

33. Pilskog, H. E., Solhøy, T., Gwiazdowicz, D. J., Grytnes, J.-A., Coulson, S. J. (2014). Invertebrate communities inhabiting nests of migrating passerine, wild fowl and sea birds breeding in the High Arctic, Svalbard. *Polar Biology*, 37 (7), 981–998. doi: 10.1007/s00300-014-1495-9

34. Vysotskaya, S. O. (1974). Biotsenotichesky otnosheniya between ektoparazitami European bank vole (*Clethrionomus glareolus* Schreb.) And its inhabitants nests Transcarpathian region of Ukraine. *Parazitol. sb.t.* 26., 114–143.

35. Balogh, J. (1972). The Oribatid genera of the Wold. *Academiai Kiado, Budapest*, 188.

36. Kurcheva, G. F. (1968). The oribatid mites Transcarpathia. Second All-Union Symposium on the soil-forming oribatid mites, Proc. rep. Vilnius., 17–19.

Дата надходження рукопису 20.05.2015

Высоцкая Софья Онуфриевна. Зоологический институт Российской Академии наук (ЗИН РАН), Университетская наб., 1, г. Санкт-Петербург, Россия, 199034

Шахаб Светлана Викторовна, кандидат биологических наук, Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, пр. Ленинский, 33, г. Москва, Россия, 119071

E-mail: Sshakhab@yandex.ru

Гуштан Габриэл Гаврилович, аспирант, Отдел биосистематики и эволюции, Государственный природоведческий музей НАН Украины, ул. Театральна, 18, г. Львов, Украина, 79000.

E-mail: habrielhushtan@gmail.com

Капрусь Игорь Ярославович, доктор биологических наук, отдел биосистематики и эволюции, Государственный природоведческий музей НАН Украины, ул. Театральна, 18, г. Львов, Украина, 79000

E-mail: i-kaprus@mail.ru

Рошко Владимир Гаврилович, кандидат биологических наук, кафедра энтомологии и сохранения биоразнообразия, Ужгородский национальный университет, ул. Университетская, 14., Г. Ужгород, Украина, 88000

E-mail: roshko57@mail.ru

УДК 616.155.194.8-056.5: 616-06: 618.11-008.64: 618.17

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.45059

ВПЛИВ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ СУБСТАНЦІЙ НАНОЧАСТИНОК НУЛЬ-ВАЛЕНТНОГО ЗАЛІЗА НА СКОРОТЛИВІСТЬ МІОМЕТРИЮ МИШЕЙ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ

© А. П. Литвиненко, Л. С. Рєзніченко, А. М. Дорошенко, Т. В. Блашків

Досліджені особливості змін маркерних показників крові (концентрація гемоглобіну, рівень гематокри-ту, кількість еритроцитів) та параметри скоротливості оваріального та цервікального відділів матки мишей лінії BALB/c з експериментальною залізодефіцитною анемією в умовах перорального введення субстанції наночастинок нуль-валентного заліза. Встановлено, що 10-кратне введення цих наночастинок дослідним тваринам сприяє нормалізації вивчених показників

Ключові слова: залізодефіцитна анемія, міометрій, скоротливість, наночастинки нуль-валентного заліза, пероральне введення, вплив

The peculiarities of changes in blood markers (hemoglobin concentration, hematocrit, number of red blood cells) and the contractility parameters of ovarian and cervical parts of uterus in BALB/c mice with iron deficiency anemia under conditions of zero-valent iron nanoparticles' oral administration have been studied. It has been revealed that 10-fold oral administration of the nanoparticles to the animals with iron deficiency anemia induces normalization of the analyzed parameters

Keywords: iron deficiency anemia, myometrium, contractility, zero-valent iron nanoparticles, oral administration, influence

1. Вступ

Незважаючи на сучасні досягнення медицини і фармакології у галузі ефективного лікування патологій різного генезу, залізодефіцитний стан (ЗС) та залізодефіцитна анемія (ЗА) все ще залишаються однією з невіршених проблем [1, 2]. Так, Всесвітня організація охорони здоров'я відносить залізодефіцитний стан та залізодефіцитну анемію до десяти основних факторів ризику, що підвищують захворюваність та смертність населення [3].

Актуальність ефективної боротьби з даним захворюванням визначає необхідність пошуку нових субстанцій з протианемічними властивостями, незважаючи на широкий спектр вже існуючих протианемічних препаратів, представлених на сучасному фармацевтичному ринку. Значними перспективами на цьому шляху, враховуючи їх високу, зокрема біологічну, активність [4], характеризуються наночастинки заліза – як у формі оксидів, так і в нуль-валентному стані.

2. Постановка проблеми

Метою даної роботи було дослідження особливостей змін маркерних показників крові та параметрів скоротливості міометрію мишей лінії BALB/c з експериментальною залізодефіцитною анемією в умовах перорального введення субстанції наночастинок нуль-валентного заліза.

3. Літературний огляд

Відомо, що навіть помірний дефіцит заліза (залізодефіцитний стан), при якому залізодефіцитна анемія ще не діагностується, призводить до комплексу трофічних і функціональних порушень всіх органів і систем. Наслідками цього можуть бути затримка та порушення фізичного, нервово-психічного, психомоторного, статевого розвитку, патологічні зміни імунного статусу, дискоординація та погіршення у функціонуванні ендокринної, серцево-судинної, нервової систем і шлунково-кишкового тракту [3, 5].

При цьому, однією з найбільш уразливих груп щодо розвитку залізодефіцитних станів є жінки репродуктивного віку та вагітні жінки, оскільки розвиток залізодефіцитної анемії у них обумовлений не тільки дефіцитом потрапляння заліза в організм, але і втратами крові різної етіології внаслідок перебігу різноманітних гінекологічних захворювань [3, 5, 6].

Переважає частина сучасних комерційних протианемічних лікарських засобів за формою заліза, що міститься в них, може бути поділена на дві групи: препарати солей заліза та препарати залізовмісних комплексів. Однак, недостатня ефективність і безпека препаратів для лікування залізодефіцитної анемії, що пов'язана з пониженою біодоступністю заліза та високою частотою проявів побічних ефектів, серед яких нудота, анорексія, металевий присмак у роті, запори, диспепсичні розлади, значна тривалість курсу прийому препаратів (до 2–3 місяців) для досягнення терапевтичного ефекту [3, 7] обумовлюють пошук потенційних субстанцій для створення лікарських засобів із застосуванням нанотехнологічних розробок. Так, на сьогоднішній день встановлена здатність наночастинок оксидів заліза, зокрема, магнетиту (Fe_3O_4), стимулювати обмін заліза в організмі та посилювати еритропоєз. Ці властивості склали підґрунтя створення та клінічного застосування препарату «Ферумокситол» (Ferumoxitol, AMAG Pharmaceuticals Inc., США) – ін'єкційного лікарського засобу, діючою речовиною якого є наночастинок оксиду заліза з модифікованою поверхнею (розмір частинок 17–31 нм), що призначається для лікування залізодефіцитної анемії в дорослих пацієнтів із хронічною хворобою нирок [8]. Але не дивлячись на ефективність ферумокситолу, продемонстровану в клінічних випробуваннях, питання безпеки цього нанопрепарату остаточно не вирішене [9]. Значним протианемічним потенціалом характеризуються наночастинок нуль-валентного заліза.

Оскільки жінки репродуктивного віку та вагітні жінки, як було вище зазначено, є однією з основних груп пацієнтів, страждаючих на залізодефіцитний стан та залізодефіцитну анемію, при вивченні нових та вже створених субстанцій – активних ком-

понентів протианемічних лікарських засобів – актуальності набуває оцінка їх властивостей не лише за маркерними показниками крові, але і за особливостями їх впливу на функціональний стан органів жіночої репродуктивної системи.

Згідно даних Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, хронічний дефіцит потрапляння заліза в організм є найбільш розповсюдженою причиною розвитку залізодефіцитної анемії за відсутності інших супутніх патологій [3, 7]. Тому, для моделювання залізодефіцитної анемії експериментальних тварин у представлених дослідженнях була використана залізодефіцитна дієта. Як маркерні показники протианемічної активності субстанції наночастинок нуль-валентного заліза за умов її перорального введення у крові дослідних тварин аналізували концентрацію гемоглобіну, рівень гематокриту і кількість еритроцитів. Зміни функціонального стану органів жіночої репродуктивної системи оцінювали за параметрами скоротливості міометрію оваріального і цервікального відділів матки (амплітудою, IC, CVmax, RVmax, T, ЧС).

4. Матеріали та методи дослідження

Експериментальна субстанція сферичних наночастинок нуль-валентного заліза (НЧЗ), використана для проведення досліджень, була синтезована в Інституті біоколоїдної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України за оригінальним протоколом методом хімічної конденсації у водному середовищі шляхом відновлення хлориду заліза (III) борогідридом натрію. Серед різноманітних методів, що використовуються для синтезу наночастинок металів медичного призначення, метод хімічної конденсації у водному середовищі є одним з найбільш прийнятних. Основними його перевагами є можливість отримувати стерильні, біосумісні, монодисперсні та стабільні у часі субстанції.

Використані в роботі НЧЗ мають сферичну форму, середній розмір 40 нм та характеризуються 100 % вмістом заліза (Fe). Відсутність у структурі частинки кисню є свідченням того, що такі наночастинок є частинками нуль-валентного заліза.

Субстанція НЧЗ охарактеризована як біобезпечна і біосумісна за показниками цитотоксичності, генотоксичності, мутагенності, фізіологічного маркера «стан мікрофлори шлунково-кишкового тракту людини» та біохімічних параметрів (АТФ-азна і лактатдегідрогеназна активність) відповідно до критеріїв та протоколів Методичних рекомендацій «Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів», затверджених Науково-експертною радою Державного експертного центру МОЗ України (протокол №8 від 26.09.2013 р.) [10] та належить до V класу токсичності (практично нетоксичних речовин) – LD₅₀ при внутрішньошлунковому введенні самкам мишей лінії BALB/c перевищує 5000 мг/кг [11].

Досліди проводили з використанням самок мишей лінії BALB/c. Експериментальну залізодефіцитну анемію (ЗА) у дослідних тварин з початковою масою 15–16 г моделювали шляхом їх утримування на залізодефіцитній дієті протягом 2 місяців. Корм та дистильовану воду тварини отримували *ad libitum*.

Контрольних умовно-здорових тварин утримували на дієті з нормальним вмістом заліза [2, 12, 13]. Середня маса тварин та її стандартна помилка на початку курсу введення НЧЗ становила 23,2±0,4 г.

Дослідження проводили із дотриманням основних положень 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. та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 № 3447-IV.

Дослідних тварин розподіляли на три групи:

- 1 – контрольні умовно-здорові тварини (n=5);
- 2 – тварини з експериментальною ЗА без введення НЧЗ (контроль анемії, n=5);
- 3 – тварини з експериментальною ЗА, яким протягом 10 діб *per os* вводили розчин субстанції НЧЗ в умовно-терапевтичній дозі (16,8 мг/кг/добу) (n=12).

Тваринам з контрольних груп (групи 1 і 2) протягом 10 діб вводили *per os* еквівалентні об'єми розчинника субстанції – воду для ін'єкцій.

Розрахунок умовно-терапевтичної дози НЧЗ для дослідних тварин здійснювали шляхом перерахунку рекомендованої середньої добової терапевтичної дози заліза для людини (2,85 мг/кг) з урахуванням коефіцієнту видової стійкості (5,89).

Добова умовно-терапевтична доза субстанції НЧЗ для мишей становила 16,8 мг/кг.

Експериментальну субстанцію НЧЗ дослідним тваринам вводили перорально за допомогою зонду щоденно протягом 10 діб.

Як маркерні показники впливу субстанції НЧЗ за умов її перорального введення у крові дослідних тварин визначали концентрацію гемоглобіну, рівень гематокриту і кількість еритроцитів.

Концентрацію гемоглобіну (г/л) у крові дослідних тварин визначали геміхромним методом з використанням набору стандартного діагностикуму для клініко-діагностичних та біохімічних лабораторій виробництва ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Дніпропетровськ, Україна) згідно протоколів виробника. Вимірювання оптичної щільності проб здійснювали за допомогою фотоелектроколориметра КФК-3 (Росія).

Підрахунок еритроцитів та визначення гематокриту в крові дослідних тварин проводили за стандартними методиками згідно [14].

Дослідження скоротливості міометрію проводили із застосуванням методу фазно-графічного аналізу. Для реєстрації сили ізометричних скорочень ізольовані смужки цервікального (ЦВ) і оваріального (ОВ) відділів матки переносили в камеру, фіксували і з'єднували із консолєю механоелектричного перетворювача сили в електричний сигнал. Камеру перфузували розчином Кребса. Силу ізометричних скорочень реєстрували за допомогою швидкодіючого самописця Н3021-3. Рівномірність перфузії препарату омиваючими розчинами забезпечувалась перистальтичним насосом НП-1М. Під час експерименту здійснювали термостатування розчинів і експериментальної плексигласової камери в цілому. Препарати, не здатні скорочуватись спонтанно протягом 20–25 хв впрацювання, виключали із експерименту (<5 %). Базову активність реєстрували протягом 20 хв.

Для кількісної характеристики спонтанних фазних скорочень використовували наступні параметри скоротливої активності: амплітуда скорочення (А, мН), частота скорочення (ЧС, кількість скорочень за секунду), тривалість активного стану (Т, с), швидкість скорочення (CVmax, мН/с) і швидкість розслаблення (RVmax, мН/с). Індекс скоротливості (IC, мН) – добуток амплітуди скорочення на відношення швидкості скорочення до швидкості розслаблення розраховували за формулою: IC=Fmax*CVmax/RVmax.

Перевірку отриманих даних на нормальність розподілу проводили за тестом Колмогорова-Смирнова. За нормального розподілу статистичну обробку результатів при порівнянні двох груп даних проводили з використанням критерію t Ст'юдента за допомогою програми GraphPad Prism version 5.00 for Windows (GraphPad Software, San Diego California USA). Зміни показників вважали статистично вірогідними з рівнем значимості понад 95 % (p<0,05).

5. Апробація результатів дослідження

Дані про зміни величин маркерних показників крові (концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів та рівня гематокриту) у самок мишей з експериментальною ЗА (група 2) та після 10-кратного перорального введення субстанції НЧЗ (група 3), порівняно із показниками контрольних умовно-здорових тварин, які утримувались на дієті з нормальним вмістом заліза (група 1) наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Вплив перорального введення субстанції наночастинок нуль-валентного заліза на кількість еритроцитів, концентрацію гемоглобіну і рівень гематокриту у самок мишей з експериментальною залізодефіцитною анемією

Групи тварин	Кількість еритроцитів, ×10 ⁶ /мл	Концентрація гемоглобіну, г/л	Рівень гематокриту, %
Група 1	9,9±0,06	151,2±1,9	42,84±0,49
Група 2	8,6±0,45*	138,7±4,3*	39,53±0,97*
Група 3	10,14±0,09 [#]	157,0±3,2 [#]	44,73±0,69 [#]

Примітки: Групи тварин: 1 – контрольні умовно-здорові тварини (n=5); 2 – тварини з експериментальною залізодефіцитною анемією (n=5); 3 – тварини із ЗА, яким 10-кратно вводили *per os* розчин субстанції НЧЗ в умовно-терапевтичній дозі (16,8 мг/кг) (n=12).

* – p<0,05 – вірогідність відмінностей величин середніх груп даних відносно таких величин у контрольних тварин (група 1);
[#] – p<0,05 – вірогідність відмінностей величин середніх груп даних відносно таких величин у тварин з ЗА (група 2).

Отримані дані засвідчили, що у тварин, які протягом двох місяців утримувалися на залізодефіцитній дієті, спостерігається розвиток залізодефіцитного стану із початковими проявами анемії. Цей стан супроводжується зниженням концентрації гемоглобіну в крові в середньому на 10 %, вмісту еритроцитів на 13 % та гематокриту на 8 %, порівняно із значенням цього показника для умовно-здорових тварин (табл. 1).

На цьому фоні 10-кратне пероральне введення субстанції НЧЗ тваринам із експериментальною ЗА призводить до нормалізації усіх досліджуваних маркерних показників до рівня відповідних значень у контрольних умовно-здорових тварин. Це дає підстави стверджувати, що введена субстанція НЧЗ володіє протианемічними властивостями.

Аналіз функціонального стану органів жіночої репродуктивної системи дослідних тварин з модельною залізодефіцитною анемією виявив виражені патологічні зміни за усіма дослідженими параметрами скоротливості міометрію, окрім показника величини ЧС, як в цервікальному, так і в оваріальному відділах матки.

Так, за умов експериментальної ЗА у цервікальному відділі матки спостерігається зменшення таких величин: амплітуди до $0,48 \pm 0,07$ мН ($p < 0,01$) при $1,50 \pm 0,28$ мН в контролі; ІС до $0,81 \pm 0,08$ мН ($p < 0,01$) при $2,48 \pm 0,28$ мН в контролі; CV_{max} до $0,11 \pm 0,02$ мН/с ($p < 0,01$) при $0,38 \pm 0,09$ мН/с в контролі; RV_{max} до $0,07 \pm 0,02$ мН/с ($p < 0,01$) при $0,24 \pm 0,02$ мН/с в контролі; Т до $4,75 \pm 0,52$ с ($p < 0,05$) при $7,63 \pm 1,71$ с в контролі; величина ЧС не змінюється. В оваріальному відділі матки виявлено зменшення таких величин: амплітуди до $0,41 \pm 0,10$ мН ($p < 0,05$) при $0,91 \pm 0,21$ мН в контролі; ІС до $0,65 \pm 0,09$ мН ($p < 0,05$) при $1,46 \pm 0,38$ мН в контролі; CV_{max} до $0,11 \pm 0,03$ мН/с ($p < 0,01$) при $0,35 \pm 0,14$ мН/с в контролі; RV_{max} до $0,07 \pm 0,02$ мН/с ($p < 0,01$) при $0,38 \pm 0,13$ мН/с в контролі; Т до $4,25 \pm 0,43$ с ($p < 0,01$) при $11,68 \pm 1,25$ с в контролі; величина ЧС не змінюється (рис. 1).

Після 10-кратного перорального введення субстанції НЧЗ дослідним тваринам, окрім нормалізації маркерних показників крові, спостерігалось зростання у ЦВ матки ІС до $1,27 \pm 0,32$ мН ($p < 0,05$) при $0,81 \pm 0,08$ мН у тварин з залізодефіцитною анемією (рис. 1). Параметри амплітуди, CV_{max} , RV_{max} , Т, ЧС статистично не змінювались в порівнянні з другою групою тварин.

У ОВ матки за умов 10-кратного перорального введення субстанції наночастинок нуль-валентного заліза амплітуда скорочень зростала до $0,65 \pm 0,11$ ($p < 0,05$) при $0,41 \pm 0,10$ мН, ІС до $1,26 \pm 0,39$ мН ($p < 0,05$) при $0,65 \pm 0,09$ мН, Т до $6,25 \pm 0,82$ мН ($p < 0,05$) при $4,25 \pm 0,43$ мН у тварин з залізодефіцитною анемією. Параметри CV_{max} , RV_{max} , ЧС статистично не змінювались у порівнянні з середніми даними відповідних величин у тварин групи 2 (рис. 1).

Таким чином, нами вперше було показано, що 10-кратне пероральне введення дослідженої експериментальної субстанції наночастинок нуль-валентного заліза покращує параметри скоротливості матки у мишей з експериментальною залізодефіцитною анемією.

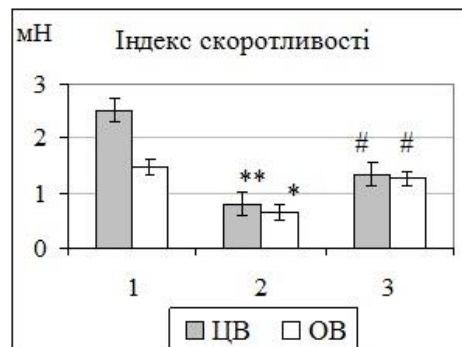
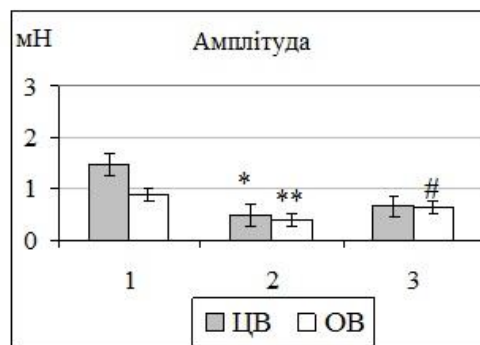


Рис. 1. Зміни параметрів скоротливої активності цервікального (ЦВ) і оваріального (ОВ) відділів матки самок мишей з експериментальною залізодефіцитною анемією після перорального введення субстанції наночастинок нуль-валентного заліза: а – величина амплітуди; б – індекс скоротливості

На рис. 1 групи тварин: 1 – контрольні умовно-здорові тварини (n=5); 2 – тварини з експериментальною залізодефіцитною анемією (n=5); 3 – тварини із ЗА, яким 10-кратно вводили рег ос розчин субстанції НЧЗ в умовно-терапевтичній дозі (16,8 мг/кг) (n=12). * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – вірогідність відмінностей величин середніх груп даних відносно таких величин у контрольних тварин (група 1); # – $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей величин середніх груп даних відносно таких величин у тварин з експериментальною залізодефіцитною анемією (група 2)

6. Висновки

10-кратне пероральне введення самкам мишей із експериментальною залізодефіцитною анемією субстанції наночастинок нуль-валентного заліза в умовно-терапевтичній дозі, розрахованій шляхом перерахунку рекомендованої середньої добової терапевтичної дози заліза для людини (2,85 мг/кг) з урахуванням коефіцієнту видової стійкості:

- сприяє нормалізації маркерних показників крові у дослідних тварин (концентрації гемоглобіну, рівня гематокриту, кількості еритроцитів) до рівня контрольних умовно-здорових тварин, що є свідченням прояву протианемічної активності субстанції,

- призводить до покращення показників скоротливості міометрію, найбільш вираженого для оваріального відділу матки.

Література

1. Balarajan, Y. Anaemia in low-income and middle-income countries [Text] / Y. Balarajan, U. Ramakrishnan, E. Ozaltin, A. H. Shankar, S. Subramanian // *The Lancet*. – 2011. – Vol. 378, Issue 9809. – P. 2123–2135. doi: 10.1016/s0140-6736(10)62304-5

2. Borel, M. J. The impact of varying degrees of iron nutriture on several functional consequences of iron deficiency in rats [Text] / M. J. Borel, S. H. Smith, D. E. Brigham, J. L. Beard // *J. Nutr.* – 1991. – Vol. 121, Issue 5. – P. 729–736.

3. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia [Text] / B. de Benoist, E. McLean, I. Egli, M. Cogswell (Eds.). – 2008. – 48 p.

4. Crane, R. A. Nanoscale zero-valent iron: future prospects for an emerging water treatment technology [Text] / R. A. Crane, T. B. Scott // *Journal of Hazardous Materials*. – 2012. – Vol. 211–212. – P. 112–125. doi: 10.1016/j.jhazmat.2011.11.073

5. Maidannyk, V. G. Modern possibilities for diagnosis and treatment of iron deficiency in children [Text] / V. G. Maidannyk, L. P. Glebova // *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. – 2003. – Vol. 2. – P. 27–32.

6. Стуклов, Н. И. Анемии при заболеваниях женской репродуктивной системы [Текст] / Н. И. Стуклов // «ПОЛИКЛИНИКА». – 2014. – № 3. – С. 1–3.

7. Iron deficiency anemia: assessment, prevention, and control: UNICEF/UNU/WHO [Text]. – Geneva, Switzerland, 2001. – 114 p.

8. McCormack, P. L. Ferumoxytol: in iron deficiency anaemia in adults with chronic kidney disease [Text] / P. L. McCormack // *Drugs*. – 2012. – Vol. 72, Issue 15. – P. 2013–2022. doi: 10.2165/11209880-000000000-00000

9. Pai, A. B. Ferumoxytol: a silver lining in the treatment of anemia of chronic kidney disease or another dark cloud? [Text] / A. B. Pai, A. O. Garba // *Journal of Blood Medicine*. – 2012. – Vol. 3. – P. 77–85. doi: 10.2147/jbm.s29204

10. Трахтенберг, І. М. Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів [Текст]: метод, рекомендації / І. М. Трахтенберг, З. Р. Ульберг, І. С. Чекман та ін. – Київ, 2013. – 108 с.

11. Hodge, H. C. Tabulation of toxicity classes [Text] / H. C. Hodge, L. H. Sterner // *Am. industr. Hyg. Ass. Quart.* – 1943. – Vol. 10, Issue 4. – P. 93.

12. Kamei, A. Dietary iron-deficient anemia induces a variety of metabolic changes and even apoptosis in rat liver: a DNA microarray study [Text] / A. Kamei, Y. Watanabe, T. Ishijima, M. Uehara, S. Arai, H. Kato, Y. Nakai, K. Abe // *Physiol Genomics*. – 2010. – Vol. 42, Issue 2. – P. 149–156. doi: 10.1152/physiolgenomics.00150.2009

13. 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 [Text] / P. G. Reeves, F. H. Nielsen, Jr. G. C. Fahey // *J. Nutr.* – 1993. – Vol. 123, Issue 11. – P. 1939–1951.

14. Меньшиков, В. В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник [Текст] / В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая и др.; под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.

References

1. Balarajan, Y., Ramakrishnan, U., Özaltin, E., Shankar, A. H., Subramanian, S. (2011). Anaemia in low-income and middle-income countries. *The Lancet*, 378 (9809), 2123–2135. doi: 10.1016/s0140-6736(10)62304-5

2. Borel, M. J., Smith, S. H., Brigham, D. E., Beard, J. L. (1991). The impact of varying degrees of iron nutriture on several functional consequences of iron deficiency in rats. *J. Nutr.*, 121 (5), 729–736.

3. de Benoist, B., McLean, E., Egli, I., Cogswell, M. (2008). Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia, 48.

4. Crane, R. A., Scott, T. B. (2012). Nanoscale zero-valent iron: Future prospects for an emerging water treatment technology. *Journal of Hazardous Materials*, 211–212, 112–125. doi: 10.1016/j.jhazmat.2011.11.073

5. Maidannyk, V. G., Glebova, L. P. (2003). Modern possibilities for diagnosis and treatment of iron deficiency in children. *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 2, 27–32.

6. Stuklov, N. I. (2014). Anemia of diseases of the female reproductive system. *Polyclinic*, 3, 1–3.

7. Iron deficiency anemia: assessment, prevention, and control: UNICEF/UNU/WHO (2001). Geneva, Switzerland, 114.

8. McCormack, P. L. (2012). Ferumoxytol: in iron deficiency anaemia in adults with chronic kidney disease. *Drugs*, 72 (15), 2013–2022. doi: 10.2165/11209880-000000000-00000

9. Pai, A. B., Garba, A. O. (2012). Ferumoxytol: a silver lining in the treatment of anemia of chronic kidney disease or another dark cloud. *Journal of Blood Medicine*, 3, 77–85. doi: 10.2147/jbm.s29204

10. Trachtenberg, I. M. (2013). Safety assessment of medicinal nanopreparations. *Guidelines*. Kyiv, 108.

11. Hodge, H. C., Sterner, L. H. (1943). Tabulation of toxicity classes. *Am. industr. Hyg. Ass. Quart.*, 10 (4), 93.

12. Kamei, A., Watanabe, Y., Ishijima, T., Uehara, M., Arai, S., Kato, H., Nakai, Y., Abe, K. (2010). Dietary iron-deficient anemia induces a variety of metabolic changes and even apoptosis in rat liver: a DNA microarray study. *Physiological Genomics*, 42 (2), 149–156. doi: 10.1152/physiolgenomics.00150.2009

13. Reeves, P. G., Nielsen, F. H., Fahey, Jr. G. C. (1993). 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. *J. Nutr.*, 123 (11), 1939–1951.

14. Menshykov, V. et. al. (1987). Laboratory methods of investigations in clinic: Directory. Moscow: Medicine, 368.

*Рекомендовано до публікації д-р біол. наук Лавренчук Г. Й.
Дата надходження рукопису 20.05.2015*

Литвиненко Аліна Петрівна, аспірант, відділ імунофізіології, Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, м. Київ, Україна, 01601

E-mail: alinaluk17@mail.ru

Резніченко Людмила Сергіївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, відділ колоїдної технології природних систем, Інститут біоколоїдної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України, бул. Вернадського, 42, м. Київ, Україна, 03142

E-mail: Reznichenko_LS@mail.ru

Дорошенко Андрій Михайлович, аспірант, кафедра фармакології та клінічної фармакології, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, вул. Богомольця, 4, м. Київ, Україна, 01601,

E-mail: amdor@mail.ru

Блашків Тарас Вірославович, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, старший науковий співробітник, Відділ імунофізіології, Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, м. Київ, Україна, 01024

E-mail: alinaluk17@mail.ru