

ПРОТИАНЕМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ СУБСТАНЦІЇ НАНОЧАСТИНОК ЗАЛІЗА



Дорошенко Андрій Михайлович,
amdor@mail.ru

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

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Інститут біологічної хімії імені Ф. Д. Овчаренка НАН України, м. Київ, Україна

Ключові слова: нанофармакологія, наночастинки заліза, протианемічна активність, анемія, залізодефіцит, внутрішньовенні препарати заліза.

Вступ. На сьогодні важливою проблемою суспільного здоров'я є залізодефіцит, на який страждає близько 2 мільярдів людей, що відповідає близько 25% всього населення Землі. Дефіцит заліза розповсюджений у країнах, що розвиваються. Крім того, сидеропенія також має велике медико-соціальне значення і в розвинутих країнах, особливо серед таких груп населення, як діти, жінки дітородного віку, а також вагітні жінки та породіллі [21, 32].

Призначення пероральних препаратів заліза зазвичай є ефективним при залізодефіцитній анемії (ЗДА), пов'язаній із абсолютною недостатністю заліза, однак у значній кількості пацієнтів за такої терапевтичної тактики не спостерігається адекватний клініко-лабораторний ефект [23]. Пероральне застосування препаратів заліза не виправдане у випадках тяжкої ЗДА, або при розвитку виражених побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту [14]. Крім того, мальабсорбція заліза у шлунково-кишковому тракті розвивається при хронічних запальних процесах, які можуть призводити до підвищення рівня гепсидину – гормону, що регулює обмін заліза в організмі шляхом індукції внутрішньоклітинної деградації феропортину і пониження темпів перенесення заліза в плазму крові із еритроцитів [18].

Препарати заліза для внутрішньовенного введення, порівняно із препаратами для перорального прийому, мають більшу біодоступність і забезпечують швидший протианемічний ефект, дозволяють уникнути ускладнень і побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, а також ефективні при тяжкій ЗДА [24]. Однак, не дивлячись на зазначені переваги, повідомлення про порівняну безпечність багатьох вищевказаних препаратів заліза [10, 30], за даними експериментальних досліджень, а також

клінічних випробувань препарати для внутрішньовенного введення можуть викликати небезпечні побічні ефекти, такі як анафілактичні реакції, прояви гіперчутливості, гіпотензію [15, 22, 29].

Вищевказані недоліки існуючих препаратів заліза потребують подальшої розробки більш ефективних і безпечних лікарських засобів для лікування ЗДА. Перспективним є застосування частинок металів у розмірному діапазоні від 0,1–100 нм, які володіють високою фізико-хімічною, біологічною і фармакологічною активністю [5, 7, 8]. Згідно даних літератури, після внутрішньовенного введення наночастинок оксидів заліза підслідним тваринам спостерігається їх накопичення у таких органах-мішенях, як печінка і селезінка [12, 20], що призводить до підвищення вмісту заліза, а також інтенсифікації метаболізму цього мікроелемента [19, 31]. Унікальні властивості наноматеріалів дозволяють прогнозувати більшу протианемічну активність лікарських засобів на основі наночастинок нуль-валентного заліза (НЧЗ), що дасть змогу застосовувати їх у менших дозах для досягнення стійкого терапевтичного ефекту [5, 7].

Мета дослідження – дослідити протианемічну активність субстанції наночастинок заліза за умов внутрішньовенного введення.

Матеріали та методи дослідження

У роботі застосовували субстанцію сферичних наночастинок нуль-валентного заліза (НЧЗ) розміром 40 нм, синтезовану за оригінальним протоколом в Інституті біологічної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України методом хімічної конденсації у водному середовищі шляхом відновлення хлориду заліза (III).

Субстанція НЧЗ охарактеризована як біобезпечна і біосумісна згідно критеріїв Методичних рекомендацій

“Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів”, затверджених Науково-експертною радою Державного експертного центру МОЗ України (протокол №8 від 26.09.2013 р.) [4]. LD50 субстанції НЧЗ при внутрішньовенному шляху введення самкам мишей лінії BALB/c становить 207,5 мг/кг. Субстанція належить до IV класу токсичності за Hodge H. C. і Sterner L. H. (малотоксичних речовин) [2].

Протианемічну активність НЧЗ при внутрішньовенному введенні досліджували на моделі залізодефіцитної анемії. Досліди проводили з використанням 60 самок щурів лінії *Wistar* із початковою масою 60–90 г. ЗДА моделювали шляхом утримання 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 вмістом заліза [13, 16, 28]. Тварин утримували у віварії НМУ імені О. О. Богомольця в стандартних умовах за температури 20–25 °C та відносної вологості 50–55%.

За даними літератури [24] максимальні разові дози для сучасних внутрішньовенних протианемічних засобів в залежності від препарату становлять від 125 до 1000 мг. Стандартна доза єдиного зареєстрованого на сьогодні в Україні препарату заліза для внутрішньовенного введення – препарату на основі заліза (III) гідроксиду сахарозного комплексу – згідно інструкції до медичного застосування для дорослих становить 100–200 мг при введенні 1–3 рази на тиждень [24]. Беручи до уваги дані показники, а також застосувавши коефіцієнт видової стійкості [1], за умовно-терапевтичну разову дозу субстанції НЧЗ було прийнято розраховане значення 12 мг/кг/добу.

Протианемічні властивості НЧЗ досліджували за умов введення дослідним тваринам у латеральну хвостову вену розчину субстанції в умовно-терапевтичній дозі (по 12,0 мг/кг один раз на день кожні 3 дні, 5 ін’єкцій на курс, концентрація розчину 10 мг/мл) або в 1/10 від умовно-терапевтичної дози (по 1,2 мг/кг один раз на день кожні 3 дні, 5 ін’єкцій на курс, концентрація розчину 1 мг/мл). Середня маса тварин на початку курсу експериментального лікування становила 220±20 г.

Дослідних тварин розподіляли на 4 групи:

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 один раз на день кожні 3 дні (всього 5 ін’єкцій на курс) внутрішньовенно вводили субстанцію НЧЗ в умовно-терапевтичній дозі (12 мг/кг) (n=15);

Група 4 – тварини із ЗДА, яким один раз на день кожні 3 дні (всього 5 ін’єкцій на курс) внутрішньовенно вводили субстанцію НЧЗ в дозі, що становила 1/10 від умовно-терапевтичної (1,2 мг/кг) (n=15).

Тваринам з перших двох груп (контроль) внутрішньовенно за тією ж схемою вводили еквівалентні об’єми розчинника субстанції – воду для ін’єкцій.

Відбір проб крові здійснювали після 1, 3 та 5 внутрішньовенного 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, концентрацію заліза сироватки крові та відсоток насичення трансферину. Показники крові досліджували з використанням протоколів до стандартних діагностикумів для клініко-діагностичних та біохімічних лабораторій виробництва ТОВ НВП “Філісіт-Діагностика” (Дніпропетровськ, Україна, <http://felicity.com.ua/>). Вимірювання оптичної щільності проб здійснювали за допомогою фотоколориметра КФК-2.

Дослідження проведено на базі кафедри фармакології та клінічної фармакології та віварію НМУ імені О. О. Богомольця та Інституту біологічної хімії імені Ф. Д. Овчаренка НАН України. План експерименту схвалений Комітетом з біоетики НМУ імені О. О. Богомольця, усі процедури, пов’язані з гуманним поводженням із тваринами, були дотримані. При цьому були враховані основні положення Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях, від 18.03.1986 р., Директиви ЄС №609 від 24.11.1986 р., Наказу МОЗ України №66 від 13.02.2006 р., Закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження” 2006 р.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп’ютерних програм BioStat 2009 for Windows (v5.8.4) та Microsoft Office Excel 2007 із використанням критерію Ст’юдента [3]. Зміни показників вважали достовірними з рівнем значимості понад 95% (p<0,05).

У даній статті досліджені маркерні показники крові тварин представлені у відносних одиницях (в.о.). При цьому за одиницю прийняте середнє значення показників для умовно-здорових контрольних тварин.

Результати та їх обговорення

У щурів, які отримували залізодефіцитну дієту, спостерігалася достовірне пониження усіх досліджених маркерних показників крові порівняно із умовно-здоровими тваринами, а саме: концентрації гемоглобіну – на 40–45% (рис. 1), концентрації заліза сироватки крові – на 60% (рис. 2), відсотку насичення трансферину – на 45% (рис. 3), – що свідчило про розвиток ЗДА.

Аналіз змін досліджуваних показників показав, що внутрішньовенне введення субстанції наночастинок заліза дослідним тваринам призводить до вираженого зростання усіх досліджених маркерних показників до рівня умовно-здорових тварин (рис. 1–3).

Концентрація гемоглобіну в крові щурів із модельною ЗДА сягала рівня контрольних значень умовно-здорових тварин вже після 1 внутрішньовенної ін’єкції як в умовно-терапевтичній дозі, так і 1/10 умовно-терапевтичної дози субстанції НЧЗ (рис. 1).

Після третьої та п’ятої ін’єкцій зберігалася виражена позитивна динаміка.

Подібні зміни спостерігалися і при аналізі концентрації заліза в сироватці крові щурів (рис. 2).

Концентрація заліза в сироватці крові анемічних щурів досягала контрольних значень вже після першої внутрішньовенної ін’єкції субстанції НЧЗ у дозі 12,0 мг/кг. В дозі 1,2 мг/кг концентрація заліза сироватки крові відновлювалася після трьох ін’єкцій НЧЗ. Значення цього

показника у дослідних щурів залишалося на рівні, притаманному для умовно-здорових тварин, після п'ятої ін'єкції НЧЗ.

Відсоток насичення трансферину в сироватці крові анемічних щурів відновлювався до контрольних значень умовно-здорових тварин вже після першої ін'єкції субстанції НЧЗ (рис. 3).

Внутрішньовенне введення як умовно-терапевтичної дози, так і 1/10 умовно-терапевтичної дози субстанції НЧЗ призводило до нормалізації відсотку насичення трансферину щурів із ЗДА, що може бути свідченням високої афінності наночастинок до трансферину.

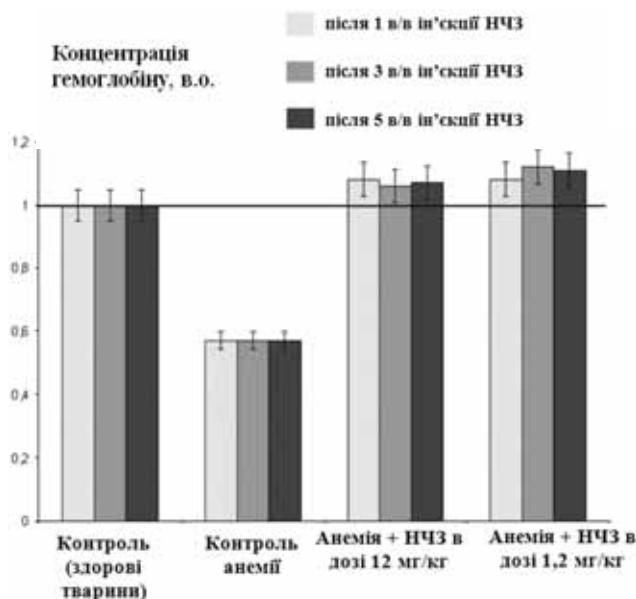


Рис. 1. Динаміка зміни концентрації гемоглобіну у крові щурів із залізодефіцитною анемією після внутрішньовенного (в/в) введення субстанції наночастинок заліза

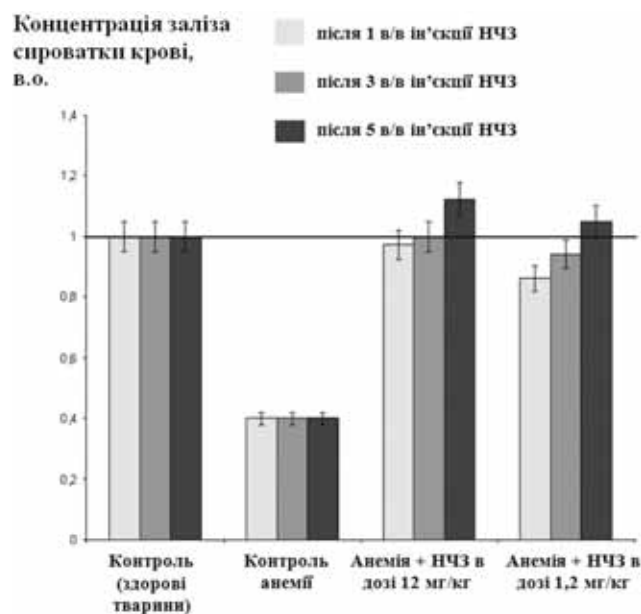


Рис. 2. Динаміка зміни концентрації заліза в сироватці крові щурів із залізодефіцитною анемією після внутрішньовенного (в/в) введення субстанції наночастинок заліза

За даними літератури наночастинок оксидів заліза при внутрішньовенному введенні переважно накопичуються в органах, багатих на клітини мононуклеарної фагоцитарної системи, особливо у печінці і селезінці, а також у нирках [12, 20, 31]. Вважається, що ключова роль в утилізації наночастинок належить макрофагам, зокрема клітинам Купфера, що призводить до вивільнення заліза із подальшим залученням цього біометалу у метаболічних процесах і кровотворенні [11, 19, 31]. Так, Е. Окоп та співавтори експериментально показали, що внутрішньовенне введення наночастинок оксиду заліза в дозі 3 мг Fe/кг підвищувало вміст феритину у печінці і рівень сироваткового заліза у піддослідних тварин [11]. Крім того, залізо, яке вивільняється із наночастинок оксидів заліза, з перших днів після введення включається у гемоглобін еритроцитів. Так, R. Weissleder та співавторами встановлено, що протягом 7 днів після одноразового внутрішньовенного введення щурам із модельною аліментарною ЗДА препарату наночастинок оксиду заліза в дозі 30 мг Fe/кг спостерігається нормалізація концентрацій гемоглобіну і сироваткового заліза крові, а також відсотку насичення трансферину [31]. Виражені протианемічні властивості наночастинок оксидів заліза встановлені й іншими авторськими колективами [6, 27].

Вищенаведені властивості наночастинок оксидів заліза слугували підґрунтям вивчення та клінічного застосування ферумокситолу – першого ін'єкційного лікарського засобу, який містить суперпарамагнітні наночастинок оксиду заліза та затверджений Food and Drug Administration у 2009 році для лікування ЗДА у дорослих пацієнтів із хронічною хворобою нирок [25]. Ферумокситол володіє порівняно стійкою структурою і містить мінімальну кількість лабільного заліза [9], однак, за даними клінічних досліджень в разовій дозі 510 мг може викликати пониження артеріального тиску, а в деяких випадках виражену

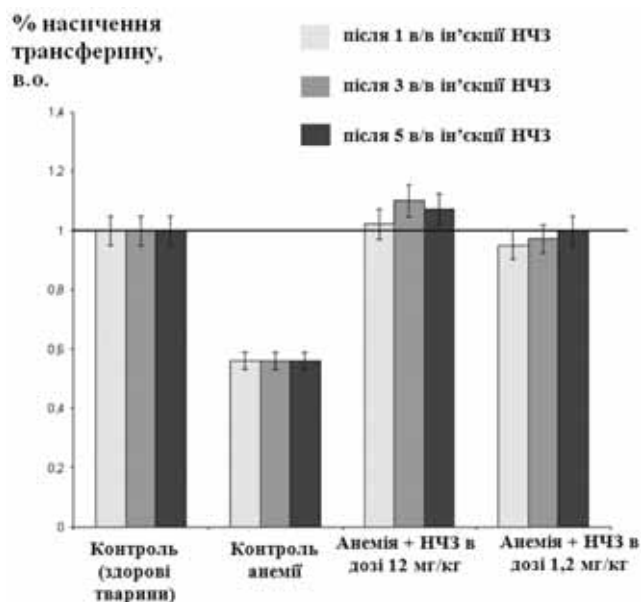


Рис. 3. Динаміка зміни відсотку насичення трансферину в сироватці крові щурів із залізодефіцитною анемією після внутрішньовенного (в/в) введення субстанції наночастинок заліза

гіпотензію [17], тому питання безпечності цього нанопрепарату остаточно не вирішене [26].

Дослідження зі встановлення протианемічної активності наночастинок нуль-валентного заліза при внутрішньовенному введенні проведено вперше. Однак, отримані результати з ефективності НЧЗ при модельній ЗДА за спрямованістю ефекту в цілому відповідають даним світової літератури стосовно впливу наночастинок оксидів заліза на основні показники системи крові і обміну заліза в організмі.

Висновок. Таким чином, результати експерименту свідчать про високу протианемічну активність субстанції наночастинок нуль-валентного заліза при експериментальному лікуванні модельної залізодефіцитної анемії в умовах внутрішньовенного введення. Особливої уваги заслуговує той факт, що наночастинок заліза виявляли протианемічну активність як в умовно-терапевтичній дозі, так і в 1/10 від умовно-терапевтичної дози.

Перспективи подальших досліджень

Доцільне проведення подальших досліджень із пояснення молекулярних механізмів біологічної активності наночастинок заліза, що є важливою умовою для ефективного медичного застосування препаратів на їх основі.

Рецензент: д.мед.н., професор Горчакова Н.О.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2002. – 527 с.
2. Дорошенко А. М. Дослідження гострої токсичності наночастинок заліза при внутрішньошлунковому та внутрішньовенному шляхах введення / А. М. Дорошенко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – Т. 79, № 1 – С. 26–33.
3. Лакін Г. Ф. Биометрия: учебное пособие для биологических специальностей ВУЗов. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
4. Методичні рекомендації "Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів", затверджені Науково-експертною радою Державного експертного центру МОЗ України (протокол №8 від 26.09.2013). – Київ, 2013. – 108 с.
5. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація / І. С. Чекман, З. Р. Ульберг, В. О. Маланчук [та ін.] // Монографія. – К.: Поліграф плюс, 2012. – 328 с.
6. Трошин А. Н. Получение ферромагнитного препарата и его профилактическая эффективность при железодефицитной анемии у животных / А. Н. Трошин, А. В. Нечаева // Научный журнал КубГАУ. – 2007. – Т. 28, № 4. – С. 33–42.
7. Чекман І. С. Нанофармакологія / І. С. Чекман // Монографія. – К.: За друга, 2011. – 424 с.
8. Чекман І.С. Клініко-фармакологічні властивості наночастинок заліза / І. С. Чекман, А. М. Дорошенко // Укр. мед. часопис. – 2010. – Т. 77, № 3. – С. 44–50.
9. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer), a new intravenous iron preparation and its clinical implications / M. R. Jahn, H. B. Andreasen, S. Fötterer [et al.] // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2011. – Vol. 78, N 3. – P. 480–491.
10. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000 (Monofer) compared with oral iron for treatment of anemia in IBD (PROCEED) / W. Reinisch, M. Staun, R. K. Tandon [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108, N 12. – P. 1877–1888.
11. Biodegradation of magnetite dextran nanoparticles in the rat. A histologic and biophysical study / E. Okon, D. Pouliquen, P. Okon [et al.] // Lab. Invest. – 1994. – Vol. 71, N 6. – P. 895–903.
12. Biodistribution of newly synthesized PHEA-based polymer-coated SPION in Sprague Dawley rats as magnetic resonance contrast

agent / J. Park, W. Cho, H. J. Park [et al.] // Int. J. Nanomedicine. – 2013. – Vol. 8. – P. 4077–4089.

13. Borel M. J. 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. – Vol. 121, N 5. – P. 729–736.

14. Bregman D. B. Experience with intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia / D. B. Bregman, L. T. Goodnough // Ther. Adv. Hematol. – 2014. – Vol. 5, N 2. – P. 48–60.

15. Comparison of the renal, cardiovascular and hepatic toxicity data of original intravenous iron compounds / J. E. Toblli, G. Cao, L. Olivieri [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 25, N 11. – P. 3631–3640.

16. 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. – Vol. 42, N 2. – P. 149–156.

17. FDA report: Ferumoxytol for intravenous iron therapy in adult patients with chronic kidney disease / M. Lu, M. H. Cohen, D. Rieves [et al.] // Am. J. Hematol. – 2010. – Vol. 85, N 5. – P. 315–319.

18. Goodnough L. T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis / L. T. Goodnough, E. Nemeth, T. Ganz / Blood. – 2010. – Vol. 116, N 23. – P. 4754–4761.

19. Hepatic cellular distribution and degradation of iron oxide nanoparticles following single intravenous injection in rats: implications for magnetic resonance imaging / K. Briley-Saebo, A. Bjurnerud, D. Grant [et al.] // Cell Tissue Res. – 2004. – Vol. 316, N 3. – P. 315–323.

20. In vivo clearance and toxicity of monodisperse iron oxide nanocrystals / L. Gu, R. H. Fang, M. J. Sailor [et al.] // ACS Nano. – 2012. – Vol. 6, N 6. – P. 4947–4954.

21. Iron deficiency anemia: assessment, prevention, and control. UNICEF/UNU/WHO, Geneva, Switzerland, 2001.

22. Is there a difference between the allergic potencies of the iron sucrose and low molecular weight iron dextran? / T. Sav, B. Tokgoz, M.H. Sipahioglu [et al.] // Ren. Fail. – 2007. – Vol. 29, N 4. – P. 423–426.

23. Killip S. Iron deficiency anemia / S. Killip, J. M. Bennett, M. D. Chambers // Am. Fam. Physician. – 2007. – Vol. 75, N 5. – P. 671–678.

24. Macdougall I. C. Use of intravenous iron supplementation in chronic kidney disease: an update / I. C. Macdougall, P. Geisser // Iran. J. Kidney Dis. – 2013. – Vol. 7, N 1. – P. 9–22.

25. McCormack P. L. Ferumoxytol: in iron deficiency anaemia in adults with chronic kidney disease / P. L. McCormack // Drugs. – 2012. – Vol. 72, N 15. – P. 2013–2022.

26. Pai A. B. Ferumoxytol: a silver lining in the treatment of anemia of chronic kidney disease or another dark cloud? / A. B. Pai, A. O. Garba // J. Blood Med. – 2012. – Vol. 3. – P. 77–85.

27. 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.

28. 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. – Vol. 123, N 11. – P. 1939–1951.

29. Saadeh C. E. Acute hypersensitivity reaction to ferric gluconate in a premedicated patient / C. E. Saadeh, G. Srkalovic // Ann. Pharmacother. – 2005. – Vol. 39, N 12. – P. 2124–2127.

30. Safety profiles of total dose infusion of low-molecular-weight iron dextran and high-dose iron sucrose in renal patients / H. Atalay, Y. Solak, K. Acar [et al.] // Hemodial. Int. – 2011. – Vol. 15, N 3. – P. 374–378.

31. Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity / R. Weissleder, D. D. Stark, B. L. Engelstad [et al.] // AJR. – 1989. – Vol. 152, N 1. – P. 167–173.

32. Zimmermann M. B. Nutritional iron deficiency / M.B. Zimmermann, R. F. Hurrell // Lancet. – 2007. – Vol. 370, N 9586. – P. 511–520.

**ПРОТИВОАНЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
СУБСТАНЦИИ НАНОЧАСТИЦ ЖЕЛЕЗА**

Дорошенко А.М.¹, Резниченко Л.С.², Дыбкова С.Н.²,
Грузина Т.Г.², Ульберг З.Р.², Чекман И.С.¹

¹ *Национальный медицинский университет
имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина*

² *Институт биocolлоидной химии
имени Ф. Д. Овчаренко НАН Украины,
г. Киев, Украина*

Резюме. По данным ВОЗ железодефицитная анемия (ЖДА) является одним из наиболее распространенных патологических состояний, а также социальной проблемой. Поиск и разработка новых лекарственных средств с противоанемическими свойствами для эффективного лечения больных с ЖДА является актуальным, потому что доступные коммерческие противоанемические препараты имеют недостатки и могут вызывать побочные эффекты. Целью исследования было установить противоанемическую активность наночастиц нуль-валентного железа (НЧЖ) при внутривенном введении. НЧЖ со средним размером 40 нм синтезированы в соответствии с разработанным оригинальным протоколом химической конденсации в водной среде. Противоанемическую активность НЧЖ изучали на модели ЖДА с использованием самок крыс линии *Wistar*. ЖДА была смоделирована с помощью железодефицитной диеты. Экспериментальный курс лечения включал 5 внутривенных инъекций раствора НЧЖ в терапевтической (12,0 мг/кг/день, 1 инъекция в день каждые 3 дня) и 1/10 от терапевтической (1,2 мг/кг/день по той же схеме). Было показано достоверное увеличение основных параметров крови до нормальных уровней здоровых животных по сравнению с анемичным контролем в обеих дозах НЧЖ. Таким образом, синтезированные НЧЖ имеют повышенную противоанемическую активность и, следовательно, значительный потенциал в разработке противоанемического лекарственного средства нового поколения.

Ключевые слова: нанофармакология, наночастицы железа, противоанемическая активность, анемия, железодефицит, внутривенные препараты железа.

**ANTI-ANEMIC EFFECTIVENESS OF IRON
NANOPARTICLES' SUBSTANCE**

A.M. Doroshenko¹, L.S. Rieznichenko²,
S.M. Dybkova², T.G. Gruzina²,
Z.R. Ulberg², I.S. Chekman¹

¹ *Bogomolets National Medical University,
Kyiv, Ukraine*

² *F. D. Ovcharenko Institute of Biocolloidal Chemistry
of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

Summary. According to the WHO data iron deficiency anemia (IDA) is one of the most wide-spread pathological states as well as social problem. Searching and development of new pharmacological substances with antianemic properties for effective treatment of patients with IDA are very urgent, because available commercial antianemic preparations demonstrate some disadvantages and side effects. The goal of the study was to establish zero-valent iron nanoparticles' (FeNPs) substance antianemic activity in case of intravenous injection. 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 using females of *Wistar* rats. IDA was modelled using iron deficiency diet. Experimental treatment course has been carried out by 5 intravenous injections of FeNPs' solution in therapeutic (12.0 mg/kg per injection in terms of 1 injection within 3 days) and 1/10 of therapeutic (1.2 mg/kg per injection in terms of 1 injection within 3 days). It has been shown reliable increase of main blood parameters up to normal levels of healthy animals compared to anemic control in both doses of FeNPs' substance. Thus, synthesized FeNPs are possessed by enhanced antianemic activity and significant potential for a new class of antianemic preparations' development.

Keywords: nanopharmacology, iron nanoparticles, antianemic activity, anemia, iron deficiency, intravenous iron preparations.