 https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-02-04

Диет-индуцированные модели метаболических нарушений. Сообщение 6: экспериментальная анемия

М.Н. Макарова, зам. директора по науке,
В.Г. Макаров, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор

Санкт-Петербургский институт фармации
188663, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский р-н,
г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 3, корп. 245

E-mail: makarova.mn@doclinika.ru

Ключевые слова: анемия, диет-индуцированные модели

Резюме

Широкое распространение анемии, преимущественно железодефицитной, среди населения земного шара определяет необходимость постоянного поиска средств профилактики и лечения этой патологии, что невозможно без адекватных экспериментальных моделей. Для моделирования анемии используют в основном крыс и мышей (Wistar, Sprague-Dawley, C57BL/6 и др.), реже – морских свинок, преимущественно – самок и детенышей. Для кормления животных используются полусинтетические рационы питания (AIN-93G, TD. 80396 и др.) со сниженным содержанием железа (5,2–7,8–8 мг/кг рациона), стандартный рацион питания контрольных животных содержит 35 мг/кг железа – для крыс и мышей, около 100 мг/кг – для морских свинок.

Приведены характеристика и состав полусинтетических рационов питания, используемых для моделирования железодефицитной анемии у лабораторных животных, которая проявляется задержкой роста, снижением массы тела, толерантности к физической нагрузке и познавательной активности, спленомегалией и кардиомегалией, ослаблением иммунитета. Представлены данные об основных морфологических (количество эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов и их индексы) и биохимических (концентрация гемоглобина крови и эритроцитов, сывороточное железо, ферритин, трансферрин, активность окислительно-восстановительных железосодержащих ферментов) показателях крови животных, что позволяет оценивать эффективность исследуемых лекарственных средств. Приведенные параметры изменения состояния крови и обмена веществ дают представление о направленности этих изменений при развитии экспериментальной анемии. Так, например, показано существенное снижение массы тела, падение уровня гемоглобина, тенденция к уменьшению среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, их среднего объема, а также содержания железа в сыворотке крови в печени, концентрации ферритина сыворотки, на фоне резкого повышения общей железосвязывающей способности сыворотки крови, снижения активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы.

Указанные нарушения, свидетельствуя о развитии у животных микроцитарной, гипохромной железодефицитной анемии, позволяют в последующем оценивать их динамику при апробации исследуемых лечебных средств.

Введение

Распространенность анемии среди населения нашей планеты, по данным ВОЗ, составляет около 2 млрд человек, причем даже в развитых странах ею страдают 18–20% населения. Наиболее часто анемия развивается у беременных и детей. Анемия как нередкое осложнение онкологических заболеваний, болезней почек, желудочно-кишечного тракта и др. вызывает гипоксию органов и тканей, усугубляет не только течение основной патологии, и сопутствующих заболеваний. Установлено, что анемия утяжеляет и обостряет течение ишемической болезни сердца, существенно увеличивая риск развития инфаркта миокарда [1].

Следует отметить, что среди всех типов анемий железодефицитная анемия составляет 80–95%, встречаясь почти у каждого 3-го человека. При этом по мнению А.Л. Верткина, пациентов (с анемией. – Прим. авт.) много, а лекарств мало [1]. Отсутствие средств, способных быстро и эффективно вылечить анемию, определяет необходимость поиска препаратов профилактики и лечения этой патологии, что невозможно без адекватных экспериментальных моделей.

Характеристика и типы анемии

Анемия – состояние, характеризующееся уменьшением содержания гемоглобина в крови. Согласно определению ВОЗ, на анемию указывает концентрация гемоглобина < 130 г/л у мужчин и 120 г/л у небеременных женщин, у пожилых людей – менее 120 г/л независимо от пола [1, 2].

Существует множество различных классификаций анемии в зависимости от взятых за основу показателей крови. Так, если за основу берется цветовой показатель, то различают гипо-, нормо- и гиперхромную анемию. Причем гипохромная анемия превалирует среди всех случаев заболевания. Однако в настоящее время в клинико-лабораторной практике принята классификация анемий, основанная на показателе среднего объема эритроцитов (MCV): микроцитарные (MCV< 80 фл – фемтолитр: 1 фемтолитр = 10–15 л), нормоцитарные (MCV — 80–100 фл) и макроцитарные анемии (MCV>100 фл) [1, 2]. Важную роль для проведения лечебно-профилактических мероприятий играет деление анемий по этиологическому признаку: железодефицитная (ЖДА), В12-дефицитная, фолиево-дефицитная, геморрагическая, анемия хронических заболеваний и др. [1, 2].

ЖДА, обусловленные истощением запасов железа в организме, составляют 80–95% всех анемий (в среднем ЖДАотмечается у 30% населения земного шара) [3, 4]. Причины ЖДА разнообразны: острые или хронические кровопотери (травма, носовые, желудочно-кишечные, маточные и другие кровотечения), неполноценное по усвояемому железу питание, нарушение непосредственно усвоения железа при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и т.д. В клинике ЖДА у человека выделяют анемический и сидеропенический синдромы, отдельные признаки которых могут выявляться у лабораторных животных.

Анемический синдром, характерный для любого вида анемии, проявляется у человека головокружением, головными болями, шумом в ушах, мельканием мушек перед глазами, слабостью, утомляемостью, снижением работоспособности, хронической усталостью, бледностью кожи и слизистых, сердцебиением, одышкой при физической нагрузке. Сидеропенический синдром, связанный непосредственно с дефицитом железа

в организме, характеризуется сухостью кожи, ломкостью и слоистостью ногтей, появлением койлонихий, извращением вкуса и обоняния, глосситом, дисфагией, ангулярным стоматитом, тахикардией и диастолической дисфункцией миокарда.

ЖДА у лабораторных животных (микроцитарная, гипохромная) проявляется задержкой роста, снижением массы тела, толерантности к физической нагрузке и познавательной активности, спленомегалией и кардиомегалией, ослаблением иммунитета (нарушение фагоцитоза и активности естественных киллеров, снижение выработки антител) [5, 6]. При этом наряду со снижением уровня гемоглобина в крови отмечается уменьшение размера эритроцитов и концентрации гемоглобина в них.

Рационы питания и виды животных, используемые для индукции анемии

Потребность в железе составляет (1 мг на 1 кг рациона): у крыс, мышей и песчанок – 35, морских свинок – 50, хомяков – 140, кроликов – 22,4, свиней 40–100, в том числе карликовых свиней – 80 [6, 7].

В экспериментальных исследованиях на грызунах, в частности на крысах, обычно используют полусинтетические рационы питания типа рациона AIN-93G (American Institute of Nutrition 93 Growth Purified Diet) или рациона TD.80396 (на основе AIN-76A) Харланской лаборатории США с низким содержанием железа (5,2–7,8–8 мг/кг рациона), обусловленным его наличием в составных компонентах корма (казеине, крахмале, растительных маслах, клетчатке и др.) [8–11] (табл. 1). Со стандартным рационом (35 мг/кг рациона) крысы получают обычно около 2 мг железа на 1 кг массы тела [4]. В свою очередь стандартный рацион морских свинок содержит железа около 100 мг/кг рациона, а железодефицитный рацион – 6,15 мг/кг [12].

Таблица 1

Состав рационов питания AIN-93G и TD.80396 (на основе AIN-76A) Харланской лаборатории США, используемых для индукции анемии у крыс и мышей

Пищевые вещества	**Содержание, г/кг**	
	Рацион AIN-93G	**Рацион TD.80396 Харланской лаборатории**
Казеин	200	200
Кукурузный крахмал	630	150
Сахароза	-	550
Соевое масло	70	-
Кукурузное масло	-	50
Клетчатка	50	-

Таблица 1

Состав рационов питания AIN-93G и TD.80396 (на основе AIN-76A) Харланской лаборатории США, используемых для индукции анемии у крыс и мышей (продолжение)

Пищевые вещества	**Содержание, г/кг**	
	Рацион AIN-93G	**Рацион TD.80396 Харланской лаборатории**
Минеральная смесь без железа*	35	35
Витаминная смесь**	10	10
L-цистеин	3	-
DL-метионин	-	3
Холина битартрат	2,5	2,5
Итого	1000	1000
Источник	[8, 9]	[11]

Примечание. * – безжелезистая минеральная смесь рациона AIN-93G содержит следующие компоненты (г/кг смеси): карбонат кальция (357); калий фосфорнокислый однозамещенный (157); трицитрат калия моногидрат (102); NaCl (74), K2SO4 (46), MgO (24); карбонат цинка (1.65); марганца карбонат (0,63); карбонат меди (0.3); раствора KIO3 (0,01); натрия селенит (0.01025); хромосульфат калия 12 гидрат (0,275); парамолибдата аммония гидрат 4 (0,00795); мета-силикат натрия 9 гидрат (1.45); хлорид лития (0,0174); борную кислоту (0,0815); фторид натрия (0,0635); карбонат никеля (0,0318); аммония ванадат (0,0066) и мелко измельченную сахарозу (235);
** – витаминная смесь рациона AIN-93G содержит следующие компоненты (г/кг корма): тиамина гидрохлорид (0,6); рибофлавин (0,6); пиридоксин HCl (0,7); никотиновую кислоту (3,0); D-кальция пантотенат (1,6); фолиевую кислоту (0,2); D-биотин (0,02); цианокобаламин (0,0025); ретинила пальмитат (400,000 МЕ); DL-α-токоферола ацетат (7,500 МЕ); холекальциферол (100000 МЕ); к-1 (0,075), мелкоизмельченную сахарозу (974,655).

Исследования обычно проводятся в 2 этапа. На 1-м этапе животных разделяют на 2 группы: 1-я группа (контроль анемии) – 6–10 животных на стандартном рационе питания; во 2-й группе животные находятся на рационе с низким содержанием железа, их число зависит от числа запланированных к исследованию лечебных средств или их концентраций. Обычно для развития анемии достаточно 3–4 нед: о наличии анемии судят, сравнивая показатели крови подопытных животных с контрольными. Затем животных с анемией разделяют на несколько групп по 6–10 животных в каждой, они продолжают получать рацион с низким содержанием железа. При этом одна из этих групп служит контрольной для оценки эффективности исследуемых средств, а животные других групп получают на фоне диетиндуцированной анемии исследуемые лечебно-профилактические средства еще 3–6 нед [4, 13].

Для моделирования анемии используются в основном крысы линий Wistar и Sprague-Dawley [8, 11], реже – мыши линии C57BL/6 и некоторых других [14, 15], преимущественно – самки и детеныши. Еще реже используются морские свинки, свиньи и мини-свиньи [12, 16]. Исследования обычно начинают с животных молодого возраста, так они более

чувствительны к дефициту железа, например с крыс с 4–5-недельного возраста массой тела 65–70 г [8].

Показатели, используемые для оценки анемии у животных

Для диагностики анемии рекомендуется проведение развернутого анализа крови: концентрация гемоглобина, количество эритроцитов, гематокрит (доля эритроцитов в цельной крови) и эритроцитарные индексы, количество ретикулоцитов, тромбоцитов и их индексы [17]. При этом основной лабораторный показатель для оценки анемии – концентрация гемоглобина крови и эритроцитов [17].

Снижение уровня гемоглобина крови, свидетельствуя о развитии анемии, позволяет оценить степень ее тяжести. Для более точной характеристики анемии проводят анализы, характеризующие степень насыщения эритроцитов гемоглобином: упрощенно с помощью цветового показателя (ЦП) или углубленно – с помощью эритроцитарных индексов, таких как МСН (среднее содержание гемоглобина в эритроците) и МСНС (среднее содержание гемоглобина во всех эритроцитах, т.е. всей крови). ЦП – среднее содержание гемоглобина в одном эритроците (при ЖДА снижается). В зависимости от степени насыщения эритроцитов гемоглобином выделяют нормохромию (адекватное насыщение), гипохромию (недостаточное насыщение) и гиперхромию (избыточное насыщение). Соответственно различают нормохромные, гипохромные и гиперхромные анемии. Для более точной диагностики анемии необходимо определение показателя среднего объема эритроцитов (MCV – Mean Corpuscular Volume): микроцитоз (MCV<80 фл), нормоцитоз (MCV— 80–100 фл) и макроцитоз (MCV>100 фл) [1, 2, 17].

Для диагностики ЖДА исследуют также показатели обмена железа: сывороточное железо, ферритин, трансферрин. Следует отметить, что определение только сывороточного железа недостаточно, так как оно составляет < 1% всего железа в организме и его уровень снижается только при выраженном дефиците железа. В свою очередь, ферритин – основная форма депонированного железа, самый информативный индикатор его запасов в организме 18, 19]. Трансферрин характеризует железосвязывающую способность сыворотки крови, увеличивающуюся при ЖДА.

В ряде исследований оценивают активность окислительно-восстановительных ферментов, сдержащих железо (супероксиддисмутаза – СОД, глутатионпероксидаза – ГП) [4]. При развитии ЖДА активность этих ферментов падает.

Как видно из табл. 2, у крыс, у мышей, получающих железодефицитный рацион, отмечается снижение уровня гемоглобина, более выраженное у крыс и мышей линии Kunming по сравнению с мышами линии C57BL/6. Причем у крыс выявлена четкая тенденция к уменьшению среднего содержания гемоглобина в отдельно взятом эритроците, так во всех эритроцитах. Кроме того, у животных, наряду с уменьшением количества эритроцитов, уменьшается и их средний объем, снижается содержание железа в сыворотке крови в печени, концентрация ферритина сыворотки, на фоне резкого повышения общей железосвязывающей способности сыворотки крови. Одновременно существенно снижается активность СОД и ГП. На серьезные нарушения в организме подопытных животных указывает также выраженное снижение массы тела. Вышеперечисленные изменения свидетельствуют о развитии у животных микроцитарной, гипохромной ЖДА с явлениями нарушения окислительно-восстановительных процессов, связанными с дефицитом железа, необходимого для обеспечения активности соответствующих ферментов.

 https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-02-04

Таблица 2

Некоторые показатели, используемые для оценки ЖДА у разных животных на различных рационах

Показатели	**Рационы**					
	СР	**ЖДР**	**СР**	**ЖДР**	**СР**	**ЖДР**
	Вид животных					
	крысы Sprague-Dawley		**мыши Kunming**		**мыши C57BL/6**	
Hb, г/л	132,8±13,1	83,88±6,3*	131,60±4,0	82,37±3,19*	150±6	149±9
Количество	6,75±0,47	4,73±0,38*	–	–	–	–
Гематокрит, %	42,32±3,51	26,23±2,72*	–	–	45,1±0,14	44,3±0,14*
MCV, фл	73,73±6,32	61,24±4,36	–	–	47±1	42±2*
MCH, пг	23,24±2,23	18,38±1,83	–	–	15±0,03	14,3±0,2*
MCHC, г/л	345,37±20,	278,15±30,1	–	–	314±0,6	315±0,4
СОД (U, мл)	160,12±9,6	130,61±3,53*	126,03±2,1	85,83±2,40*	–	–
ГП (АЕ)	625,14±29,	407,25±38,3	147,47±2,0	110,61±2,0	–	–
ЖП, мкг/г	–	–	–	–	52±9	13±4*
ЖС, мкмоль/л	–	–	45,68±2,95	29,26±4,95*	–	–
ОЖСС, мкмоль/л	–	–	81,53±2,01	135,72±2,1	–	–
ФС, нг/мл	–	–	91,44±2,04	30,45±1,06*	–	–
Масса тела, г	340,75±13,	239,13±9,4*	–	–	18,5±0,4	15,4±0,3*
Время на рационе	3±3–4 нед		4 нед±30 дней		4 нед	
Источник	[4, 9]		[15]		[20, 21]	

Примечание: СР – стандартный рацион; ЖДР – железодефицитный рацион; Hb – гемоглобин крови; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC (среднее содержание гемоглобина во всех эритроцитах); ЖП – железо печени; ЖС – железо сыворотки; СОД – супероксиддисмутаза; ГП – глутатионпероксидаза; АЕ – активные единицы; ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки крови (трансферрин); ФС – ферритин сыворотки крови; * – $p<0,05$.

Особо выраженные изменения при ЖДА отмечаются у новорожденных поросят, находившихся с 3-го по 28-й день после рождения на ограниченном по железу питании в сравнении с животными на стандартном рационе питания: гемоглобин (57,3±7,7 в сравнении с 123,7±6,1 г/л), железо сыворотки крови (8,85±2,49 в сравнении с 151,63±27,85 мкмоль/л), насыщение трансферрина железом (1,22±0,43 в сравнении с 52,18±10,41%) и негемовое железо печени (0,24±0,07 в сравнении с 10,30±0,37 ммоль/мг) [16].

Как показывают многочисленные исследования [4, 8, 9, 20, 21], использование диет-индуцированной анемии позволяет в доклинических экспериментах оценить эффективность изучаемых лекарственных средств и их дозировок для последующей апробации в клинических наблюдениях.

Заключение

Таким образом, широкое распространение анемии, преимущественно железодефицитной, среди населения земного шара определяет необходимость постоянного поиска средств профилактики и лечения этой патологии, что невозможно без адекватных экспериментальных моделей. Для моделирования анемии используются в основном крысы и мыши диких пород (Wistar, Sprague-Dawley, C57BL/6 и др.), преимущественно – самки и детеныши. При этом для точного дозирования основных макро- и микроэлементов питание животных осуществляют за счет полусинтетических рационов питания со сниженным содержанием железа (5,2–7,8–8 мг/кг рациона при норме 35–50 мг/кг), типа рационов AIN-93G и D.80396.

Для оценки развития анемии и лечебного действия исследуемых средств у экспериментальных животных рекомендуется исследовать как морфологические (количество эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов и их индексы), так и биохимические показатели (концентрация гемоглобина крови и эритроцитов, сывороточное железо, ферритин, трансферрин, активность окислительно-восстановительных железосодержащих ферментов). Полученные в эксперименте данные о изменении состояния крови и обмена веществ дают представление о направленности этих изменений при развитии экспериментальной анемии. Так, происходит снижение массы тела, содержания гемоглобина в крови в отдельных эритроцитах, железа в сыворотке крови в печени, а также ферритина и активности ряда окислительно-восстановительных ферментов. Одновременно повышается общая железосвязывающей способность сыворотки крови.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Верткин А.Л. Анемия. Руководство для практических врачей. М.: ЭКСМО, 2014; 75.
2. Management of Anemia. A Comprehensive Guide for Clinicians. Editors Robert Provenzano, Edgar V. Lerma, Lynda Szczech. Springer Science+Business Media LLC, New York, 2018; 243.
3. Смолянский Б.Л., Лифляндский В.Г. Лечебное питание. Карманный справочник. М.: ОЛМА Медиа Групп, 2010: 394–419.
4. Zhang X.G., Wei G.X., Wang W.N., Ma G.D., Tang P., Chen X.Q. Effects of Fe-YM1504 on iron deficiency anemia in rats. Food Funct. 2016 Jul 13; 7 (7): 3184–92. doi: 10.1039/c6fo00423g.
5. Макарова М.Н. Питание лабораторных животных. Признаки дефицита и избытка минеральных соединений. Сообщение 3. М.Н. Макарова, В.Г. Макаров, А.В. Рыбакова. Международный вестник ветеринарии. 2017; 4: 110–6.
6. Minerals in Animal and Human Nutrition / Edited by L.R. McDowell, Elsevier Science B.V, Amsterdam, 2003: 644.
7. Макарова М.Н. Питание лабораторных животных. Основные рационы. Сообщение 1. М.Н. Макарова, В.Г. Макаров, А.В. Рыбакова, О.К. Зозуля. Международный вестник ветеринарии. 2017; 2: 91–105.
8. Huang G.C., Chen S.Y., Tsai P.W., Ganzon J.G., Lee C.J., Shiah H.S., Wang C.C. Effects of Dang-Gui-Bu-Xue-Tang, an herbal decoction, on iron uptake in iron-deficient anemia. Drug Design, Development and Therapy 2016:10 949–57. . doi: 10.2147/DDDT.S94309. eCollection 2016.

9. Wang F.R., Xie Z.G., Ye X.Q., Deng S.G., Hu Y.Q., Guo X., Chen S.G. Effectiveness of treatment of iron deficiency anemia in rats with squidink melanin-Fe. Food Funct. 2014 Jan; 5 (1): 123–8. doi: 10.1039/c3fo60383k.

10. Zhang Y., Zhao D., Xu J., Xu C., Dong C., Liu Q., Deng S., Zhao J., Zhang W., Chen X. Effects of dietary factors on the pharmacokinetics of 58Fe-labeled heminafter oral administration in normal rats and the iron-deficient rats. Biol. Trace Elem. Res., 2013 Jun; 153 (1-3): 243–50. doi: 10.1007/s12011-013-9654-3.

11. Martínez-Zavala M., Mora-Avilés M.A., Anaya-Loyola M.A., Guzmán-Maldonado H., Aguilera-Barreyro A., Blanco-Labra A., García-Gasca T. Common Bean Leaves as a Source of Dietary Iron: Functional Test in an Iron-Deficient Rat Model. Plant Foods Hum. Nutr., 2016 Sep; 71 (3): 259–64. doi: 10.1007/s11130-016-0554-5.

12. Yu F., Hao S., Zhao Y., Ren Y., Yang J., Sun X., Chen J.. Mild maternal iron deficiency anemia induces DPOAE suppression and cochlear hair cell apoptosis by caspase activation in young guinea pigs. Environ. Toxicol. Pharmacol., 2014 Jan; 37 (1): 291–9. doi: 10.1016/j.etap.2013.11.024.

13. Xiao C., Lei X., Wang Q., Du Z., Jiang L., Chen S., Zhang M., Zhang H., Ren F. Effects of a Tripeptide Iron on Iron-Deficiency Anemia in Rats. Biol. Trace Elem. Res. 2016 Feb;169 (2): 211–7. doi: 10.1007/s12011-015-0412-6.

14. Burns M., Amaya A., Bodi C., Ge Z., Bakthavatchalu V., Ennis K., Wang T.C., Georgieff M., Fox J.G. Helicobacter pylori infection and low dietary iron alter behavior, induce iron deficiency anemia, and modulate hippocampal gene expression in female C57BL/6 mice. PLoS One. 2017 Mar 29; 12 (3): e0173108. doi: 10.1371/journal.pone.0173108.

15. Song S., Yang L., Ye M., Chen X., Shi F., Shaikh F. Antioxidant activity of a Lachnum YM226 melanin-iron complex and its influence on cytokine production in mice with iron deficiency anemia. Food Funct. 2016 Mar; 7 (3): 1508–14. doi: 10.1039/c5fo01274k.

16. Staroń R., Van Swelm R.P., Lipiński P., Gajowiak A., Lenartowicz M., Bednarz A., Gajewska M., Pieszka M, Laarakkers C.M., Swinkels D.W, Starzyński R.R. Urinary Hepcidin Levels in Iron-Deficient and Iron-Supplemented PigletsCorrelate with Hepcidin Hepatic mRNA and Serum Levels and with Body Iron Status. PLoS One. 2015 Aug 31; 10 (8): e0136695. doi: 10.1371/journal.pone.0136695. eCollection 2015.

17. Заплатников А.Л., Кузнецова О.А., Воробьева А.С., Радченко Е.Р., Свинцицкая В.И., Гавеля Н.В., Бражникова О.В., Ивахненко Ю.И. Алгоритм верификации характера анемии на основе корректной трактовки показателей клинического анализа крови. РМЖ. 2017; 12: 908–12.

18. Ингерлейб М.Б. Медицинские анализы. Диагностический справочник. Серия: Современная медицина. Полный справочник. М.: Эксмо, 2012: 320.

19. Хиггинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов [Электронный ресурс]. К. Хиггинс; пер. с англ.; под ред. проф. В.Л. Эмануэля. 7-е изд. (эл.). Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf : 592 с.). – М. : Лаборатория знаний, 2016.

20. Frýdlová J., Rogalsky D.W., Truksa J., Traeger L., Steinbicker A.U., Vokurka M., Krijt J. Liver HFE protein content is posttranscriptionally decreased in iron-deficient mice and rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2018 Oct 1; 315 (4): G560-G568. doi: 10.1152/ajpgi.00070.2018.

21. Rineau E., Gaillard T., Gueguen N., Procaccio V., Henrion D., Prunier F., Lasocki S. Iron deficiency without anemia is responsible for decreased left ventricular function and reduced mitochondrial complex I activity in a mouse model. Int J Cardiol. 2018 Sep 1; 266: 206–12. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.02.021.

 https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-02-04

Diet-induced Models of Metabolic Disorders. Report 6: Experimental Anemia

M. Makarova, V. Makarov

Saint Petersburg Institute of Pharmacy
Russia 188663, Russia, Leningradskiy region, Vsevolozhskiy district, Kuzmolovskiy,
st. Zavodskaya, 3. b. 245

Keywords: anemia, diet-induced model

Abstract

The widespread prevalence of anemia, mainly iron deficiency, among the world's population determines the need for constant search for means of prevention and treatment of this disease, which is impossible without adequate experimental models. For modeling anemia use mostly rats and mice (Wistar, Sprague-Dawley, C57BL/6 and others.), rarely Guinea pigs, primarily females and cubs. Semi-synthetic diets (AIN-93G, TD.80396 and others) with reduced iron content (5.2–7.8–8 mg / kg diet), the standard diet of control animals contains 35 mg/kg of iron for rats and mice, about 100 mg/kg diet – for Guinea pigs. The article presents the characteristics and composition of semi-synthetic diets for modeling iron deficiency anemia in laboratory animals, which is manifested by growth retardation, weight loss, tolerance to physical activity and cognitive activity, splenomegaly and cardiomegaly, weakening of immunity. The data on the main morphological (the number of red blood cells, reticulocytes, platelets and their indices) and biochemical (the concentration of hemoglobin of blood and red blood cells, serum iron, ferritin, transferrin, the activity of redox enzymes) blood parameters to assess the effectiveness of the studied drugs. The parameters of changes in the state of blood and metabolism given in the article give an idea of the direction of these changes in the development of experimental anemia. For example, a significant decrease in body weight, a drop in hemoglobin levels, a tendency to reduce the average hemoglobin content in erythrocytes, their average volume, as well as iron content in serum and liver, serum ferritin concentration, against the background of a sharp increase in the total iron binding capacity of blood serum, reducing the activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase. These disorders, indicating the development of microcytic, hypochromic iron deficiency anemia in animals, allow to evaluate their dynamics in the subsequent testing of the studied therapeutic agents.

Full text available only in Russian

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Vertkin A.L. Anemiya. Rukovodstvo dlya prakticheskix vrachej. M.: E`KSMO. 2014; 75.
2. Management of Anemia. A Comprehensive Guide for Clinicians. Editors Robert Provenzano, Edgar V. Lerma, Lynda Szcech. Springer Science+Business Media LLC, New York, 2018; 243.

3. Smolyanskij B.L., Liflyandskij V.G. Lechebnoe pitanie. Karmanny`j spravochnik. M.: OLMA Media Grupp, 2010: 394–419.

4. Zhang X.G., Wei G.X., Wang W.N., Ma G.D., Tang P., Chen X.Q. Effects of Fe-YM1504 on iron deficiency anemia in rats. Food Funct. 2016 Jul 13; 7 (7): 3184–92. doi: 10.1039/c6fo00423g.

5. Makarova M.N. Pitanie laboratorny`x zhivotny`x. Priznaki deficita i izby`tka mineral`ny`x soedinenij. Soobshhenie 3. M.N. Makarova, V.G. Makarov, A.V. Ry`bakova. Mezhdunarodny`j vestnik veterinarii. 2017; 4: 110–6.

6. Minerals in Animal and Human Nutrition / Edited by L.R. McDowell, Elsevier Science B.V, Amsterdam, 2003: 644.

7. Makarova M.N. Pitanie laboratorny`x zhivotny`x. Osnovny`e raciony`. Soobshhenie 1. M.N. Makarova, V.G. Makarov, A.V. Ry`bakova, O.K. Zozulya. Mezhdunarodny`j vestnik veterinarii. 2017; 2: 91–105.

8. Huang G.C., Chen S.Y., Tsai P.W., Ganzon J.G., Lee C.J., Shiah H.S., Wang C.C. Effects of Dang-Gui-Bu-Xue-Tang, an herbal decoction, on iron uptake in iron-deficient anemia. Drug Design, Development and Therapy 2016:10 949–57. . doi: 10.2147/DDDT.S94309. eCollection 2016.

9. Wang F.R., Xie Z.G., Ye X.Q., Deng S.G., Hu Y.Q., Guo X., Chen S.G. Effectiveness of treatment of iron deficiency anemia in rats with squidink melanin-Fe. Food Funct. 2014 Jan; 5 (1): 123–8. doi: 10.1039/c3fo60383k.

10. Zhang Y., Zhao D., Xu J., Xu C., Dong C., Liu Q., Deng S., Zhao J., Zhang W., Chen X. Effects of dietary factors on the pharmacokinetics of 58Fe-labeled heminafter oral administration in normal rats and the iron-deficient rats. Biol. Trace Elem. Res., 2013 Jun; 153 (1-3): 243–50. doi: 10.1007/s12011-013-9654-3.

11. Martínez-Zavala M., Mora-Avilés M.A., Anaya-Loyola M.A., Guzmán-Maldonado H., Aguilera-Barreyro A., Blanco-Labra A., García-Gasca T. Common Bean Leaves as a Source of Dietary Iron: Functional Test in an Iron-Deficient Rat Model. Plant Foods Hum. Nutr., 2016 Sep; 71 (3): 259–64. doi: 10.1007/s11130-016-0554-5.

12. Yu F., Hao S., Zhao Y., Ren Y., Yang J., Sun X., Chen J.. Mild maternal iron deficiency anemia induces DPOAE suppression and cochlear hair cell apoptosis by caspase activation in young guinea pigs. Environ. Toxicol. Pharmacol., 2014 Jan; 37 (1): 291–9. doi: 10.1016/j.etap.2013.11.024.

13. Xiao C., Lei X., Wang Q., Du Z., Jiang L., Chen S., Zhang M., Zhang H., Ren F. Effects of a Tripeptide Iron on Iron-Deficiency Anemia in Rats. Biol. Trace Elem. Res. 2016 Feb;169 (2): 211–7. doi: 10.1007/s12011-015-0412-6.

14. Burns M., Amaya A., Bodi C., Ge Z., Bakthavatchalu V., Ennis K., Wang T.C., Georgieff M., Fox J.G. Helicobacter pylori infection and low dietary iron alter behavior, induce iron deficiency anemia, and modulate hippocampal gene expression in female C57BL/6 mice. PLoS One. 2017 Mar 29; 12 (3): e0173108. doi: 10.1371/journal.pone.0173108.

15. Song S., Yang L., Ye M., Chen X., Shi F., Shaikh F. Antioxidant activity of a Lachnum YM226 melanin-iron complex and its influence on cytokine production in mice with iron deficiency anemia. Food Funct. 2016 Mar; 7 (3): 1508–14. doi: 10.1039/c5fo01274k.

16. Staroń R., Van Swelm R.P., Lipiński P., Gajowiak A., Lenartowicz M., Bednarz A., Gajewska M., Pieszka M, Laarakkers C.M., Swinkels D.W, Starzyński R.R. Urinary Hepcidin Levels in Iron-Deficient and Iron-Supplemented PigletsCorrelate with Hepcidin Hepatic mRNA and Serum Levels and with Body Iron Status. PLoS One. 2015 Aug 31; 10 (8): e0136695. doi: 10.1371/journal.pone.0136695. eCollection 2015.

17. Zaplatnikov A.L., Kuzneczova O.A., Vorob`eva A.S., Radchenko E.R., Svinciczkaya V.I., Gavelya N.V., Brazhnikova O.V., Ivaxnenko Yu.I. Algoritm verifikacii xaraktera anemii na osnove korrektnoj traktovki pokazatelej klinicheskogo analiza krovi. RMZh. 2017; 12: 908–12.

18. Ingerlejb M.B. Medicinskie analizy`. Diagnosticheskij spravochnik. Seriya: Sovremennaya medicina. Polny`j spravochnik. M.: E`ksmo, 2012: 320.

19. Xiggins K. Rasshifrovka klinicheskix laboratorny`x analizov [E`lektronny`j resurs]. K. Xiggins; per. s angl.; pod red. prof. V.L. E`manue`lya. 7-e izd. (e`l.). E`lektron. tekstovy`e dan. (1 fajl pdf : 592 s.). – M. : Laboratoriya znanij, 2016.

20. Frýdlová J., Rogalsky D.W., Truksa J., Traeger L., Steinbicker A.U., Vokurka M., Krijt J. Liver HFE protein content is posttranscriptionally decreased in iron-deficient mice and rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2018 Oct 1; 315 (4): G560-G568. doi: 10.1152/ajpgi.00070.2018.

21. Rineau E., Gaillard T., Gueguen N., Procaccio V., Henrion D., Prunier F., Lasocki S. Iron deficiency without anemia is responsible for decreased left ventricular function and reduced mitochondrial complex I activity in a mouse model. Int J Cardiol. 2018 Sep 1; 266: 206–12. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.02.021.