

© Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицын О.А., 2019

УДК 616.155.194–02:661–002–036.12

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.33–37

## Анемия хронических заболеваний – особенности патогенеза и попытка классификации

В.Т. Сахин<sup>1</sup>, Е.В. Крюков<sup>2</sup>, О.А. Рукавицын<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 1586 Военный клинический госпиталь (142110, г. Подольск, ул. Машистова, 4), <sup>2</sup> Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко (105229, г. Москва, Госпитальная площадь, 3)

**Цель исследования:** определить роль цитокинов, гепцидина и растворимого рецептора трансферрина (soluble Transferrin Receptor – sTfR) в патогенезе анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями и предложить рабочий вариант патогенетической классификации анемий хронических заболеваний. **Материал и методы.** Обследованы 63 пациента со II–IV стадией злокачественного новообразования. У 41 человека диагностирована анемия (1-я группа), еще в 22 случаях признаков малокровия найдено не было (2-я группа). Выполнен сравнительный анализ показателей обмена железа, С-реактивного белка (СРБ), гепцидина, sTfR, а также интерлейкинов (ИЛ) 6 и 10 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). **Результаты исследования.** У пациентов с анемией в сравнении со 2-й группой в сыворотке периферической крови определены более низкие уровни железа, общей железосвязывающей способности, коэффициента насыщения трансферрина железом и более высокие концентрации СРБ, гепцидина, sTfR, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$ . **Обсуждение полученных данных.** На основе корреляционного анализа продемонстрирован многокомпонентный генез анемии при злокачественных новообразованиях. Предлагается рабочий вариант классификации анемии хронических заболеваний на основании ведущего патогенетического фактора: 1) преимущественного дефицита железа, 2) нарушения регуляторных механизмов эритропоэза, 3) недостаточной продукции эритропоэтина.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли, анемия, обмен железа, цитокины

Анемия – клиничко-гематологический синдром, характеризующийся снижением концентрации гемоглобина и, в большинстве случаев, – количества эритроцитов в единице объема периферической крови вследствие нарушения образования эритроцитов или их повышенного расхода. Нарушения эритроцитарного равновесия в сторону уменьшения или увеличения количества циркулирующих красных кровяных телец называются, соответственно, анемиями и полицитемиями. В функциональном отношении анемии правильнее определять как уменьшение содержания гемоглобина в единице объема крови, так как их клинические проявления связаны в основном с нарушением главной функции эритроцитов – переноса кислорода из альвеолярного воздуха в ткани с помощью молекул гемоглобина. Анемия может возникать во все периоды жизни человека. Частота и распространенность различных видов анемий неодинакова, наиболее распространена железодефицитная анемия. В ряде случаев анемический синдром – ведущий в клинической картине заболевания и в значительной степени определяющий его прогноз, в то время как в других случаях умеренно выраженная анемия практически не влияет на состояние больного.

Анемия хронических заболеваний, которая также называется анемией хронического воспаления, занимает второе место в мире по распространенности после железодефицитной анемии, будучи самой частой анемией среди госпитализированных пациентов [1, 11, 15]. В разных исследованиях приводится различная частота возникновения этого серьезного осложнения

(от 30 до 90%), однако можно предположить, что этот показатель может достигать 100%, если заболевание и сопутствующее ему лечение будут продолжаться достаточно долго. Также установлено увеличение частоты данного вида анемии с возрастом [15].

Об анемии хронических заболеваний можно думать при наличии у пациента длительно текущего инфекционно-воспалительного, опухолевого или аутоиммунного процесса. Патогенез такой анемии имеет сложный и мультифакторный характер, в основе которого лежит нарушение синтеза эритропоэтина и чувствительности к нему клеток-предшественников эритропоэза, а также гиперпродукция факторов, угнетающих эритропоэз (фактор некроза опухоли, интерлейкинов), нарушения в метаболизме железа [7, 9]. Анемия существенно отяжеляет течение патологических процессов, с которыми сочетается, а также способствует снижению работоспособности, функциональной активности, когнитивной функции и выживаемости [1, 3, 14]. От эффективного лечения анемии зависит быстрота нормализации состояния больного, а также успех терапии других заболеваний. Анемия, развивающаяся у лиц со злокачественными новообразованиями, считается одним из частных случаев анемии хронических заболеваний, имеет сложный, многокомпонентный патогенез, существенно снижает эффективность лечения и выживаемость пациентов [1–3]. Патогенез анемического синдрома при онкопатологии включает в себя такие факторы, как острую или хроническую кровопотерю вследствие повреждения опухолью окружающих тканей, метастатическую инфильтрацию костного мозга с угнетением эритропоэза, дефицит витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, гемолиз, почечную недостаточность

[1, 11]. Также имеются немногочисленные исследования, в которых показано значение дефицита железа и повышенного образования провоспалительных цитокинов в патогенезе анемии при злокачественных новообразованиях [4, 14, 15]. Недостаточно изученным остается значение в механизме развития анемии у лиц с онкопатологией таких соединений как растворимый рецептор трансферрина (soluble Transferrin Receptor – sTfR) и гепцидин – основной циркулирующий в крови регулятор всасывания и распределения железа в тканях [10]. Понимание патогенеза анемии хронических заболеваний, а также выделение ее ведущей причины в каждом конкретном случае может способствовать более эффективной коррекции гематологических нарушений, в том числе и методами таргетной терапии, направленной на блокирование эффектов провоспалительных цитокинов и гепцидина.

Цель исследования – определить роль цитокинов, гепцидина и sTfR в патогенезе анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями и предложить рабочий вариант патогенетической классификации анемий хронических заболеваний.

#### Материал и методы

Обследованы 63 пациента со II–IV стадией злокачественного новообразования, лечившиеся в 1586 Военном клиническом госпитале Минобороны России с 2016 по 2017 гг. Распределение по нозологии: 13 – рак желудка, 1 – рак пищевода, 3 – рак 12-перстной кишки, 1 – меланома, 12 – рак толстой кишки, 10 – рак прямой кишки, 9 – рак молочной железы, 3 – рак яичников, 2 – злокачественные опухоли без выявленной первичной локализации, 7 – рак легкого, 2 – рак поджелудочной железы. В 46 случаях злокачественная опухоль была диагностирована впервые, у 11 пациентов верифицирован рецидив после комбинированного лечения, у 6 пациентов – рецидив после хирургического вмешательства. Анемия была диагностирована у 41 пациента: 34 мужчин и 7 женщин, средний возраст 67,1 года (1-я группа). В 22 случаях признаков малокровия не найдено: 17 мужчин и 5 женщин, средний возраст 60,2 года (2-я группа).

В периферической крови обследуемых определяли число эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, содержание гемоглобина и гематокрит, уровни сывороточного железа, общей железосвязывающей способности, ферритина, С-реактивного белка (СРБ), коэффициента насыщения трансферрина железом, концентрации интерлейкинов (ИЛ) 6 и 10, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), гепцидина и sTfR.

Для исследуемых показателей рассчитывали среднее арифметическое (М), среднее стандартное отклонение (s) и межквартильный интервал ( $Q_{25}-Q_{75}$ ). Достоверность различий

между выборками определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для оценки наличия и силы взаимосвязи между показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена (r). Статистически значимым признавали уровень  $p \leq 0,05$ . Для обработки результатов исследований была создана база данных в программе MS Excel из пакета прикладных программ MS Office 2013 с последующей статистической обработкой в программе Statistica 10.

#### Результаты исследования

Все обследованные не имели статистически значимых различий по количеству лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови. Концентрация гемоглобина у представителей 1-й группы соответствовала анемии легкой степени тяжести (табл. 1). У пациентов с анемией определены более низкие уровни железа, общей железосвязывающей способности и насыщения трансферрина железом и более высокое содержание в крови СРБ, гепцидина и sTfR. Концентрации ферритина и трансферрина между группами наблюдения не продемонстрировали статистически значимых различий (табл. 2). При анемии также определялись более высокие уровни цитокинов в сыворотке периферической крови (табл. 3).

Для ИЛ-6 определена отрицательная корреляционная связь умеренной силы с количеством эритроцитов в периферической крови и уровнем гемоглобина,

Таблица 1

Показатели клинического анализа крови у пациентов со злокачественными новообразованиями

Показатель	1-я группа		2-я группа		P
	М	$Q_{25}-Q_{75}$	М	$Q_{25}-Q_{75}$	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	10,2	6,6–12,9	7,5	6,1–8,7	>0,05
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	3,6	3,2–4,0	4,6	4,3–5,1	<0,05
Гемоглобин, г/л	96,5	87,0–109,0	135,7	125,0–151,5	<0,05
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	369,9	239,0–493,0	322,8	259,5–349,5	>0,05

Таблица 2

Показатели обмена железа и СРБ в периферической крови у пациентов со злокачественными новообразованиями

Показатель*	1-я группа		2-я группа		P
	М	$Q_{25}-Q_{75}$	М	$Q_{25}-Q_{75}$	
Железо, мкмоль/л	5,5	2,9–7,7	10,9	7,9–14,7	<0,05
ОЖСС	50,2	39,0–60,0	64,2	55,5–73,0	<0,05
КНТ, %	11,4	5,1–14,3	17,7	12,5–23,7	<0,05
Ферритин, мкг/л	308,2	38,8–559,9	188,3	36,1–303,4	>0,05
Трансферрин, г/л	2,2	1,6–2,7	2,3	1,7–2,6	>0,05
Гепцидин, нг/мл	47,8	50,0–57,8	33,6	21,1–50,0	<0,05
sTfR, нмоль/л	30,7	16,4–63,3	17,3	14,9–19,2	<0,05
СРБ, мг/л	103,7	32,1–155,0	34,5	9,3–65,7	<0,05

\* ОЖСС – общая железосвязывающая способность крови, КНТ – коэффициент насыщения трансферрина железом.

Таблица 3

Содержание цитокинов в сыворотке периферической крови у пациентов со злокачественными новообразованиями

Показатель	1-я группа		2-я группа		P
	M	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	M	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	
ИЛ-6, пг/мл	41,5	3,8-31,1	7,1	0-9,3	<0,05
ИЛ-10, пг/мл	18,3	4,5-24,4	0,9	0,3-5,1	<0,05
ФНО-α, пг/мл	58,6	36,1-81,1	8,2	1,3-13,6	<0,05

Таблица 4

Статистически значимые корреляционные связи (r) между концентрациями цитокинов, гепцидина и sTfR и показателями периферической крови

Концентрация	Количество клеток крови и уровень гемоглобина			
	эритроциты	лейкоциты	тромбоциты	гемоглобин
ИЛ-6	-0,58	-0,42	-	-0,57
ИЛ-10	-	-	-	-0,64
ФНО-α	-	-	-0,64	-0,65
Гепцидин	-0,57	-	-	-
sTfR	-	-	-	0,57

а также прямая слабая связь с количеством лейкоцитов. Для ИЛ-10 умеренная отрицательная корреляционная связь установлена с уровнем гемоглобина, а по отношению к количеству всех трех пулов клеток крови констатирована слабая связь. Концентрация ФНО-α понижалась по мере увеличения уровня гемоглобина и количества тромбоцитов. Также определена отрицательная связь умеренной силы между концентрацией гепцидина и количеством эритроцитов. Что же касается sTfR, то его концентрация была значимо связана только с уровнем гемоглобина (табл. 4).

Содержание гепцидина в сыворотке крови продемонстрировало умеренную связь с концентрацией ИЛ-6, и слабую связь – с концентрациями ИЛ-10 и ФНО-α. Корреляция умеренной силы существовала между уровнями sTfR и ИЛ-10, sTfR и ФНО-α, и слабая – между уровнями sTfR и ИЛ-6. Для ИЛ-6 установлена связь умеренной силы с общей железосвязывающей способностью крови и уровнем ферритина и сильная связь – с уровнями трансферритина и СРБ. В отношении ИЛ-10 существовала обратная умеренная связь с уровнями железа и трансферрина и коэффициентом насыщения трансферрина железом. Сильная обратная связь для этого цитокина установлена с общей

железосвязывающей способностью крови. Содержание ИЛ-10 также напрямую было связано с уровнями ферритина и СРБ. Отрицательная корреляционная связь умеренной силы установлена для содержания ФНО-α и трансферрина в сыворотке крови (табл. 5).

#### Обсуждение полученных данных

Уменьшение содержания железа и коэффициента насыщения трансферрина железом в сочетании с повышенной концентрацией ферритина в крови пациентов 1-й группы свидетельствовали о функциональном дефиците этого макроэлемента. Повышение концентрации гепцидина и sTfR у лиц с анемией подтверждает их важную роль в патогенезе заболевания. Отрицательная взаимосвязь между уровнями гепцидина, количеством эритроцитов и содержанием гемоглобина обнаруживает супрессорное влияние этого пептидного соединения на выработку клеток эритрона и согласуется с результатами ранее выполненных исследований о механизме действия гепцидина [7]. Отрицательная взаимосвязь между концентрациями sTfR и гемоглобина в сочетании с более высоким уровнем sTfR у больных анемией свидетельствует о компенсаторном характере выявленных изменений и может считаться следствием развивающегося дефицита железа [11].

У пациентов с анемией в сравнении с представителями 2-й группы в сыворотке крови обнаружена более высокая концентрация провоспалительных (ИЛ-6, ФНО-α) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов. Отрицательная взаимосвязь между концентрациями цитокинов, количеством эритроцитами и уровнем гемоглобина подтверждает влияние первых на кроветворение. Концентрация противовоспалительного ИЛ-10 повышается у лиц с анемией в ответ на воспаление, о чем свидетельствует прямая корреляционная связь между ним и острофазовыми показателями (ферритин, СРБ). ФНО-α способствует уменьшению уровня гемоглобина и количества эритроцитов за счет прямого угнетения эритропоэза и нарушения синтеза эритропоэтина [13]. На основании ранее выполненных исследований можно предположить что ИЛ-6 – наиболее важный цитокин, опосредующий патогенез анемии хронических заболеваний. Будучи индуктором транскрипции ферритина он также угнетает эритропоэз через другие пути, не участвующие в абсорбции и усвоении железа [12].

Отрицательная взаимосвязь между концентрацией провоспалительных цитокинов и уровнями

Таблица 5

Статистически значимые корреляционные связи (r) между концентрациями цитокинов и показателями обмена железа в сыворотке крови

Концентрация цитокинов	Уровни показателей обмена железа*							
	Гепцидин	sTfR	Железо	ОЖСС	КНТ	Ферритин	Трансферрин	СРБ
ИЛ-6	0,58	-	-	-0,56	-	0,56	-0,72	0,86
ИЛ-10	-	0,58	-0,63	-0,71	-0,67	0,55	-0,70	0,65
ФНО-α	-	-0,53	-	-	-	-	-0,50	-

\* ОЖСС – общая железосвязывающая способность крови, КНТ – коэффициент насыщения трансферрина железом.

железа, общей железосвязывающей способности крови, коэффициента насыщения трансферрина железом и трансферрина свидетельствует о негативном влиянии ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  на обмен железа. Отрицательная корреляция между концентрацией ИЛ-10 и уровнями железа, коэффициента насыщения трансферрина железом, трансферрина и общей железосвязывающей способности крови подтверждает участие этого цитокина в обмене железа с компенсаторным увеличением его концентрации в ответ на угнетение этого процесса. Корреляция между уровнем гепцидина и концентрациями цитокинов говорит в пользу их влияния на обмен железа в том числе и посредством регуляции синтеза гепцидина. Прямая связь между концентрациями ИЛ-6 и гепцидина подтверждает стимулирующее влияние этого цитокина на синтез основного регулятора обмена железа. Корреляция между содержанием в сыворотке крови гепцидина и ИЛ-10 указывает на повышение концентрации провоспалительного цитокина в ответ на высокий уровень гепцидина. Схожие результаты были продемонстрированы и Р. Huang et al. [8]. Интересной представляется отрицательная корреляционная связь между содержанием ФНО- $\alpha$  и гепцидина. Несмотря на свою провоспалительную роль ФНО- $\alpha$  оказывает негативное влияние на синтез гепцидина и может считаться своего рода антагонистом ИЛ-6 [13].

Внедрение в последние годы в клиническую практику стандартизации и протокольности обследования и лечения пациентов требует строгого соответствия диагноза Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Однако эта классификация уже не соответствует современным представлениям об анемиях.

Предложенные разными авторами классификации анемий (их более 40) с практической точки зрения не очень удобны и предполагают анализ сразу нескольких характеристик анемического процесса. Для принятия максимально быстрого, клинически значимого решения используется универсальная классификация анемий, где они подразделяются на три основные группы: 1) «дефицитные» анемии, связанные с недостатком железа (включая постгеморрагические) или витамина В<sub>12</sub> (иногда фолиевой кислоты); 2) анемии хронических заболеваний (сопровождают длительно текущие онкологические, инфекционно-воспалительные и аутоиммунные болезни); 3) «гематологические» анемии (включая анемии у больных гемобластомами, гемолитические и другие анемии, связанные с нарушением эритропоэтической функции костного мозга).

Описанные нами взаимосвязи свидетельствуют о сложном, многокомпонентном патогенезе анемий у пациентов со злокачественными новообразованиями. Эти нарушения можно считать частым случаем анемий хронических заболеваний. В их формировании принимают участие и развивающийся дефицит железа, и нарушения эритропоэза. На основании анализа ранее выполненных исследований также возможно определить третий важный фактор патогенеза анемий хронических заболеваний: уменьшение синтеза

и биологической активности эритропоэтина [6]. В связи с этим мы предлагаем рабочий вариант классификации анемий хронических заболеваний, построенной на основании ведущего патогенетического фактора:

1. Анемия хронических заболеваний с преимущественным дефицитом железа.
2. Анемия хронических заболеваний с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза.
3. Анемия хронических заболеваний с недостаточной продукцией эритропоэтина.

Данная классификация в дальнейшем позволит упростить подход к индивидуальному лечению. Однако для уточнения, как патогенеза, так и классификации анемий хронических заболеваний требуются дальнейшие исследования [5].

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Литература / References

1. Анемии / под ред. О.А. Рукавицына. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 256 с.  
Anemia / O.A. Rukavitsin [ed.]. 2nd revised edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 256 p.
2. Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 143–149.  
Hematology: National national guidelines / O.A. Rukavitsin [ed.]. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. P. 143–149.
3. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. [и др.]. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований) // Онкогематология. 2018. Т. 13, № 1. С. 45–53.  
Sakhin V.T., Madjanova E.R., Kryukov E.V. Anemia of chronic diseases: Features of pathogenesis and possibilities of therapeutic correction (review of the literature and the results of our research) // Oncohematology. 2018. Vol. 13, No. 1. P. 45–53.
4. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. [и др.]. Патогенетические особенности анемии у больных с солидными опухолями // Клин. онкогематология. 2017. Т. 10, № 4. С. 514–519.  
Sakhin V.T., Madjanova E.R., Kryukov E.V. [et al.]. Pathogenetic features of anemia in patients with solid tumors // Clinical Oncohematology. 2017. Vol. 10, No. 4. P. 514–519.
5. Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Тюрина Н.Г. Учебник по гематологии. М.: Практическая медицина, 2018. 336 с.  
Stuklov N.I., Kozinets G.I., Tyurina N.G. Hematology Tutorial. Moscow: Practical Medicine, 2018. 336 p.
6. De Lurdes Agostinho Cabrita A., Pinho A., Malho A. [et al.]. Risk factors for high erythropoiesis stimulating agent resistance index in pre-dialysis chronic kidney disease patients, stages 4 and 5 // International Urology and Nephrology. 2011. Vol. 43. P. 835–840.
7. Ganz T., Nemeth E. Hcpicidin and iron homeostasis // Biochimica et Biophysica Acta. 2012. Vol. 1823. P. 1434–1443.
8. Huang P., Wang J., Lin X. [et al.]. Effects of IL-10 on iron metabolism in LPS-induced inflammatory mice via modulating hepcidin expression // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2017. Vol. 21. P. 3469–3475.
9. McCranor B., Kim M., Cruz N. [et al.]. Interleukin-6 directly impairs the erythroid development of human TF-1 erythroleukemic cells // Blood Cells Mol. Dis. 2014. Vol. 52. P. 126–133.
10. Park S. Iron deficient erythropoiesis might play key role in development of anemia in cancer patients // Oncotarget. 2015. Vol. 6. P. 42803–42812.
11. Poggiali E., Migone De Amicis M., Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases // EJIM. 2014. Vol. 25. P. 12–17.
12. Raj D. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease // Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2009. Vol. 38. P. 382–388.

13. Shanmugam N.K., Ellenbogen S., Trebicka E. [et al.]. Tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibits expression of the iron regulating hormone hepcidin in murine models of innate colitis // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. e38136. doi: 10.1371/journal.pone.0038136.
14. Steinmetz T., Totzke U., Schweigert M. [et al.]. A prospective observational study of anaemia management in cancer patients - results from the German Cancer Anaemia Registry // *European Journal of Cancer Care*. 2011. Vol. 20, No. 4. P. 493–502.
15. Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009. Vol. 1790, No. 7. P. 682–693.

Поступила в редакцию 28.12.2018.

#### ANEMIA OF CHRONIC DISEASES – THE KEY MECHANISMS OF PATHOGENESIS AND THE ATTEMPT OF THE CLASSIFICATION

V.T. Sakhin<sup>1</sup>, E.V. Kryukov<sup>2</sup>, O.A. Rukavitsyn<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 1586 Military hospital (4 Mashtakova St. Podolsk 142110 Russian Federation), <sup>2</sup> Main Military Clinical Hospital n.a. N. Burdenko (3 Gospitalnaya Sq. Moscow 105229 Russian Federation)

**Objective:** The study objective is to determine the role of cytokines, hepcidin and soluble transferrin receptor (sTfR) in anemia pathogenesis in patients with malignant neoplasms and to suggest

a working version of the pathogenetic classification of anemia of chronic diseases.

**Methods:** 63 patients with stage II–IV of a malignant neoplasm were examined. Anemia (1<sup>st</sup> group) was diagnosed in 41 people, in 22 cases no signs of anemia were found (2<sup>nd</sup> group). A comparative analysis of the metabolism of iron, C-reactive protein (CRP), hepcidin, sTfR, as well as interleukins (IL) 6 and 10 and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) was performed.

**Results:** Patients with anemia compared with group 2 in the serum of peripheral blood showed lower levels of iron, total iron binding capacity, transferrin saturation coefficient with iron, and higher concentrations of CRP, hepcidin, sTfR, IL6, IL10 and TNF $\alpha$ .

**Conclusions:** Based on the correlation analysis, a multicomponent genesis of anemia in malignant tumors was demonstrated.

A working version of the classification of anemia of chronic diseases based on the leading pathogenetic factor is proposed: 1) primary iron deficiency, 2) disruption of the regulatory mechanisms of erythropoiesis, 3) insufficient erythropoietin production.

**Keywords:** cancer, anemia, iron metabolism, cytokines

Pacific Medical Journal, 2019, No. 1, p. 33–37.

© Плаксен Н.В., Устинова Л.В., Степанов С.В., Пономарчук С.Г., Парфенова Е.А., 2019

УДК 616.71–007.234–085.322:582.688.1

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.37–40

## Коррекция экспериментального остеопороза соком и шротом плодов шикши черной

Н.В. Плаксен, Л.В. Устинова, С.В. Степанов, С.Г. Пономарчук, Е.А. Парфенова

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

**Цель исследования** состояла в экспериментальном подтверждении профилактической эффективности сока и шрота из плодов шикши черной (*Empetrum nigrum*) при глюкокортикоидном остеопорозе. **Материал и методы.** У животных моделировали стероидный остеопороз путем внутрижелудочного введения суспензии преднизолона в суточной дозе 5 мг/кг в течение 30 дней. Крысам опытных групп вводили внутрижелудочно сок (1мл/200 г) и шрот шикши (1,4 г/кг) за час до еды. Определяли уровни кальция и фосфора в сыворотке крови на 10-е и 30-е сутки, готовили гистологические срезы бедренной кости крысы и проводили анализ костной ткани. **Результаты исследования.** В результате эксперимента наблюдалась эффективная динамика кальций-фосфорного обмена при введении животным сока шикши через 10 и 30 дней и при введении шрота шикши – через 30 дней эксперимента. Гистологические исследования подтвердили действие сока и шрота на костную ткань. **Обсуждение полученных данных.** Выявлена положительная динамика минерального обмена и регенеративных процессов в костной ткани. К концу эксперимента в контроле наблюдалось подавление процессов остеосинтеза, в то время как костная резорбция усилилась. В опытных группах появились остеобласты и происходило восстановление.

**Ключевые слова:** крысы, метаболическая остеопатия, системные глюкокортикоиды, кальций-фосфорный обмен

Поиск эффективных средств профилактики остеопороза – актуальная проблема современной медицины. Заболевания костной ткани, связанные с нарушением ее метаболизма, выделяются в группу метаболических остеопатий. Наиболее распространенной формой среди них считается остеопороз [2]. Этиология заболеваний опорно-двигательного аппарата многофакторна и включает в себя патологию внутренних органов, генетические, гормональные причины, нарушения кровоснабжения и обмена веществ, плохое питание, вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем), гиподинамию, длительную терапию системными глюкокортикоидами [7]. Кроме того, согласно экспериментальным и клиническим данным, одним из факторов риска остеоартроза,

остеопороза и других заболеваний опорно-двигательного аппарата, независимо от пола и возраста, служит дефицит или нарушение обмена кальция, бора, кремния и магния [3, 6, 9, 10].

В период обозначенного Министерством здравоохранения перехода к превентивной медицине необходимо расширить предложение лекарственных препаратов на основе растительных средств, которые бы позволили успешнее реализовывать поставленные задачи. В качестве перспективного источника микро- и макроэлементов для исследования нами было выбрано растение шикша черная (*Empetrum nigrum*) семейства Вересковые. Шикша (водяника) – нефармакопейное растение, произрастающее во многих регионах России. На протяжении длительного времени ее плоды использовались в народной медицине

Плаксен Наталья Васильевна – канд. мед. наук, доцент кафедры фармации фармацевтического ф-та ТГМУ; e-mail: natalya.plaksen@mail.ru