренним применением оксида железа, это теоретически обосновало применение железа в качестве лекарственного средства при анемии у животных [15].

Метод профилактики анемии у животных, предусматривающий скармливание сульфата железа (II) или (III) поросятам, был предложен Hart E.B. с соавторами в 1929 году [16].

Бурное развитие фармакологии и фармации во второй половине XX века принесло значительное разнообразие ферропрепаратов. И если ранее железосодержащие средства были представлены в основном формами для внутреннего применения, то разработка препаратов железа для инъекций способствовала значительному прогрессу в профилактике и лечении железодефицитной анемии. Значительное распространение получили органические и комплексные ферропрепараты.

В целом в медицине и ветеринарии в XX веке для внутреннего применения наиболее широко использовали препараты на основе сульфата железа (II), а для внутримышечных инъекций – декстрана железа (III).

Составленная нами классификация ферропрепаратов учитывает валентность входящего в их состав железа, растворимость (в воде) и химическую природу лиганда (таблица 1).

Таблица 1 - Классификация ферропрепаратов

Формы железа	Неорганические	Органические	Биокоординационные	Комплексные
Минерального происхождения	Бентонит Железо месторождений	донные отложения озер и рек		
Биологического происхождения		Ферритин Железо(III)содержащий мёд.		Концентрат гема, экстракт гемолимфы моллюсков
Двухвалентные, диссоциирующие	Сульфат Гомеопатические (металликум и фосфорикум)	Аскорбинат, Глутамат, Глюконат, Глицерофосфат, Ксилитол, Лактат, Оксалат, Сукцинат, Фумарат	Аскорбинат (ферровит)	Феросол (оксалат)
Двухвалентные, не диссоциирующие	Гидроксид, Карбонат-сахарат	Сахарат-карбонат	Метионинат, протеинат	Гумат, Пектат, Сульфат железа с медом
Трехвалентные, диссоциирующие	Хлорид	Ферроанемин (ЭДТА), Фумарат, Цитрат	Феррохолинат	Сироп алое с железом
Трехвалентные, не диссоциирующие	Оксид, гидроксид	Аскорбинат Сахарат, Сорбитол, Ферамид	Декстрин, Декстран, Хондроитин-сульфат, Ферро-Квин (сорбитол-протеинат)	Альбуминат, Биомос ВЖ (таннат), Суиферровит (декстан), Ферлатум (казеинат) Хумет (гумат)
Металлические	Восстановленное, карбонильное, нано-дисперсное			Феосол (нано)
Ферро-магнитные	Ферумоксид (оксид)		Магнетит-декстран	

Недостаточная профилактическая и лечебная эффективность существующих железосодержащих препаратов, а также наличие побочных

эффектов, является предпосылкой актуальности разработки новых ферропрепаратов, лишенных указанных недостатков.

Альтернативой использования широко распространенного двухвалентного сульфата железа является применение лекарственных средств, содержащих железо в трехвалентной форме. В идеале трехвалентный ферропрепарат должен быть нетоксичным, нейтральным, стойким в широком диапазоне pH, иметь лиганд с высокой степенью сродства к железу. Для адекватной усвояемости этот лиганд по данным Wildermuth E. с соавторами (1998) должен достаточно быстро включаться в обмен веществ [17].

Таким образом, существует необходимость поиска подходящих комплексообразователей, сочетающих указанные параметры. Согласно известному предложению Gustav von Bunge исходные неорганические формы железа (сульфат, хлорид) необходимо перевести в органические соединения. Использование химических синтезов позволило получить значительное количество соответствующих препаратов, но, к сожалению, не достигло оптимального соотношения эффективность-безопасность-цена. По нашему мнению железо нужно сначала включить в метаболизм живых существ, а затем в нативном или концентрированном виде использовать в качестве профилактического или лечебного средства.

Оригинальный способ получения органического двухвалентного препарата железа (содержащего 31-35 мгFe/л), обладающего хорошей биодоступностью и биоэквивалентностью при железодефицитной анемии, предложен Kentaro Tanaka (1985). Препарат получают путем культивирования *Saccharomyces* на сахаросодержащем виноградном сиропе с железом. Антианемичный состав был весьма стабилен, с превосходной усвояемостью в организме, его железо включалось в биосинтез гемоглобина [18].

Народная и официальная медицина единодушны относительно целесообразности применения при многих болезнях цветочного мёда. Что касается результативности применения его при железодефицитной анемии, то ежедневное употребление 100 г мёда может покрыть лишь 1/10 – 1/15 суточной потребности (человека) в железе. Это объясняется тем, что натуральный мёд содержит всего от 0,27 до 34 мкг/г железа. В среднем в 100 г продукта содержится 0,9 мг железа.

Мёд действует на организм как средство, благотворно влияющее на функционирование всех органов и тканей макроорганизма. Диетические и вкусовые свойства мёда высоки. Изучая влияние его на гемопоэз Noorі S. Al-Waili (2003) отмечает, что ежедневный прием 1,2 г мёда на 1 кг массы в течении 14 дней увеличивал уровень сывороточного железа у пациентов на 20% при 11 %-ном снижении количества ферритина. Количество гемоглобина и его содержание в эритроцитах незначительно повышались [19].

Для достижения профилактического или лечебного эффекта при анемии необходимо насыщение депо организма железом. Соответственно, количество железа в разрабатываемом средстве должно быть на два – три порядка больше чем в натуральном мёде. В оптимуме железа в препарате должно быть около одного процента (10 г/кг) или более. Тогда, например доза в 10 г такого продукта будет содержать 100 мг железа, и он может быть использован для лечебных и профилактических целей при анемии.

Следовательно, необходимо повышать содержание железа в разрабатываемом препарате. Выделение (концентрирование) железа из натурального мёда до эффективных значений выводит конечный продукт из категории разумной себестоимости и не имеет перспектив массового применения. Дополнительное введение в мёд ионных ферропрепаратов неизбежно приводит к сумме неконтролируемых окислительно-восстановительных реакций. Уменьшает ценность самого мёда за счет

инактивации ферментов, снижения его бактерицидности, образования нерастворимых комплексов [20].

Н.П. Иойриш (1964) был получен гематогенный мёд путем кормления пчёл сиропом с кровью. Гематогенный мёд был предложен для внутривенного применения с целью регенерации крови при лечении сельскохозяйственных животных. Данных свидетельствующих о применении конечного продукта при железодефицитной анемии и его результатах автором не приводится [21].

В опыте по кормлению пчёл сиропом, содержащим двухвалентный хлорид железа в количестве $10 \mu\text{mol/L}^{-1}$ было отмечено увеличение содержания железа в организме пчел, но авторами не была исследована динамика концентрации железа в мёде, полученном таким образом. Указанный эксперимент не преследовал цели изготовления обогащенного железом продукта для лечения анемии. Содержание железа в полученном мёде достигало всего $0,003 \mu\text{g/mg}^{-1}$, что недостаточно для достижения требуемого (в условиях железодефицита) лечебного и профилактического эффекта [22].

Чтобы включить железо в метаболизм живых существ необходимо использовать его безопасные формы, которые вначале усваиваются и депонируются, а затем могут быть использованы по назначению.

Из числа используемых при анемии, одним из наименее токсичных и наиболее безопасных ферропрепаратов, является сахарат железа. В медицине его применяют внутривенно.

Сахарат железа (iron sucrose injection, iron oxide, saccharated, ferrivenin, ferum hausmann, венофер) или $[\text{Na}_2\text{Fe}_5\text{O}_8(\text{OH}) \cdot 3(\text{H}_2\text{O})]_n \cdot m(\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11})$ представляет собой коричневый порошок. Растворим в воде. Водные растворы сахарата железа нестабильны в присутствии электролитов. LD_{50} сахарата железа при внутривенном введении мышам – 180 мг/кг (Yakugyo J., 1982). Сахарат железа выпускают в ампулах по 5 мл, содержащих 100 мг

(20 мг/мл) элементарного железа в виде железа сахарата, растворенного в воде для инъекций. Препарат содержит 30 % сахара.

Фармако-токсикологические данные сахарата железа позволяют использовать его для получения новых ферропрепаратов с помощью объектов живой природы, не нанося им вреда.

Для получения мёда содержащего эффективные количества железа в трехвалентной форме нами предложены два способа. Первый предусматривает смешивание трехвалентного сахарата железа с цветочным медом. Второй способ заключается в кормлении пчел мёдом, обогащенным железом и выработке пчелами натурального продукта с биологически связанным железом.

В рекогносцировочных опытах на лабораторных животных установлено, что фармако-токсикологические свойства препаратов трехвалентного железа в комплексе с мёдом по показателям эффективности не уступают существующим аналогам, а по безопасности – значительно их превосходят.

Вещества мёда, с одной стороны, способствуют неизменному сохранению включенных в них ферропрепаратов при их хранении, с другой – нивелируют негативные проявления, в обычных условиях вызываемые железом, а с третьей улучшают его усвоение в желудочно-кишечном тракте.

Применение мёда в качестве комплексо- и формообразователя железа открывает новые перспективы в профилактике и лечении железодефицитной анемии.

Литература

1. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М.: Ньюдиамед, 2001. 168 с.
2. Amy Sullivan. Prevalence and etiology of acquired anemia in Medieval York, England //Am J Phys Anthropol. 2005, V. 128, I. 2. P 252-272
3. Lange J. Medicinalium Epistolarum Miscellanea. / Basel, Switzerland, 1554, P. 74-77.

4. Varandal, J. De Morbis et Affectibus Mulierum. /Libri Tres. Lyons. France. 1615.
5. Fairbanks V.F., Fahey, J.L., Beutler, E. Clinical Disorders of Iron Metabolism. /Grune and Stratton, New York, London.1971. pp. 1–41.
6. Авиценна А. ибн С., Канон врачебной науки. / пер. с лат.; Мн.: ООО «Попурри», 2000. С. 178 – 179.
7. Парацельс. Из книги одиннадцать трактатов. С. 258.
8. Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона. М.: IDDK 2002. CD-ROM.
9. Blaud P. Sur les maladies chlorotiques et sur un mode de traitement specifique dans ces affections. //Rev. Med. Franc. Etrang. 1832; 1:337-367.
10. Kletzinsky V. Ein Kritischer Beitrag des Chemiatrie des Eisens. //Z. Gellschaft. Aerzte Wien 1854; 2:281-289.
11. Bunge G. Ueber die Assimilation des Eisens. Hoppe-Seyler //Z. Physiol. Chem. 1885; 9:49-59.
12. Bunge G. Uber die Aufnahme des Eisens in den Organismus des Sauglings. //Z. Physiol. Chem. 1889; 13:399-406.
13. Stockman R. The treatment of chlorosis by iron and some other drugs. //Br. Med. J. I: 1893, 881-885, 942-944.
14. Braasch, 1891 : Doyle, L. P., Mathews F. P., Whiting R.A. Anemia in young pigs. //Ind. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1927, 72:491.
15. McGowan, J. P. Chrichton A. Iron deficiency in pigs. // Biochem. J. 1924. 18:265.
16. Hart E.B., Elvehjem C.A., Steenbock H., Bohstedt G., Fargo J.M.//Anemia in suckling pigs. Wisconsin Agr. Expt. Sta. 1929. Bull. 409.
17. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 6 th ed., 2002, Wildermuth E. Iron Compounds for the Treatment of Anemia.
18. Tanaka, 1987, U.S. Pat. 4 659 697
19. Noori S. Al-Waili. Effects of Daily Consumption of Honey Solution on Hematological Indices and Blood Levels of Minerals and Enzymes in Normal Individuals. // Journal of Medicinal Food. Jul 2003, Vol. 6, No. 2 : 135 -140.
20. Руководство по ветеринарно-санитарной экспертизе продуктов животного и растительного происхождения./Б.С. Сенченко, А.Н. Трошин, А.М. Кавунник. – Краснодар: «Советская Кубань», 1998. Т.1. С. 485 - 512.
21. Иойриш Н.П. Пчелы – крылатые фармацевты. М. Наука, 1964. С. 75-77.
22. Kuterbach D. A., Walcott B. Iron-containing cells in the honey-bee (apis mellifera) p. II. Accumulation during development. //J. exp. Biol. 1986, 126. 389-401.