

**ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЕ НОВОГО АМИНОКИСЛОТНОГО
КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЯ НА ПАРАМЕТРЫ ГЕМОГРАММЫ И МИЕЛОГРАММЫ ПРИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ БЕЛКОВОМ ГОЛОДАНИИ**

Толіпова З.Б., Каримов Х.Я., Шевченко Л.И.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
гематологии

✓ **Резюме**

Целью исследования явилось изучение эффективности действия нового аминокислотного кровезаменителя на показатели общего анализа крови и костного мозга при белковом голодании. На 120 крысах самцах массой тела от 180 до 200 г. (n=120) была воспроизведена модель белкового голодания. После содержания животных основной группы в течение 10 дней на безбелковом рационе питания, начиная с одиннадцатого дня им внутривенно вводили кровезаменители в дозе 10 мл/кг массы тела в течение 10 суток, после чего производили забой животных и забор крови для исследования. Исследование показало, что новый аминокислотный кровезаменитель эффективно восстанавливает показатели общего анализа крови и костного мозга не уступая по эффективности препарата "Инфезол 40".

Ключевые слова: белковое голодание, кровезаменитель, аминокислоты, костный мозг

**EFFECTIVENESS OF THE ACTION OF A NEW AMINO ACID BLOOD SUBSTITUTE
ON THE PARAMETERS OF THE GENERAL ANALYSIS OF BLOOD AND BONE
MARROW IN EXPERIMENTAL PROTEIN STARVATION**

Tolipova Z.B., Karimov H.Ya., Shevchenko L.I.

Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Hematology (RSSPMCH) of the
MoH RUz

✓ **Resume**

The aim of the study was to study the effectiveness of the action of the new amino acid blood substitute on the indicators of the general analysis of blood and bone marrow during protein starvation. On 120 male rats weighing from 180 to 200 g (n = 120), the protein starvation model was reproduced. After keeping the animals of the main group for 10 days on a protein-free diet, starting from the eleventh day, they were injected intraperitoneally with blood substitutes at a dose of 10 ml / kg of body weight for 10 days, after which the animals were slaughtered and blood taken for research. The research showed that the new amino acid blood substitute effectively restores the indicators of the general analysis of blood and bone marrow, not inferior in effectiveness to the preparation "Infazol 40".

Key words: protein starvation, blood substitute, amino acids, bone marrow

**EKSPERIMENTAL OQSIL YETISHMOVCHILIGIDA UMUMIY QON TAHLILI VA
SUYAK KO'MIGI PARAMETRLARIGA YANGI AMINOKISLOTALI QON O'RNINI
BOSUVCHINING TA'SIRINING SAMARADORLIGI**

Tolipova Z.B., Karimov H.Ya. Shevchenko L.I.

O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining Respublika ixtisoslashtirilgan
gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (RIGIATM)

✓ Rezyume

Tadqiqotning maqsadi oqsil yetishmovchiligi davrida qon va suyak iligi umumiy tahlilining ko'rsatkichlari bo'yicha yangi aminokislota qon o'rnini bosuvchi ta'sirining samaradorligini o'rganish edi. Og'irligi 180 dan 200 g gacha bo'lgan 120 ta erkak kalamushlarda (n = 120) oqsil ochligi modeli ko'paytirildi. Asosiy guruh hayvonlarini 10 kun davomida oqsilsiz dietada saqlagandan so'ng, o'n birinchi kundan boshlab, ular 10 kun davomida tana vazniga 10 ml / kg dozada qon o'rnini bosuvchi vositalar intraperitoneal yuborildi, shundan so'ng hayvonlar so'yilgan va tadqiqot uchun qon olingan. Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, yangi aminokislota qon o'rnini bosuvchi vosita qon va suyak iligi umumiy tahlil ko'rsatkichlarini samarali tiklaydi va samaradorligi bo'yicha "Infezol 40" preparatidan kam emas.

Kalim suzlar: oqsil yetishmovchiligi, qon o'rnini bosuvchi, aminokislotalar, oqsilsiz dieta, suyak ko'migi

Актуальность

Многочисленные клинические исследования, показали, что во всем мире белково-энергетическая недостаточность пациентов приводит прежде всего к дефициту белка в организме, дисфункции органов и систем, замедленному выздоровлению, ослаблению репаративных процессов, снижению сопротивляемости организма к инфекциям, анемиям и т.п. (Хавкин А. И. 2014; Насибуллина Л. М., Дусалеева Т. М. 2019). Такие патологические состояния, как травма, интоксикация, ожог, сепсис, онкология, хирургические вмешательства и т.д. из-за кровопотери, выделений из ран, некроза тканей и т.д., приводят к резкому сдвигу обменных процессов в сторону повышения катаболизма, к тяжелым нарушениям метаболизма и расстройству клеточных и межклеточных взаимоотношений. Это проявляется в повышении основного обмена, лизисе протоплазмы и клеточных белков до аминокислот, нарушением электролитного баланса с замещением внутриклеточных ионов калия ионами натрия и водорода, задержкой свободной жидкости, активацией глюконеогенеза и эндокринной системы. (Хомяков С.В., Струк Ю.В., Клочкова Г.Н., Ничикова Л.Н., Кобякова Ю.Н. 2012)

Перечисленные процессы затрагивают все звенья метаболизма, в том числе преобразование углеводов, жиров и белков. Одно из важнейших условий сохранения жизнеспособности клетки является адекватное обеспечение энергией. (Marshall S, Bauer J, Isenring E., 2019).

В современных условиях в комплексе лечения белково-энергетической недостаточности одно из ведущих мест занимает инфузионно-трансфузионная терапия, в основе которой лежит применение кровезаменителей, способных

восстанавливать метаболизм и белковый обмен.

В Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии РУз разработан новый кровезаменитель, содержащий аминокислоты и антиоксидантный комплекс, с широким спектром действия, которое может ускорить процессы восстановления в случае тяжелых состояний организма разной этиологии связанных с нарушениями обмена белков и энергии.

Цель исследования

Оценка эффективности действия нового аминокислотного кровезаменителя на показатели гемограммы и миелограммы при белковом голодании.

Материал и методы

На 120 крысах самцах массой от 180 до 200 г была воспроизведена модель белкового голодания. Животные были разделены на четыре группы. В 1-ю группу входили интактные животные, которые содержались на виварном корме: пшеничная мука – 12%, 9% сухари – 10%, просо – 6%, крупа овсяная – 36%, молоко – 8%, солевая смесь – 10%, рыбная мука – 25% дрожжи кормовые – 2,5%. Крысы 2-й группы в течение 10 дней получали безбелковый рацион питания, который включал крахмал и сахарозу – 75%, растительное масло – 15%, рыбий жир – 1%, витаминную смесь – 4%, солевую смесь – 5%. После 10 дней подопытных крыс первой и второй групп декапитировали. Третья и четвертая группы животных содержалась в течение 10 дней на безбелковом рационе питания. Начиная с одиннадцатого дня им внутрибрюшинно вводили изучаемые препараты: в третьей группе – препарат «Инфезол 40», а в четвертой – новый

аминокислотный кровезаменитель в дозе 10 мл/кг массы тела в течение 10 суток.

Гемограмма будет выполнен по общепринятой методике (на гематологическом анализаторе) Mindray (China) с последующим морфологическим их изучением на микроскопе N-300M;

Показатели миелограммы будут подсчитаны по общепринятой методике с использованием микроскопии мазков (препаратов костного мозга) на микроскопе N-300M;

Цифровые данные подвергались статистической обработке, с применением специального пакета программ на персональном компьютере при помощи

программы Excel и Biostat с использованием критерия Манна-Уитни. Критерием статистической достоверности служило $p < 0,05$.

Результат и обсуждения

При белковом голодании отмечалась выраженная тенденция к повышению ретикулоцитов. При белковом голодании во II группе наблюдалось компенсаторное повышение уровня ретикулоцитов в 1,2 раза ($p < 0,05$). рис 1. Также наблюдались незначимые изменения в отношении компонентов лейкоформулы. В частности, отмечалось незначимое повышение относительного числа моноцитов.

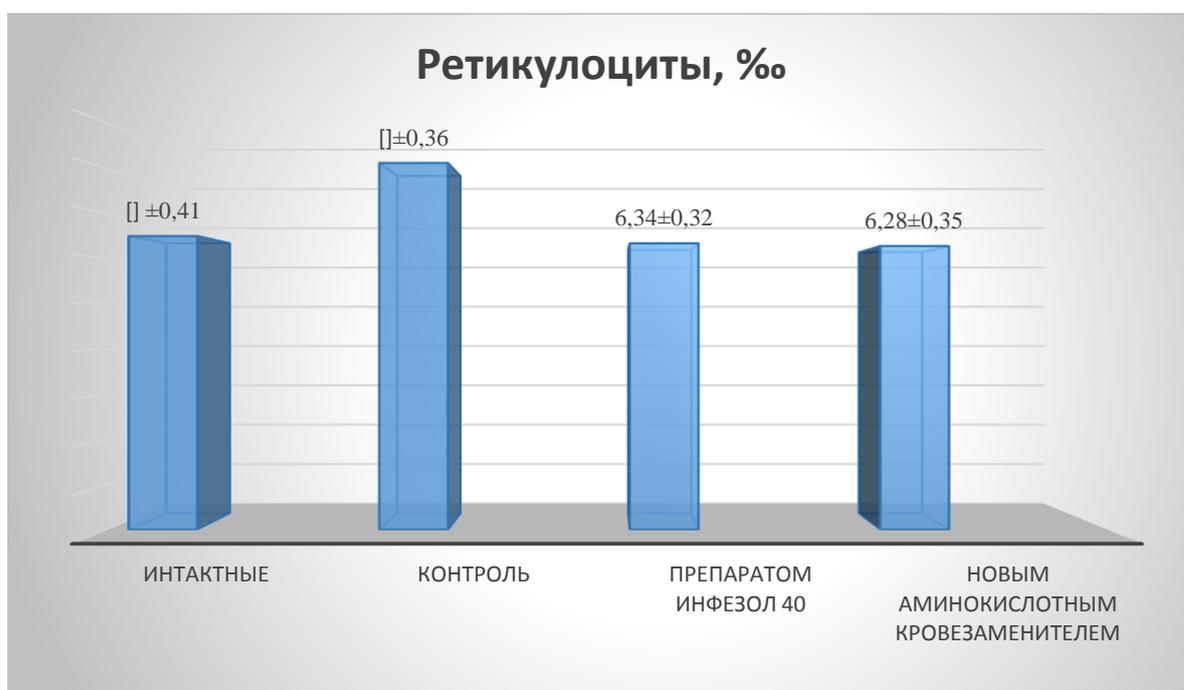


Рисунок 1. Содержание ретикулоцитов % в периферической крови при белковом голодании и после лечение

Наблюдалось незначимое повышение уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, тромбоцитов, лейкоцитов во II группе.

После применения нового кровезаменителя и препарата сравнения «Инфезол 40» в III и

IV группах в периферической крови восстанавливались значения ретикулоцитов. Применение кровезаменителей приводило к восстановлению уровня ретикулоцитов до исходных значений.

Показатели общего анализа крови при белковом голодании и после лечения кровезаменителями (M±m)

Показатели ОАК		Интактные	Контроль	После лечения:	
				препаратом "Инфезол 40"	Новым аминокислотным кровезаменителем
HGB, г/л	гемоглобин	126,1±1,8	132,2±1,3* p ₁ <0,05	117,8±0,8*^ p _{1,2} <0,01	117,5±0,5* p _{1,2} <0,01
HCT %	гематокрит	38,2±0,67	38,8±0,61	35,5±0,54* p _{1,2} <0,01	35,8±0,51* p ₁ <0,05
PLT10*9\л	тромбоциты	230,5±7,9	241,0±9,76	231,4±7,4	229,3±7,3
WBC10*9\л	лейкоциты	6,7±0,13	7,31±0,26* p ₁ <0,05	6,7±0,24	6,6±0,30
RBC10*12\л	эритроциты	3,8±0,05	4,28±0,08* p ₁ <0,05	3,84±0,06* p ₂ <0,01	3,70±0,03* p _{1,2} <0,05
ЦП, (0,86–1,10)	Цветной показатель	0,99±0,02	0,93±0,02* p ₁ <0,05	0,93±0,02	0,96±0,01
Ретикулоциты, ‰		6,5±0,41	8,12±0,36* p ₁ <0,05	6,34±0,32* p _{1,2} <0,01	6,28±0,35* p ₂ <0,01
MCH, пг	Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах	33,1 ± 0,5	31,1±0,6* p ₁ <0,05	31,6 ± 0,7 p ₂ <0,05	31,9±0,4 p ₂ <0,05
MCV, фл	Средний объем эритроцитов	64,2±0,9	64,7±0,8* p ₁ <0,05	61,4±0,4*^ p ₂ <0,05	59,1±0,3 p ₂ <0,05
MCHC, г/л	средняя концентрация гемоглобина в эритроците (расчетный показатель) **	332,9±6,6	342,6±5,7* p ₁ <0,05	334,3±5,7 p ₂ <0,05	330,2±5,2, p ₂ <0,05
Lymph1089\л	лимфоциты	6,5±0,3	7,1±0,35	5,84±0,28* p ₂ <0,01	5,76±0,28* p ₂ <0,01
п\я, %		5,4±0,20	4,8±0,15	4,95±0,16	4,1±0,18* p _{1,2,3} <0,01
с\я, %		49,6±0,99	42,5±0,58* p ₁ <0,05	41,0±0,74* p ₁ <0,01	45,2±0,43* p _{1,2,3} <0,05
эозинофилы%		4,6±0,18	4,5±0,18	3,36±0,35* p _{1,2} <0,05	5,2±0,36* p ₃ <0,01
Базофилы, %		0,8±0,15	0,44±0,08* p ₁ <0,05	0,76±0,04* p ₂ <0,05	0,8±0,04* p ₂ <0,01
лимфоциты%		36,9±1,0	39,9±0,6* p ₁ <0,05	36,84±0,8* p _{1,2} <0,05	36,4±0,55* p ₂ <0,01
моноциты, %		4,00±0,28	7,6±0,32* p ₁ <0,05	7,23±0,48* p ₁ <0,01	7,8±0,51* p ₁ <0,01

Примечание: * - p<0.05 по сравнению с I группой; ^ - p<0.05 по сравнению со второй группой; # - p<0.05 по сравнению с III группой
p- критерий достоверности (p<0.05) p₁ – относительно первой группы; p₂ – относительно второй группы; p₃ – относительно третьей группы

Было изучено влияние нового аминокислотного кровезаменителя на показатели системы крови при белковом голодании, которые показали, что после применения нового кровезаменителя снижалась концентрация гемоглобина на 11,1% ($p < 0,05$),

число эритроцитов на 13,6% ($p < 0,05$), а после применения препарата «Инфезол 40» содержание гемоглобина было ниже на 10,9% ($p < 0,05$), а эритроцитов – на 10,2% ($p < 0,05$), по сравнению с белковым голоданием.

Таблица 2.

Показатели миелограммы при белковом голодании и после лечения кровезаменителями (M±m)

Показатели миелограммы	Интактные	Контроль	После лечения:	
			препаратом "Инфезол 40"	Новым аминокислотным кровезаменителем
бласты	0,40±0,04	0,70±0,06* $p_1 < 0,05$	0,56±0,06*^ $p_{1,2} < 0,05$	0,55±0,05*^ $p_{1,2} < 0,05$
промиелоциты	2,7±0,28	2,9±0,19	2,3±0,22^ $p_2 < 0,05$	2,55±0,18
миелоциты	10,7±0,8	10,9±0,3	9,5±0,5^ $p_2 < 0,05$	10,2±0,37
метамиелоциты	13,1±1,0	12,3±0,43	12,7±0,42	12,4±0,37
юные	3,3±0,43	2,0±0,32* $p_1 < 0,05$	2,8±0,34	3,2±0,27^ $p_2 < 0,05$
п\я нейтрофильные элементы	13,0±0,6	14,9±0,68* $p_1 < 0,05$	14,8±0,56* $p_1 < 0,05$	15,9±0,34* $p_1 < 0,05$
с\я нейтрофильные элементы	20,4±0,83	20,2±0,55	21,1±0,66	22,39±0,34*^ $p_{1,2} < 0,05$
эозинофилы	3,2±0,29	2,5±0,40	3,05±0,33	3,9±0,3^ $p_2 < 0,05$
моноциты	2,6±0,11	2,2±0,12* $p_1 < 0,05$	2,37±0,14	2,4±0,15
лимфоциты	13,6±1,1	9,9±0,58* $p_1 < 0,05$	6,8±0,69*^ $p_{1,2} < 0,05$	8,9±0,73*# $p_{1,3} < 0,05$
эритробласты	1,02±0,10	0,6±0,11* $p_1 < 0,05$	1,27±0,21^ $p_2 < 0,05$	0,59±0,06*# $p_{1,3} < 0,05$
пронормобласты	1,7±0,17	2,0±0,34	2,20±0,22	1,6±0,13# $p_3 < 0,05$
базофильные нормобласты	3,5±0,33	5,4±0,8* $p_1 < 0,05$	4,9±0,38^ $p_1 < 0,05$	2,7±0,31*# $p_{1,2} < 0,05$
полихроматофильные нормобласты	9,7±0,62	11,5±0,61* $p_1 < 0,05$	12,3±0,51^ $p_2 < 0,05$	11,4±0,83
оксифильные нормобласты	0,53±0,06	1,0±0,21* $p_1 < 0,05$	2,1±0,27*^ $p_{1,2} < 0,05$	0,56±0,06*^ $p_{1,2} < 0,05$
плазматические клетки	0,55±0,07	0,9±0,11* $p_1 < 0,05$	1,27±0,08*^ $p_{1,2} < 0,05$	0,86±0,09*# $p_{1,3} < 0,05$

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с I группой; ^ - $p < 0,05$ по сравнению со второй группой; # - $p < 0,05$ по сравнению с III группой; p- критерий достоверности ($p < 0,05$) p_1 – относительно первой группы; p_2 – относительно второй группы; p_3 – относительно третьей группы

Исследование миелограммы при белковом голодании показало тенденцию к статистически незначимому увеличению бластных форм на 17.5%, полихроматофильных нормобластов на 12.1%, лимфоцитов на 13%, а также тенденция к повышению содержания плазматических клеток во II группе на 16% (табл. 2).

После применения кровезаменителей: препарата сравнения «Инфезол 40» и нового аминокислотного кровезаменителя в IV группе нормализовались показатели миелограммы. Наблюдалась тенденция к снижению бластных форм на 12.7%, базофильные нормобласты снизились на 20%, показатели эозинофилов увеличились в пределах нормы на 6.4%.

В целом, в III и IV группах происходило восстановление показателей периферической крови и миелограммы до исходных значений.

Таким образом, применение нового кровезаменителя способствовало коррекции нарушений в системе крови, вызванных белковым голоданием, причем степень восстановления находилась на уровне зарубежного аналога (препарат «Инфезол 40»).

Выводы

Применение нового аминокислотного кровезаменителя оказывало положительный эффект на показатели общего анализа и костного мозга при белково-энергетической недостаточности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Brovkina I.L., Konoplya A.I., Prokopenko L.G. Ergoprotective efficacy of vitamins that activate antioxidant, energy and anabolic processes during fasting // Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health", 2012, No. 1 - pp. 5-9.
2. Investigation of the general toxic properties of the new domestic infusion solution for amino acid parenteral nutrition with a single and course introduction
3. Ivanov D.S., Andreev S.V., Gapanovich V.N., Berdina E.L., Pavlenko V.S., Elina T.S. Republican Unitary Enterprise "Scientific and Practical Center LOTIOS", Minsk, Republic of Belarus 2018 st. 148-154
4. Kamyshnikov V.S. Clinical laboratory research methods. Moscow "MEDpress_inform". - 2011 - S. 1-750.
5. Karimov Kh.Ya., Shevchenko LI, Alimov TR, Isroilov AA, Ruziev US, Lubentsova OV. Evaluation of the effectiveness of the action of a new amino acid preparation in experimental protein-energy deficiency // Bulletin of the Tashkent Medical Academy. - 2019. - No. 4. - S. 47-50.
6. STUDY OF EFFICIENCY OF APPLICATION OF A NEW INFUSION
7. DRUG CONTAINING AMINO ACID IN EXPERIMENTAL PROTEIN
8. DEPRIVATION Larisa Ivanovna Shevchenko, Hamid Yakubovich Karimov, Ziyoda Bohodirovna Tolipova, Timur Raufovich Alimov, Olga Viktorovna Lubencova Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for
9. Hematology, Tashkent, Uzbekistan Journal of Xi'an Shiyou University, Natural Science Edition-2020 VOLUME 16 ISSUE 10 340-348 <http://xisdxjxsu.asia>
10. 6. Polyakovskaya OV, Dalinger AE, Infusion therapy: some aspects in modern conditions // Trauma, 2014. - No. 5 - T.15 - P. 11-14.
11. 7. Development of infusion solutions based on highly purified amino acids with a pathogenetically determined composition.
12. L.I. A. V. Nefedov Karavai, P.A. Loaf Grodno State University named after I. Kupala; Grodno State Medical University st 91-93
13. 8. Tolipova Z.B., Karimov Kh.Ya., Shevchenko L.I., Nigmatova M.S. Influence of a new amino acid substitute on morphological changes in the liver during protein starvation. Journal of Theoretical and Clinical Medicine. 5 / 2021. Articles 43-46.
14. 9. Cherniy V.I., Kolesnikov A.N., Oleinikov K.N., Egorov A.A., Biloshapka V.I. Rational fluid therapy. - Donetsk. : Druk TOV "Kashtan" - 2012 - S. 1-183.
15. 10. Cherniy V.I. Balanced infusion therapy in the perioperative period. Methods of liquid resuscitation of perioperative blood loss // Medicine of emergency conditions 2015 №2 (65) - P 37-43.
16. 11. Cherniy V.I. Actual aspects of infusion therapy // Medicine of emergency conditions 2015 №3 (66) - P. 43-53.
17. 12. Influence of a new antioxidant preparation on the state of lipid peroxidation and antioxidant system during protein starvation. Infection, Immunity and Pharmacology Scientific and Practical Journal 2/2020 Art 47-54 Karimov Kh.Ya., Shevchenko L.I., Tolipova Z.B., Sayfutdinova Z.A., Alimov T.R.
18. 13. Hu H., Liu D., Li P. Methane delays the senescence and browning in daylily buds by re-established redox homeostasis // J. Sci Food Agric. 2018 Mar; 98 (5) - S. 1977-1987.
19. 14. Kada Klouche, Jean J. Béraud Nutritional requirements in critically ill patients treated with intermittent renal replacement therapy // Critical Care Nephrology - pp 1473-1489.
20. 15. Masafumi Konosu, Takeshi Iwaya, Yusuke Kimura, Yuji Akiyama, Yoshihiro Shioi, Fumitaka Endo, Hiroyuki Nitta, Koki Otsuka, Keisuke Koeda and Akira Sasaki Peripheral vein infusions of amino acids facilitate recovery after esophagectomy for analysis Retroschage Annals of Medicine and Surgery, 2017-02-01, Volume 14, pp. 29-35.
21. 16. Peer review report 1 on "Peripheral vein infusions of amino acids facilitate recovery after esophagectomy for esophageal cancer: Retrospective cohort analysis" Annals of Medicine and Surgery, 2017-01-01, Vol. 13, pp. 69-69.
22. 17. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: Meta-
23. analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism Juan J. Carrero, Pharm, PhD, Fridtjof Thomas, Biostat, PhD, Krist of Nagy, MD, PhD, Journal of Renal Nutrition, Vol 28, No 6 (November), 2018: pp 380-392

Поступила 09.11.2021