

УДК 615.322

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Круглов Д.С.

ФГБОУ ВО «Новосибирский Государственный медицинский университет Минздрава России»,
Новосибирск, e-mail: kruglov_ds@mail.ru

В предлагаемой работе проведен анализ синтетических лекарственных препаратов применяемых для лечения железодефицитной анемии а также лекарственных растений используемых в научной и народной медицине различных стран для профилактики железодефицитного состояния. На основе анализа механизмов действия препаратов дана классификация современных синтетических препаратов и показана максимальная эффективность препаратов на основе трехвалентного железа. Анализ лекарственных растений используемых в научной и народной медицине различных стран для лечения и профилактики анемии позволил предложить их классификацию, учитывающую механизм фармакологического действия. Высказано предположение что действие фитопрепарата основано на введении железа «ферментативно-активного», способного катализировать с одной стороны катализировать начальные этапы синтеза гемоглобина, а с другой стороны повысить утилизацию в организме железа поступающего с пищей.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, противоанемические лекарственные препараты, лекарственные растения для профилактики железодефицита

THE MEDICINES EMPLOYED FOR PREVENTION AND CURE IRON DEFICIENCY STATUS

Kruglov D.S.

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, e-mail: kruglov_ds@mail.ru

The review of synthetic medicines which are used for the treatment of iron deficiency anemia in scientific and traditional medicine of various countries are made. Besides, herbs which used for prevention of an iron deficiency state are analyzed also. The classification of modern synthetic medicines based on mechanisms of activity was proposed. As result of review was concluded that medicines created with using trivalent iron are shown the most of efficiency. The analysis of herbs of various countries used in scientific and traditional medicine for treatment and prevention of anemia has allowed to suppose their classification which is based on considering of the mechanism of pharmacological action. It is suggested that effect of phytomedicine is formed by way of introduction of iron «enzymaticactive». On the one hand similar form of iron, capable to catalyze the initial stages of hemoglobin synthesis, and on the other hand to increase utilization in an organism of the iron arriving with food.

Keywords: iron deficiency anemia, synthetic antianemic medicines, herbs for prevention of iron deficiency

Анемия – клиничко-гематологический синдром, в основе которого лежит тканевая гипоксия, развивающаяся в результате снижения количества гемоглобина в крови [1]. Причиной анемии может быть один из трех факторов или их сочетание: кровопотеря, недостаточное образование эритроцитов или усиленная их деструкция. Среди анемий ведущими являются железодефицитные, составляя в структуре у женщин до 90% и среди мужчин – до 80%. Важным является высокая распространенность среди населения латентного дефицита железа, которая колеблется от 19, 5% до 30%, кроме того, от 50% до 86% женщин имеют факторы риска развития анемии [1, 13].

Железодефицитная анемия (ЖДА) – заболевание системы крови, обусловленное дефицитом железа в организме, сопровождается изменениями параметров его метаболизма, уменьшением концентрации гемоглобина в эритроцитах, количественными и качественными их изменени-

ями и клинически выражается анемической гипоксией и сидеропенией [13]. Сидеропения и развивающаяся в последующем тканевая и гемическая гипоксия приводят к расстройствам сердечно-сосудистой (миокардиодистрофия и нарушение кровообращения различной степени), нервной системы (вегетативно-сосудистые, вестибулярные нарушения, астенический синдром), снижению детородной функции женщин, а также развитие осложнений во время беременности и родов, изменению интеллекта и поведенческих настроений, хронизацию различных заболеваний и как следствие снижение работоспособности и ухудшение качества жизни.

В организме человека содержится 2–6 г железа. К наиболее важным железосодержащим соединениям относятся: гемопротеины, структурным компонентом которых является гем (гемоглобин, миоглобин, цитохромы, каталаза, пероксидаза), ферменты негеминовой группы (сукцинатде-

гидрогеназа, ацетил-КоА-дегидрогеназа, ксантинооксидаза), ферритин, гемосидерин, трансферрин. Железо входит в состав комплексных соединений и 95% его количества распределяется между активной формой (в составе гемоглобина) и запасной (в составе ферритина, формирующего депо железа) в соотношении 60: 35 [1].

В суточном рационе взрослого человека в норме должно содержаться 10–15 мг железа, из которого абсорбируется в кишечнике 1–3 мг. Накопление железа осуществляется белками ферритином и гемосидерином. В молекуле ферритина железо локализуется в виде молекул FeOОН или $\text{FeO} \cdot \text{H}_2\text{PO}_4$ внутри протеиновой оболочки, состоящей из белка апоферритина, который может поглощать Fe^{2+} и окислять его до Fe^{3+} . Синтез апоферритина стимулируется железом. Гемосидерин представляет собой деградированную форму ферритина, в которой молекула теряет часть протеиновой оболочки и денатурируется. Большая часть депонированного железа находится в виде ферритина. При необходимости железо может активно освобождаться из ферритина и использоваться для эритропоэза, в то время как из гемосидерина железо освобождается медленно.

Патогенетическое развитие железодефицитного состояния (ЖДС) организма можно условно разделить на несколько стадий [21]:

– прелатентный дефицит железа (недостаточность накопления) – отмечается снижение уровня ферритина и снижение содержания железа в костном мозге, повышена абсорбция железа;

– латентный дефицит железа (железодефицитный эритропоэз) – дополнительно снижается сывороточное железо, повышается концентрация трансферрина, снижается содержание сидеробластов в костном мозге;

– выраженный дефицит железа – собственно железодефицитная анемия – дополнительно снижается концентрация гемоглобина, эритроцитов и гематокрит.

Эволюция синтетических лекарственных средств терапии ЖДА

Фармакотерапия ЖДА базируется на введении в организм железа из состава железосодержащих лекарственных средств. Для обоснованного выбора лекарственных препаратов следует учитывать, что железо всасывается в 2 формах – гемовой (10%) и негемовой (90%) через щеточную кайму кишечника. Количество железа, поступающее в течение суток с пищей, равно приблизительно 10–12 мг железа (гемовое + не-

гемовое), но только 1–1,2 мг (около 10%) микроэлемента из этого количества абсорбируется [18]. Механизм всасывания железа – активный, посредством специфических белков-переносчиков:

- мобилферрин и b3-интегрин – облегчают всасывание Fe^{3+} ;

- двухвалентный транспортер металлов (divalentmetaltransporter, DMT-1) обеспечивает всасывание всех двухвалентных металлов, в т.ч. и Fe^{2+} .

Эти белки обеспечивают поступление железа в энтероциты [15, 45]. Известный факт лучшей усвояемости двухвалентного железа в данной модели объясняется химическими сдвигами кислотно-основного баланса в ЖКТ. Действительно с пищей в организм железо поступает в виде ферро- (Fe^{2+}) и преимущественно ферри-иона (Fe^{3+}), причем и ферро- и ферри-ионы растворимы в кислой среде желудка. При поступлении желудочного содержимого в кишечник pH пищевого комка повышается и в отличие от Fe^{2+} ферри-ион образует нерастворимые соли. В этих условиях только муцин [15], хелатируя железо, способен поддержать ферри-ион в растворимом состоянии. Другой возможностью сохранить растворимость солей трехвалентного железа является восстановление Fe^{3+} в его закисную (Fe^{2+}) форму посредством ферроредуктазы щеточной каймы [51] или в окислительно-восстановительной реакции в паре с аскорбиновой кислотой (рис. 1).

В целом механизм транспорта ионов железа из кишечника в кровь схематически может быть представлен в виде (рис. 2).

Транспорт железа из энтероцита осуществляется через базолатеральную мембрану с помощью базолатерального транспортного белка – ферропортина (MTP1 или Ireg1) [50, 53]. Окисление ионов Fe^{2+} до Fe^{3+} осуществляется мембранным базолатеральным белком гефестином, а поступающий в кровь ферри-ион связывается с трансферрином.

Железо гема (из состава животных белков) свободно проходит через клетки интестинальной слизистой, внутри гем деградирует под действием специальных ферментов, а железо присоединяется к пулу внутриклеточного белка ферритина [16]. Однако конкретные механизмы транспорта железа в виде соединения гем-железо через эпителий слизистой оболочки кишечника в настоящее время мало изучены [15].

На процессы метаболизма железа и на процесс кроветворения в целом влияют микроэлементы (Mn, Cu и Co), которые вместе с Fe относят к микроэлементам «кроветворного комплекса» [54]. В результате обобщен-

ния экспериментальных данных можно выделить следующие биологические функции указанных микроэлементов [28, 29]:

1. Марганец в биологических системах присутствует в виде ионов Mn^{2+} или его комплексов с белками, нуклеиновыми кислотами и аминокислотами. Хотя эти комплексы из-за большого радиуса катиона Mn^{2+} обычно мало устойчивы, они способствуют активации большого числа ферментов разных классов: трансфераз, гидролаз, изомераз. Ионы Mn^{2+} стабилизируют конформацию нуклеиновых кислот, участвуют в процессах репликации ДНК, синтезе РНК и белка. Таким образом, биогенная функция ионов марганца имеет широкий спектр: оказывает влияние на кроветворение, образование костей, минеральный обмен, рост, размножение и некоторые дру-

гие функции. Еще одна особенность иона Mn^{2+} – универсализм, так как он может выполнять каталитическую функцию подобно Cu^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} , но в то же время действовать подобно Mg^{2+} и Ca^{2+} . Катион Mn^{3+} совместно с Fe^{3+} входит в состав трансферина, супероксиддисмутазы и кислотной фосфатазы, т.е. в состав типичных металлопротеинов.

2. Кобальт в организме в основном содержится в витамине B_{12} который является сложным азотсодержащим органическим комплексом Co^{3+} с координационным числом, равным шести. Витамин B_{12} необходим для нормального кроветворения и созревания эритроцитов, синтеза аминокислот, белков, РНК, ДНК и других соединений, без которых нормальное развитие организма невозможно.

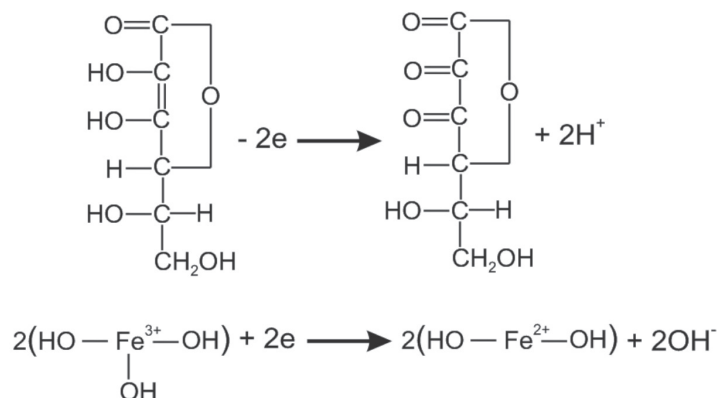


Рис. 1. Окисление ферри-иона аскорбиновой кислотой

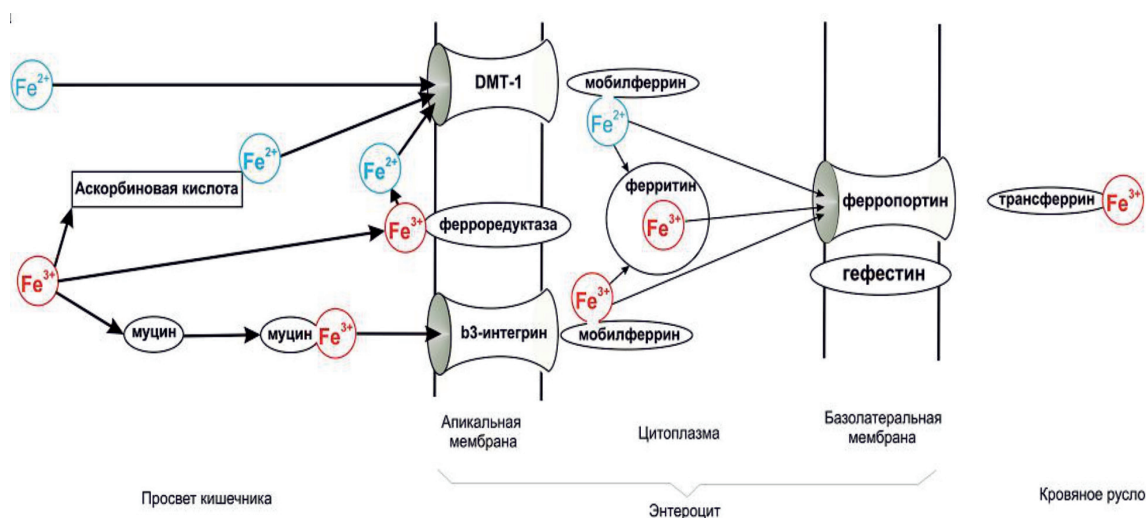


Рис. 2. Схема всасывания ионов железа из кишечника в кровь

Таблица 1

Физические характеристики некоторых неорганических соединений железа [32]

Вид иона, заряд иона	Радиус иона, нм	Соединение	Растворимость г в 100 г воды	Содержание элементарного железа в 1мл раствора, мг
ферро-форма, +2	0,080	FeSO ₄ ·7H ₂ O	26,3	52,6
		FeCl ₂ ·4H ₂ O	62,6	176,2
		Fe ₃ (PO ₄) ₂	2,0·10 ⁻⁵	4,6·10 ⁻⁵
		FeCO ₃	6,9·10 ⁻⁵	33,3·10 ⁻⁵
		Fe(OH) ₂	5,3·10 ⁻⁵	33,0·10 ⁻⁵
ферри-форма +3	0,067	Fe ₂ (SO ₄) ₃ ·9H ₂ O	440,0	878,0
		FeCl ₃	96,9	334,3
		Fe(OH) ₃	3,1·10 ⁻⁹	1,6·10 ⁻⁷

3. Медь в организме содержится в составе специфического белка плазмы крови – церулоплазмينا {ЦПСu²⁺}. Церулоплазмин катализирует окисление Fe²⁺ в Fe³⁺, участвуя тем самым напрямую в кроветворении.

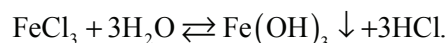
Дефицит меди может привести к разрушению эритроцитов. Эффективность действия микроэлементов, в частности марганца, значительно повышается в комплексе с другими такими микроэлементами как: медь, кобальт, железо [29], что позволяет отнести их к микроэлементам кроветворного комплекса.

Выбору препарата для коррекции сидеропении придается особое значение, т.к. важна не только эффективность, но и отсутствие побочных реакций и осложнений при их применении. Таким образом, соединения железа, которые могут использоваться в составе лекарственных препаратов должны обладать хорошей растворимостью, большим содержанием элементарного железа и малой токсичностью. Для анализа применимости соединений железа, в зависимости от его валентности рассмотрим основные характеристики неорганических соединений железа и его ионов (табл. 1).

Нитратные соединения железа не рассматриваются т.к., хотя сами нитраты не отличаются высокой токсичностью, но под действием микрофлоры кишечника идёт восстановление их в нитриты. Токсическое действие нитритов обусловлено тем, что они связывают двухвалентное железо гемоглобина крови и мешают тем самым нормальному тканевому дыханию [18]. Кроме того, нитриты в организме участвуют в образовании более сложных соединений – нитрозаминов, считающихся канцерогенами.

Из сравнительного анализа соединений железа видно, что соли ферри-иона обладают лучшей растворимостью и большим со-

держанием элементарного железа. Вместе с тем, ферри-ион имеет большее отношение заряд/радиус иона, чем ферро-ион, что обуславливает значительную степень гидролиза солей железа (III). При гидролизе солей железа (III) происходит образование малорастворимого гидроксида Fe(OH)₃ (рис. 3).



Естественно, что в желудке, где имеется свободная хлористоводородная кислота равновесие реакции по принципу Ле-Шателье сдвинуто влево и ферри-ион находится в ионном виде в растворе. При переходе в кишечник pH среды повышается и ферри-ион необратимо выпадает в осадок в виде гидроксида.

Описанные свойства ферри-иона сделали проблематичным использование солей трехвалентного железа в качестве перорального лекарственного средства. Для ферро-иона подобная реакция также имеет место, но ее влияние лишь незначительно снижает концентрацию введенных солей двухвалентного железа в кишечнике. В связи с этим современные пероральные препараты железа представлены двухвалентными соединениями, основным из которых является железа сульфат. Это обусловлено несколькими причинами:

- процент всасывания железа из сульфатных соединений наиболее высок (более 10%) по сравнению с другими солями железа;
- сульфатные соединения обладают наименьшей токсичностью среди всех ионных соединений железа;
- при их использовании наблюдается наименьшее число побочных эффектов.

Хлорид закисного железа применялся только в жидкой лекарственной форме (препарат «Гемофер»), что объяснялось большей растворимостью хлорида железа

в воде и возможностью снизить его концентрацию более чем в три раза (табл. 1) в растворе при введении равного количества элементарного железа по сравнению с сульфатными солями.

Вместе с тем, существуя в клетках в различных редокс-состояниях (Fe^{2+} и Fe^{3+}), железо катализирует реакции, в которых ферро-ион окисляется до ферри-иона, являясь при этом восстановителем индуцирующим появление свободного электрона в результате чего генерируются свободные радикалы (рис. 3), нарушающие синтез ДНК, влияющие на активность ряда ферментов, вызывающих перекисидацию полиненасыщенных липидов клеточных мембран.

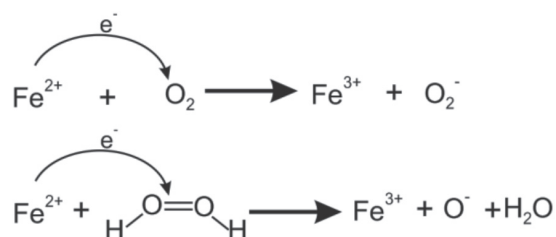


Рис. 3. Образование свободных радикалов ферро-ионами

Более того, созданные в кишечнике повышенные концентрации ферро-иона спо-

собствуют пассивному транспорту двухвалентного железа в энтероцит по градиенту концентрации, что приводит к попаданию токсичного ферро-иона в клетки слизистой оболочки кишечника и может служить причиной их гибели. Описанные свойства ферро-иона обуславливают его высокую токсичность. При этом наблюдается прямое цитотоксическое повреждающее воздействие железа на клетки различных органов, прежде всего мозга и печени [17]. Высокий риск возникновения побочных эффектов, интоксикации железом при терапии соевыми препаратами железа обусловлен механизмом всасывания двухвалентного железа путем пассивной диффузии.

В списке токсикантов в регистрах США, Канады и России соли двухвалентного железа фигурируют как самые опасные для детей, особенно первых двух лет жизни, в связи с показателями летальности, достигающим 50% [34].

Таким образом, хотя заместительная терапия дефицита железа с помощью соевых препаратов железа является достаточно эффективной, высокий риск развития тяжелых побочных эффектов снижает их терапевтические возможности. Выход из ситуации был найден в снижении дозы соевых препаратов железа до 3 мг на 1 кг массы тела в сутки, что существенно уменьшает частоту побочных явлений.



Рис. 4. Классификация препаратов железа

Тем не менее, лечение пероральными препаратами железа, в частности сульфатом железа, вызывает побочные реакции у 44,7% пациентов. Чаще всего страдает желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Симптомы дисфункции его верхних отделов обычно проявляются в течение часа после приема лекарства и могут протекать как в легкой (тошнота, дискомфорт в эпигастрии), так и в тяжелой форме – с болью в животе и/или рвотой. Кроме того, ферротерапия солевыми препаратами железа нередко сопровождается появлением металлического привкуса в течение первых дней лечения, потемнением зубной эмали и десен, возможны также диарея или запор. Хорошо известно, что солевые препараты железа в просвете кишечника взаимодействуют с компонентами пищи, лекарствами, затрудняя абсорбцию в том числе и железа. В связи с этим, их рекомендуют назначать за 1 час до приема пищи, однако это усиливает повреждающее действие соединений Fe^{2+} на слизистую кишечника, вплоть до развития ее некроза [11].

Расширение ассортимента железосодержащих лекарственных препаратов было направлено на решение двух главных проблем:

1. Защита ферро-иона от окисления, с целью сохранения его в растворимом виде и предотвращения перекисидации полиненасыщенных липидов клеточных мембран.

2. Снижение пассивного транспорта ферро-иона в энтероцит

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке обращается несколько десятков железосодержащих препаратов [3, 26, 41], которые могут быть разделены на три большие группы (рис. 4):

а) препараты на основе неорганических солей железа

Препараты на основе только солей железа (такие как *гемофер*, *конферон*, *гемоферпролангатум*, *ферро-градумет*) весьма несовершенны. Замедление высвобождения ферро-иона из лекарственной формы путем заключения действующей субстанции в пористый наполнитель – градумет (*гемоферпролангатум*, *ферро-градумет*) лишь незначительно снижает частоту нежелательных лекарственных реакций. При использовании в качестве действующей субстанции ферро-ионов необходимо вводить одновременно протектор – защищающий от губительного действия двухвалентного железа. В данном случае наиболее универсальным защитным соединением является аскорбиновая кислота, т.к. образующиеся в результате окислительно-восстановительной реакции протоны, являясь акцепторами электронов, конкурентно подавляют образо-

вание пероксидных ионов и предохраняют ферро-ион от окисления в ферри-ион, тем самым сохраняя терапевтические концентрации двухвалентного железа в просвете кишечника. К препаратам данной подгруппы относятся: *ферроплекс*, *сорбифер-дурулес*, причем в последнем действующее вещество также заключено в пористый матрикс. Препарат *сорбифер-дурулес* является современным пролонгированным препаратом, содержащим 100 мг сульфата железа и 60 мг аскорбиновой кислоты. Эти компоненты находятся в индифферентной пластиковой матрице губчатого строения. Освобождение железа происходит постепенно, сначала из поверхностных слоев системы, затем из более глубоких слоев. Благодаря этой технологии слизистая оболочка желудка раздражается в меньшей степени вследствие меньшей концентрации ионов железа при замедленном его освобождении. Освобождение железа происходит независимо от состояния среды желудка и кишечника. Таким образом, современный пероральный пролонгированный препарат железа *сорбифер-дурулес*, имеющий высокую концентрацию сульфата железа в сочетании с оптимальной дозой аскорбиновой кислоты, по фармакоэкономическому показателю «стоимость/эффективность» имеет неоспоримые преимущества перед другими препаратами железа и может быть препаратом выбора в лечении ЖДА [21].

Если использование аскорбиновой кислоты в качестве протектора можно отнести к активной защите ферро-иона, то применение аминокислот в качестве защиты (серин в *актиферрине*) или ферментов (мукопротеаза в *тардиферроне*) является элементом пассивной защиты. Суть такой защиты сводится, с одной стороны, к образованию хелатных соединений ферро-иона с аминокислотами, а с другой стороны в защите слизистой оболочки кишечника. Такие протекторы одновременно замедляют всасывание ферро-иона и снижают градиент концентрации, уменьшая тем самым пассивный транспорт ферро-ионов в энтероцит.

Следующим этапом совершенствования неорганических препаратов железа с протекторами ферро-иона стало повышение их эффективности путем стимуляции эритро- и гемопоеза. В частности, для нормального синтеза эритроцитов необходим ряд витаминов, оказывающих влияние на процесс кроветворения [5]:

- фолиевая кислота – участвует в синтезе ряда аминокислот (например, серина, глицина, гистидина, метионина) и, что особенно важно, метидина – компонента ДНК. Участие фолиевой кислоты в пуриновом

обмене определяет значение ее для нормального роста, развития и пролиферации тканей, в частности для процессов кроветворения. Гематологическая патология в результате истощения ее запасов проявляется нарушением созревания, как эритроцитов, так и миелоидных клеток, что приводит к анемии и лейкопении;

- витамин B_2 – необходим для образования липидной стромы;

- пантотеновая кислота – укрепляет липидную оболочку эритроцита повышая ее устойчивость к гемолизу;

- витамин B_{12} – стимулирует синтез глобина;

- витамин B_6 – необходим для синтеза гема.

К данной подгруппе относятся такие препараты как: *ферро-фольгамма, фесовит, фефол-вит, гино-тардиферон, активферрин-композиум, иррадиан, фенюльс*, в которых наряду с сульфатом железа и протекторами – аскорбиновой кислотой, серином, мукопротеазой, цистеином добавлены фолиевая кислота, витамины группы В и никотинамид в различных сочетаниях. К наиболее эффективным пофармакоэкономическим показателям препаратам данной группы можно отнести *фенюльс*, сочетающий терапевтическую дозу железа с витаминами группы В, никотинамидом и аскорбиновой кислотой. Причем действующая субстанция заключена в диализную оболочку гранулы, благодаря чему ферро-ионы постепенно и равномерно поступают в организм в течении 2 часов, что практически не вызывает побочных эффектов.

Несмотря на то, что заместительная терапия дефицита железа с помощью его солевых препаратов является достаточно эффективной, однако риск развития тяжелых побочных реакций все равно остается достаточно высоким, что снижает приверженность больных к лечению.

б) Препараты на основе органических соединений железа

В лекарственных средствах на основе органических соединений железа первоначально использовались соединения двухвалентного железа. Первыми нашли применения комплексные соединения, например, *феррамид* – в котором ион железа координационно соединен с двумя молекулами никотинамида. Последний обладает протекторными свойствами подобными аскорбиновой кислоте и обеспечивает не только защиту ферро-иона от окисления, но и замедляет его всасывание.

Препарат *ферроцерон* представляющий собой натриевую соль орто-карбоксibenзоилферроцена относится к ароматическим структурам типа металлоцена, (дициклопентадиеновые соединения общей

формулы $C_5H_5-Me-C_5H_5$, имеющие структуру «сэндвича» в которых ферро-ион координационно связан с двумя лежащими в параллельных плоскостях циклопентадиеновыми кольцами равноудален от всех атомов С. Сэндвич-структура резко повышает устойчивость соединения в целом, а следовательно, в той или иной степени, защищает ферро-ион.

Большее применение нашли соли карбоновых кислот, т.к. было установлено, что протективными свойствами подобными свойствам аскорбиновой кислоты обладают и другие карбоновые кислоты: фумаровая (препараты *ферронат* и *хеферол*), молочная кислота (*фитоферролактол*), глюконовая кислота (*тотема, феррлецит*)

Для повышения эффективности в органические препараты железа вводили также стимуляторы эритропоэза фолиевую кислоту, витамин B_{12} (*ранферон-12*) и микроэлементы кроветворного комплекса Mn и Cu (*тотема*).

Проблема введения ферри-иона в организм была решена в группе препаратов органических соединений железа. Первоначально в составе хелатного соединения протеинсукцинилата железа (в препарате *ферлатум*), в котором протеин хелатирует ферри-ион и способствовал его сохранению в растворе в просвете кишечника.

В последующем более продуктивным оказалось введение нерастворимого гидроксида окисного железа в коллоидном растворе. В мицелле такого коллоидного раствора в качестве ядра мицеллы использовался нерастворимый $Fe(OH)_3$, а плотный слой создавался углеводными соединениями, в качестве которых выступали мальтоза (*биофер, глобирон, мальтофер*), сахароза (*ферковен, венофер*), сорбитол (*эктофер, фербитол*), изомальтоза (*феррум лек*).

Структура данного комплекса состоит из многоядерных центров гидроксида – Fe^{3+} , окруженных нековалентно связанными молекулами моно- и дисахаров. Комплекс имеет большой молекулярный вес, что затрудняет его диффузию через мембрану слизистой кишечника. Химическая его структура максимально приближена к таковой естественных соединений железа с ферритином [49]. Абсорбция железа в виде гидроксид-полимальтозного комплекса (ГПК) имеет принципиально иную схему по сравнению с его ионными соединениями и осуществляется путем активного всасывания при конкурентном обмене лигандами, уровень которых определяет скорость абсорбции железа Fe^{3+} . Неионная структура, обеспечивающая стабильность комплекса и перенос железа с помощью транспортно-

го белка, предотвращает в организме свободную диффузию ионов железа, то есть проокислительные реакции [49].

Следует заметить, что препараты с использованием сахарозы применяют в основном для внутривенного введения (*венофер*), в отличие от препаратов на основе изомеров мальтозы, которые применяют преимущественно перорально. Общеизвестно, что стереохимическая структура препарата имеет большое значение для его биологической активности, т.к. трехмерная ориентация атомов или функциональных групп важна для взаимодействия между фармаконом и рецептором. Оптимальная адаптация фармакона и рецептора может быть необходима для обеспечения селективного соединения или изменений в структуре рецептора. По этой причине стереоизомеры могут иметь абсолютно различные биологические активности.

Использование полимальтозата или полиизомалятозата оказывает влияние не только на физические свойства комплекса, такие как растворимость, но также на молекулярный вес и кинетику распада комплекса и, таким образом, также на эффективность препарата железа при лечении железодефицитной анемии.

Еще одно отличие между полиизомалятозой (декстран) и полимальтозой (декстрин) заключается в том, что декстран индуцирует анафилактические реакции (DIAR – декстран индуцируемые анафилактические реакции), которые вызываются при применении полиизомалятозата, но не полимальтозата [52].

В целом можно отметить, что органические соединения железа обладают меньшей токсичностью, причем наиболее безопасны полимальтозатные комплексы (табл. 2).

Таблица 2

Токсичность для различных препаратов железа [35]

Активное вещество препарата железа	Острая токсичность (LD ₅₀) для различных препаратов железа, мг/кг
Железа сульфат	230
Железа фумарат	320
Железа глюконат	630
Гидрооксид-полимальтозатный комплекс железа ГПК-Fe ³⁺	> 2000

Данные по безопасности, полученные во время клинических исследований препарата железа на основе гидроксида Fe³⁺ с полимальтозой (*мальтофер*), свидетельствуют о низкой частоте побочных реакций по

сравнению с простыми солями железа [35, 46]. Только в некоторых случаях отмечается чувство переполнения желудка, тошнота, диарея или запор. В многочисленных сравнительных исследованиях было показано, что лечение препаратами на основе полимальтозатных комплексов Fe³⁺ переносилось значительно лучше (приверженность к лечению ими составляет 97,6-98%), чем солевыми соединениями железа, что подтверждалось меньшей частотой нежелательных явлений, хотя значительной разницы в эффективности ферротерапии между группами выявлено не было.

Заместительная терапия дефицита железа с помощью Fe³⁺-ГПК также эффективна, как и при использовании сульфата железа. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, а также частота прерывания лечения, наблюдаются значительно реже на фоне лечения ГПК-Fe³⁺.

в) Мультивитаминные препараты железа

В этой группе представлены мультивитаминные комплексы с минералами, в которых содержание железа в несколько раз меньше чем в лекарственных средствах других групп. В их составе железо находится в виде фумарата (*витрум-циркрус, витрум-суперстресс, прегнавит, матерна, специальное драже Мери*), лактата (*Доктор Тайсс-мультивитамол*) или сульфата (*витатресс*). Содержание железа в мультивитаминных препаратах колеблется от 1,5 до 60 мг и препараты данной группы следует рассматривать скорее как профилактические средства, а не средства выбора фармакотерапии ЖДА.

Терапия ЖДА в основном проводится препаратами для внутреннего применения. Препараты железа для инъекций следует использовать по специальным показаниям: нарушения всасывания железа при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, индивидуальная непереносимость солей железа, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Препараты железа для парентерального введения у 1-2% больных дают аллергические реакции, вплоть до анафилактического шока, особенно при внутривенном введении. При внутримышечном введении этих препаратов у 0,5-6% больных возникают инфильтраты в месте инъекций, абсцессы ягодичной области.

В табл. 3 представлены основные характеристики современных пероральных синтетических лекарственных средств, наиболее часто применяемых в указанных схемах фармакотерапии ЖДА (табл. 4).

Несмотря на наличие в настоящее время современных синтетических лекарственных

ных препаратов, таких как сорбифер-дурлес, мальтофер и фенюльс, проблема нежелательных лекарственных реакций, возникающих при их приеме, остается весьма актуальной.

Лекарственные растения в противоянемической терапии

Терапевтическая ценность лекарственных растений определяется входящими в их состав биологически активными соединениями. Биологически-активные соединения – индивидуальные химические соединения или их смеси в той или иной степени, влияющие на жизнедеятельность любых объектов живой природы, в т.ч. и на организм человека. Любое растительное сырье всегда содержит сложный набор соединений первичного и вторичного метаболизма, которые, определяют, так называемый «шрапнельный» эффект, т.е. эффект множественного воздействия на различные системы и органы организма. Более того, известен и закон множественности представителей отдельных групп веществ в растительном организме, согласно которому в каждом из классов синтезируемых со-

единений образуется ряд изоморфных гомологов [6], что еще более повышает поливалентность фармакологического действия каждого растения.

Специфичность действия фитопрепаратов обусловлена именно комплексом БАС, а не простой суммой индивидуальных химических соединений. Можно согласиться с утверждением [12], что «растительное лекарство – это цельный биогенетически сложившийся комплекс, включающий в себя активно действующие вещества и другие вторичные метаболиты, протеины, эфирные масла, хлорофилл, микроэлементы, неорганические соли, витамины и т.д.».

Лечебные свойства растений, эмпирически установленные в древние времена, находят научное обоснование в современной медицине. В Российской Федерации используется около 300 видов лекарственных растений [9]. В то же время в Государственную фармакопею Российской Федерации включено всего лишь 84 растения. Подобное соотношение свидетельствует о недостаточной изученности лекарственной флоры, что естественно сдерживает применение растений в клинической практике.

Таблица 3

Основные современные средства фармакотерапии ЖДА

Препарат, форма выпуска	Состав	Суточная доза препарата
<i>сорбиферДурлес</i> таблетки	сульфат железа 320 мг + + аскорбиновая кислота 60 мг	2 таблетки
<i>актифферин</i> капсулы	сульфат железа 113,85 мг + L, D -серин 129 мг	2-3 капсулы
<i>актифферинкомпозитум</i> , капсулы	сульфат железа 113,85 мг + L, D -серин 129 мг + фолиевая кислота 500мкг + B ₁₂ 300мкг	2-3 капсулы
<i>гемоферпролонгатум</i> таблетки	сульфат Fe 325 мг	2-3 таблетки
<i>гино-тардиферон</i> таблетки	сульфат железа – 256 мг + фолиевая кислота 350 мг + аскорбиновая кислота 30 мг	1-2 таблетки
<i>мальтофер, феррум лек</i> таблетки	Fe-ГПК 100 мг	1-3 таблетки
капли	то же	40-120 капель
сироп	то же	10-30 мл
<i>мальтофер фол</i> таблетки	Fe-ГПК 100 мг + фолиевая кислотата 350 мкг	1-3 таблетки
<i>тардиферон</i> таблетки	сульфат железа 256 мг	1-2 таблетки
<i>тотема</i> раствор для приема внутрь	железа глюконат 5 мг/мл + марганца глюконат 133 мкг/мл + меди глюконат 70 мкг/мл	20-40 мл
<i>фенюльс</i> капсулы	сульфат железа 150 мг + 10мг аскорбиновой кислоты + витамины B ₁₂ , B ₂ , B ₅ , B ₆ , PP	1-2 капсулы
<i>ферроплекс</i> драже	сульфат железа – 50 мг; аскорбиновая кислота 30 мг	8-9 драже
<i>ферро-градумет</i> таблетки	сульфат железа	1-3 таблетки

Поливалентность фармакологического действия растительных БАС и недостаточная изученность их фармакинетики не позволяют четко разделить лекарственные растения на фармакотерапевтические группы. В этой связи до настоящего времени нет единой общепринятой классификации лекарственных растительного сырья (ЛРС). Лекарственные растения используемые при лечении анемии (табл. 6) относят к группе гемостатиков – в государственном Реестре РФ выделена группа, включающая 12 растений обладающих гемостатическим действием [9]. В авторитетной Британской травяной фармакопее группа растений обладающих антигеморрагическим действием значительно шире и составляет 27 растений [44].

ЛРС обладающее противоанемическим действием выделено отдельно в известном руководстве С.Я. Соколова [36]. В нем в качестве дополнительных средств лечения анемий, независимо от патогенеза, рекомендуются препараты растительного происхождения, причем предпочтение отдается растениям, которые в значительном количестве содержат микроэлементы железа, меди (сушеница, лапчатка прямостоячая, марена красильная, подорожник, лен, шиповник, тимьян и др.), кобальта (кубышка, сушеница, черемуха, шиповник коричный и др.).

Большим анемией рекомендуется включать в рацион питания овощи и ягоды (черноплодная рябина, черная смородина, виноград, крыжовник, черника, черемуха, вишня и др.), содержащих значительное количество полифенольных соединений и аскорбиновой кислоты. Основу лечебных фитосборов могут также составлять: аир, вахта, зверобой, Melissa, пустырник, ромашка, рябина обыкновенная, чистотел, земляника лесная, тысячелистник, шиповник, череда, золототысячник, калина, клевер, малина, одуванчик, черника, смородина черная, ежевика, овес, крапива. При нормальном уровне артериального давления используют растения-иммуномодуляторы и адаптогены: женьшень, заманиху, аралию, родиолу розовую (золотой корень), солодку и др.. Сами фитосборы составляют таким образом, чтобы воздействовать на желудочно-кишечный тракт (с целью улучшения его функционального состояния и повышения утилизации железа), на клеточный обмен (для усиления синтеза гемоглобина под действием витаминов и биологических стимуляторов), на осложнения при железодефицитной анемии, прежде всего обусловленные гипоксией тканей.

Значительно шире ассортимент лекарственных растений применяемых для терапии ЖДА в народной медицине Западной и Восточной Европы, Сибири и Дальнего Востока (табл. 4).

Поскольку географическое положение России характеризуется пересечением европейских и азиатских ареалов, представляют также интерес лекарственные растения, применяемые для терапии ЖДА в восточной медицине (табл. 4).

При всем своем многообразии все используемые растения, связанной с поливалентностью фармакологического действия, можно разделить на 6 групп (рис. 5).

Данная классификация позволяет выделить этиотропную фитотерапию лекарственными растениями входящими в группы:

- **гемостатиков** – терапия направлена на уменьшение кровопотерь за счет внутренних кровотечений различного генеза;

- **детоксикантов** – терапия направлена на очищение крови от токсикантов, например, солей тяжелых металлов, свободных радикалов;

- **гастромодуляторов** – терапия направлена на восстановление функций желудочно-кишечного тракта и восстановление нормальной утилизации пищевого железа;

- **биогенных стимуляторов** – терапия направлена на восстановление нормального эритро- и гемопоеза, путем воздействия на органы кроветворения.

Патогенетическая фитотерапия ЖДА осуществляется за счет введения в организм дополнительного комплекса микроэлементов и витаминов из состава растений входящих в группы:

- **источники витаминов и микроэлементов**;

- **диетические средства**.

Наибольшее число растений относится к группе гемостатиков, кровоостанавливающее действие их обусловлено значительным содержанием дубильных веществ. Дубильные вещества вызывают коагуляцию белков плазмы крови и тромбируют поврежденные сосуды и капилляры, тормозя тем самым кровотечение [36]. К числу таких растений относятся горцы различных видов, дуб черешчатый, калина обыкновенная, чистец буквицевидный, кровохлебка лекарственная и ряд других. Аллоиды из состава гидрастиса канадского, спорыньи, гамамелиса вирджинского тормозят кровотечение за счет сосудосуживающего действия. Широко используемая как гемостатик крапива двудомная проявляет свои свойства за счет наличия в ее составе витамина К, стимулирующего выработку протромбина. Препараты лагохилуса опьяняющего активируют плазменные и клеточные факторы свертывания крови одновременно подавляя активность проактиваторовфибринолиза, т.е. помимо гемостатического действия проявляют и антифибринолитическую активность.

Таблица 4

Растения применяемые в фитотерапии заболеваний крови анемического характера

Растения, применяемые в научной медицине	
1	2
Британская травяная фармакопея [44]	барвинок большой, гамамелис вирджинский, герань пятнистая, гидрастис канадский, горец змеиный, гречиха посевная, гравилат городской, дуб черешчатый, зюзник европейский, кник Бенедикта, календула лекарственная, крамерия трехтычинковая, крапива двудомная, кровохлебка лекарственная, лапчатка прямостоящая, люцерна посевная, манжетка обыкновенная, медуница лекарственная, окопник лекарственный, опунция виды, пастушья сумка обыкновенная, перец узколистный, подорожник большой, рабитник метельчатый, триллиум прямой, хвощ полевой, череда трехраздельная
Фармакопеи восточноевропейских стран [25]	барвинок малый, герань Роберта, горец змеиный, горец перечный, дуб черешчатый, крапива двудомная, кровохлебка лекарственная, лапчатка виды, маргаритка обыкновенная, одуванчик лекарственный, пастушья сумка обыкновенная, подлесник европейский, синюха лазурная, тысячелистник обыкновенный,
Госреестр РФ [9]	горец перечный, калина обыкновенная, крапива двудомная, лабазник виды, лагохилус опьяняющий, омела белая, переступень белый, перец водяной, тысячелистник обыкновенный, хлопчатник виды, чистец буквицветный, щавель конский
Растения применяемые в народной медицине	
Западная Европа [4, 10]	барвинок малый, вербеник монетчатый, герань виды, горец птичий, гравилат виды, дербенник иволистный, земляника лесная, золотарник обыкновенный, календула лекарственная, каштан съедобный, кипарис вечнозеленый, клевер луговой, крапива виды, крестовник Фукса, лапчатка прямостоящая, люцерна посевная, манжетка виды, миррис душистый, окопник лекарственный, пастушья сумка обыкновенная, перец водяной, подлесник европейский, розмарин лекарственный, тысячелистник обыкновенный, фиалка трехцветная, фиесташка мастичная, хурма японская, цикорий обыкновенный, черноголовник обыкновенный, яснотка белая.
Восточная Европа [22, 24, 42, 43]	абрикос обыкновенный, авокадо американское, аир болотный, айва продолговатая, акация белая, актинидия виды, алое древовидное, арбуз съедобный, арника горная, барвинок малый, брюква столовая, будра плющевидная, виноград культурный, вишня обыкновенная, голубика обыкновенная, горец птичий, горох посевной, гречиха посевная, девясил высокий, донник лекарственный, дыня посевная, ежевика сизая, жеруха водная, звездчатка средняя, зверобой продырявленный, земляника виды, золототысячник виды, инжир обыкновенный, иссоп обыкновенный, калужница болотная, кизил мужской, кипрей узколистный, клевер луговой, кник бенедиктинский, копытень европейский, костяника каменистая, крапива виды, крыжовник обыкновенный, крушина ольховидная, кувшинка белая, ламинария сахарная, левзея сафлоровидная, лещина обыкновенная, лимонник китайский, липа виды, манжетка виды, марь доброго Генриха, медуница лекарственная, медуница неясная, мелисса лекарственная, миндаль обыкновенный, морковь посевная, мята кошачья, настурция большая, облепиха крушиновидная, овес посевной, одуванчик лекарственный, окопник лекарственный, орех грецкий, очиток едкий, пажитник сенной, пикульник обыкновенный, пион тонколистный, полынь виды, пырей ползучий, редька черная, рябина обыкновенная, салат посевной, свекла обыкновенная, сердечник горький, серпуха венценосная, синеголовник плосколистный, смородина виды, спаржа виды, тимьян виды, тыква обыкновенная, укроп душистый, унаби съедобный, фисташка настоящая, хвощ полевой, хрен обыкновенный, чай китайский, череда трехраздельная, шелковница черная, шиповник виды, шпинат огородный, щавель виды, яблоня виды, яснотка белая, ястребинка волосатая
Растения применяемые в восточной медицине	
Индия [23]	витания снотворная, горец многоцветковый, гранатовое дерево, коммифора мирра, куркума длинная, ремания клейкая, шафран посевной, эмблика лекарственная, якорцы стелющиеся
Китай [37]	астргал хуанчи, атрактилис большеголовый, гирчевник китайский, дягиль лекарственный, коричник китайский, панакс женьшень, пион молочноцветковый, пория кокосовидная, ремания китайская, солодка голая, цитрус сетчатый

Окончание табл. 4	
1	2
Корея [40]	биота восточная, блетилла гиацинтовая, гинура земляная, гинура женшеневая, горец перечный, горец птичий, калина Саржента, крапива двудомная, кровохлебка лекарственная, лотос орехоносный, майник двулистный, пастушья сумка, полынь обыкновенная, ремания клейкая, рогоз восточный, сафлор красильный, соломонец японский, софора японская, спорынья, тысячелистник монгольский, цефалоноплос озимый, хвощ зимующий, хвощ полевой, хлопчатник, цезальпиния саппан, чистец байкальский
Тибет [14, 31]	акация катеху, акебия пятерная, арнебия бахромчатая, астрагал виды, башмачок капельнопятнистый, горец птичий, горох посевной, девясил высокий, карагана гривастая, ламиофломис колесовидный, лилия виды, макротомия красящая, облепиха крушиновидная, пикроризаноричниковоцветковая, полынь холодная, птерокарпус сандаловый, сафлор красильный, сверциячирата, сосюреяребристая, сумач китайский, фиалка двухцветковая, цезальпиния саппан, шалфей многоконевищный, эмблика лекарственная, юстиция Гендарусса



Рис. 5. Классификация лекарственных растений, применяемых в фитотерапии анемий

К группе детоксикантов можно отнести соломоцвет двузубый, горец птичий, мелиссу лекарственную, кукурузу, которые за счет увеличения диуреза способствуют выведению токсикантов.

Гастро модулирующие свойства проявляют аир болотный, вахта трехлистная, золототысячник обыкновенный, сверциячирата, полынь горькая, которые стимулируют и восстанавливают секрецию пищеварительных желез; проявляют обволакивающие или гастропротективные свойства – календула лекарственная, лабазник вязолистный, акация катеху. Действие гастромодуляторов направлено на восстановление нормального уровня всасывания железа.

Свойства биогенных стимуляторов проявляют растения-адаптогены: родиола розовая, лимонник китайский, растения ведической медицины (см. табл. 5) и ряд других. Воздействуя на весь организм в целом фитопрепараты данных растений нормализуют работу всех желез внутренней секреции, восстанавливая нормальный уровень эритро- и гемопоэза.

В восточной медицине в основном для лечения анемии используют именно биогенные стимуляторы, что объясняется принципиально иным терапевтическим подходом к лечению болезни. Исходя из ведущего принципа о единой целостности человеческого организма, восточная медицина рассматривает любое заболевание как болезнь всего организма, и лечению подвергается не болезнь, а больной человек, и принцип лекарственной терапии складывается из трех моментов:

1) назначается лекарственный препарат, тонизирующий и нормализующий деятельность желудочно-кишечного тракта, с целью улучшения усвояемости лекарственных препаратов;

2) в зависимости от выявленных при обследовании большого расстройств функций органов и систем, применяются средства тонизирующие, а также стимулирующие и нормализующие работу определенных органов и систем. Эти средства повышают защитные функции организма, устраняют

причины, из-за которых развилось данное заболевание;

3) назначаются лекарственные препараты, специфические для данного заболевания. В индо-тибетской медицине некоторые симптомы болезни рассматриваются как проявление защитных сил организма, и поэтому чисто патогенетические средства применяются с осторожностью. Особенно отчетливо это прослеживается в ведических средствах, в то время как в корейской, тибетской и китайской медицинах применяются отдельные растения из группы гемостатиков.

Лекарственные растения с преобладающим патогенетическим механизмом действия разделены на две группы – диеты и источники витаминов и микроэлементов. В табл. 6 приведены сравнительные данные по содержанию некоторых БАС и микроэлементов кроветворного комплекса в различных морфологических частях растений, являющихся концентраторами микроэлементов. Анализ приведенных данных показывает, что в плодах содержание микроэлементов минимально, а содержание железа на порядок меньше среднего значения для растений в целом. При сравнении данных о содержании БАС в плодах и листьях одного и того же растения можно заметить, что содержание аскорбиновой кислоты в плодах в 5 раз (за исключением плодов актинидии), железа в 15 раз, кобальта в 2 раза ниже, чем в листьях при сравнительно равном содержании меди. В плодах значительно больше углеводов и белков, что повышает их энергетическую ценность как продуктов питания, чего нельзя сказать об их фармакологической ценности, как источников микроэлементов. Аналогичные соотношения наблюдаются для овощей и орехов, с единственным отличием, связанным со большим содержанием белка и аскорбиновой кислоты в орехах. В то же время если зрелые ядра ореха содержат 300 мг % аскорбиновой кислоты, то ее содержание в зеленом околоплоднике и в недозрелых орехах доходит до 2500 мг %.

В соответствии с закономерностями протекания физиологических процессов в растительном организме созревание сочных плодов характеризуется снижением соотношения кислот и сахаров в пользу последних, образованием ароматических веществ, разложением хлорофилла и дубильных веществ, накоплением антоцианов и других вакуолярных пигментов, уменьшением твердости и упругости тканей благодаря гидролизу пектиновых веществ клеточных стенок [27]. На основании анализа приведенных данных можно сделать вывод

о более эффективном использовании в патогенетической терапии ЖДА лекарственных растений-источников витаминов и микроэлементов по сравнению с диетическими средствами (плодами, орехами, овощами).

Микроэлементы кроветворного комплекса, необходимые для нормального гемопоэза в организме человека являются и жизненно необходимыми для функционирования растительного организма. В составе соединений, содержащих гем (все цитохромы, каталаза, пероксидаза), и в негемовой форме (железосерные центры) железо принимает участие в функционировании основных редокс-систем фотосинтеза и дыхания растения. Железо катализирует также начальные этапы синтеза хлорофилла (образование δ -аминолевулиновой кислоты и протопорфиринов). Образующиеся в животном или растительном организме две молекулы δ -аминолевулиновой кислоты циклизуясь формируют пиррольное соединение – порфобилиноген. Конденсируясь четыре молекулы порфобилиногена образуют уропорфириноген, который после декарбоксации переходит в протопорфирин. Дальнейший путь развития протопорфирина зависит от вида металла: с участием железа образуется гем и в последующем гемоглобин, с участием магния образуется протохлорофиллид и затем хлорофилл.

В растениях железо включается в запасной белок ферритин, структура которого идентична структуре ферритина организма человека. В больших количествах ферритин присутствует в пластидах, которые содержатся в зеленых вегетативных органах растения, марганец также накапливается в листьях. Такой характер распределения микроэлементов в растениях и объясняет различия в их содержании в плодах и листьях. Железо, в составе комплекса БАС из зеленых органов растений, находится в форме ферритина и в этом смысле должно превосходить в биодоступности синтетический аналог ферритина – полимальтозатный комплекс железа (мальтофер). Важно также отметить, что железо катализирует начальные этапы синтеза δ -аминолевулиновой кислоты и, возможно, способно проявлять в организме человека гемопэтические свойства.

В связи с тем, что индивидуальные растения редко содержат одновременно максимальные количества витаминов, микроэлементов, полифенольных веществ, современная фитотерапия ЖДА базируется на применении фитосборов, позволяющих создавать композиции с максимальным содержанием необходимых БАС. В табл. 6

приведены состав, дозировка и способ приготовления ряда фитосборов, применяемых в научной и народной медицине для лечения ЖДА. В составе указанных сборов используются растения разных групп – гемостатики – крапива двудомная, калина обыкновенная, гастромодуляторы – аир болотный, дягиль обыкновенный, мята перечная, полынь обыкновенная; детокси-

каны – береза повислая, хвощ полевой. Высокое содержание аскорбиновой кислоты в сборах обеспечивается использованием плодов шиповника, ореха грецкого, оптимальный микроэлементный состав обеспечивается применением земляники лесной, смородины черной, медуницы темной, череды трехраздельной, черники обыкновенной.

Таблица 5

Содержание БАС и микроэлементов в растениях, применяемых в патогенетической фитотерапии ЖДА [2, 7, 29, 33]

Растение, сырье	Содержание веществ						
	углеводы, %	белки, %	аскорбиновая кислота, мг%	микроэлементы, мг%			
				Fe	Mn	Cu	Co
Культурные растения							
Абрикос плоды	27	0,9	10	2,1	1,76	0,64	0,003
Виноград плоды	17,5	0,5	6	0,6	0,09	0,08	0,002
Вишня плоды	17,5	0,8	25	1,4	0,08	0,1	0,001
Яблоня плоды	24	0,4	40	2,2	0,047	0,12	0,003
Дикорастущие растения							
Арония плоды* ¹	11,5	-	110	5	0,07	0,058	0,015
Актинидия плоды* ¹	13,6	-	1200	4	2,2	1,2	0,001
- " - листья* ²	-	-	-	30	10,4	1,3	-
Голубика плоды* ¹	6,6	-	25	0,8	3,0	3,0	0,029
- " - листья* ²				25	45	3,4	0,048
Земляника плоды* ¹	15,0	1,8	35	1,2	0,2	0,13	0,004
- " - листья* ²			260	60	0,022	0,084	0,022
Смородина плоды* ¹	8,7		40	0,6	0,01	0,057	0,004
- " - листья* ²			250	20	0,023	0,017	0,022
Черника плоды* ¹	8,0	1,1	25	0,8	50	1,0	0,11
- " - листья* ²	-	-	-	20	133,5	1,25	0,128
Овощные культуры							
Свекла	14,0	-	10	1,4	0,66	0,14	0,002
Морковь	9,2	1,3	25	0,7	0,2	0,08	0,002
Орехи							
Орех грецкий	10,2	21	300	2,3	1,9	0,53	0,007
Растения, источники витаминов и микроэлементов							
Крапива двудомная, трава* ³	-	-	350	30	45	6,4	0,05
Черда трехраздельная, трава	-	-	65	20	21	0,45	0,065
Шиповник коричный, плоды* ³	-	-	1200	11,5	55	0,38	0,058
Кубышка желтая* ³	-	-	-	140	13,1	3,33	0,44
Лапчатка прямостоящая, трава* ³	-	-	240	40	0,25	0,104	0,096
Медуница лекарственная трава* ³	-	-	30	20	150	0,41	0,37
Среднее содержание							
* ¹ – в плодах	-	-	47	2,0	9,2	1,1	0,027
* ² – в листьях	-	-	255	31	38	1,2	0,055
* ³ – в выбранной группе	-	-	315	44	47	1,85	0,18
В растениях в целом	-	-	-	20	1	0,2	0,002

Таблица 6

Фитосборы для лечения ЖДА

№ п/п	Состав сбора	лекарственная форма	ссылка
1	листья березы повислой, трава будры плющевидной, земляники лесной, крапивы двудомной, репейника обыкновенного, ветки омелы белой	настой 6,0:400,0	[30]
2	листья березы бородавчатой, ежевики сизой, крапивы двудомной, одуванчик лекарственный (все растение), трава тысячелистника обыкновенного, чистотела большого	настой 6,0:400,0	
3	листья березы повислой, ежевики сизой лист, крапивы двудомной, смородины черной, трава медуницы темной, пырей ползучего, стебли овса посевного	настой 15,0:600,0	
4	листья березы повислой, крапивы двудомной, трава земляники лесной, ветки с листьями смородины черной, плоды шиповника коричневого	настой 6,0:400,0	
5	корневище аира обыкновенного, корни одуванчика лекарственного, листья крапивы двудомной, эвкалипта прутовидного, трава дымянки аптечной, полыни горькой, хвоща полевого	настой 5,0:200,0	[8]
6	листья березы повислой, мяты перечной, ореха грецкого, трава зверобоя продырявленного, татарника колючего, цикория обыкновенного, яснотки белой, плоды можжевельника	настой 5,0:200,0	
7	трава зверобоя, яснотки, тысячелистника, листья земляники лесной, солома овса, корневище солодки, побеги черники	настой 6,0:250,0	[38]
8	трава зверобоя, первоцвета и яснотки, череды, плоды шиповника, корневище дягиля и аира, цветки гречихи и калины, побеги облепихи, листья ореха грецкого	настой 8,0:400,0	
9	листья ежевики, смородины черной, трава череды, полыни обыкновенной, цветки калины, плоды шиповника, цетрария	настой 6,0:250,0	
10	листья подорожника большого, трава синюхи голубой, сушеницы топяной, шалфея лекарственного, тимьяна ползучего, лапчатки прямостоячей, плоды шиповника коричневого	настой 10,0:200,0	[36]
11	трава череды трехраздельной, крапивы двудомной, лесной земляники, плоды шиповника	настой 5,0:200,0	[39]

К числу биогенных стимуляторов можно отнести солодку голую за счет кортикостероидоподобного действия глицирризиновой кислоты, эвкалипт прутовидный за счет регенераторной активности хлорофилла.

Нашими исследованиями [19, 47, 48] было показано, что для отнесения лекарственного растения к источникам микроэлементов кроветворного комплекса важно не содержание этих элементов в нативном растении, а их соотношение в получаемых фитопрепаратах. Только в водных экстрактах полученных из медуницы мягкой и фитосбора № 11 (табл. 6) содержание марганца и железа эквимольно. В этом случае [19] соотношение редокс-потенциалов пары Fe/Mn таково, что в полученном извлечении железа находится в трехвалентном состоянии. В случае медуницы трехвалентное железо не выпадает в осадок из-за хелатирующего действия нативного белково-полисахаридного комплекса [20] в составе растения.

В случае сбора № 11 таким агентом могут быть полисахариды череды, тем более что аскорбиновая кислота из плодов шиповника создаст кислую среду.

Следует также заметить, что все лекарственные растения (и индивидуально и в составе фитосборов) применяются в виде водных настоев, а суточная терапевтическая доза колеблется в пределах 5-15 г в пересчете на воздушно-сухое сырье. В такой терапевтической дозе может содержаться от 2,5 до 10 мг железа, в то время как содержание элементарного железа в средней дозе синтетического препарата ~ 100 мг. Вероятнее всего действие фитопрепарата комплексно и проявляется не только во введении дополнительного источника железа, но железа «ферментативно-активного», способного катализировать начальные этапы синтеза гемоглобина, увеличивая тем самым гемопоэз, а с другой стороны повысить утилизацию в организме железа поступающего с пищей.

Список литературы

1. Анемии, диагностика и лечение: Часть 1: Железодефицитные анемии: уч. – метод. пособие / Новос. гос. мед. акад.: сост. Лосева М.И. [и др.]. – Новосибирск, 2001. – 44 с.
2. Биологически – активные вещества пищевых продуктов/ В.В.Петрушевский [и др.]. – Киев, Урожай, 1992. – 192 с.
3. Большая Российская энциклопедия лекарственных средств: в 2 т. / Под ред. акад. Ю.Л. Шевченко. – М.: Ремедиум, 2001. – т. 1. – 354 с.
4. Вермейлен Н. Полезные травы: Иллюстрированная энциклопедия / Н. Вермейлен – М.: ЛАБИРИНТ ПРЕСС, 2002. – 320 с.
5. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии/ Под ред. В.А. Тутельяна. – М.: Паляя, 2001. – 560 с.
6. Гольдовский А.М. Закон множественности представителей отдельных групп веществ в растительном организме/А.М. Гольдовский // Успехи современной биологии. – 1941. – т.14, в.1. – с.140 – 146
7. Гончарова Т.А. Энциклопедия лекарственных растений (лечение травами): В 2-х тт. / Т.А. Гончарова. – М.: Изд. Дом МСП, 2001. – т. 2. – 528 с.
8. Горбунова Т.А. Лечение растениями: Рецептурный справочник/ Т.А. Горбунова. – М.: Аргументы и факты, 1994. – 304 с.
9. Государственный реестр лекарственных средств, 2016 URL: [http:// www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx](http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx) (дата обращения: 18.09.2016).
10. Грау Ю., Юнг Р., Мюнкер Б. Дикорастущие лекарственные растения / Ю. Грау, Р. Юнг, Б. Мюнкер. – М.: Астрель, 2002. – 288 с.
11. Грибакин С.Г. значение продуктов детского питания, обогащенных железом, в профилактике железодефицитной анемии / С.Г. Грибакин // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – т. 1, № 5. – С. 52–56.
12. Гриневич М.А. Информационный поиск перспективных лекарственных растений / М.А. Гриневич; под ред. И.И. Брехмана. – Л.: Наука. Ленингр. отд – ние, 1990. – 138 с.
13. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии / Л.И. Дворецкий. – М.: Ньюдиамед – Ао, 1998. – 37 с.
14. Дзэйцхар Мигчжан – памятник тибетской медицины/Отв.ред. Б.Б.Бадараев. – Новосибирск, Наука. Сиб. отд – ние, 1989. – 88 с.
15. Ермоленко В.М. Физиология метаболизма железа/ В.М. Ермоленко, Н.Н. Филагова // Анемия. – 2004. – № 1. – С. 3–10.
16. Зайчик А.Ш. Основы патохимии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ – СПб, 2001. – 688 с.
17. Казюкова Т.В. Новые возможности ферротерапии железодефицитной анемии/ Т.В. Казюкова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2000. – т. 9, № 2, С. 88–91.
18. Коровина Н.А. Особенности ферротерапии железодефицитной анемии у детей/ Н.А. Коровина [и др.] // Consilium – Medicum приложение ПЕДИАТРИЯ. – 2003. – т. 5, № 6. – С. 28–32.
19. Круглов Д.С. Создание сборов для фитотерапии железодефицитной анемии: Методологические подходы // Д.С. Круглов. – Фармация, 2008. – № 2. – С. 17–19.
20. Круглов Д.С. Полисахаридно – белковый комплекс в составе наиболее распространенных растений рода *Pulmonaria* // Д.С. Круглов. – Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. труд. Пятигорская ГФА. – Пятигорск, 2009. – Вып. 64. С. 68–70.
21. Крылова И.В. Лечение железодефицитной анемии: основные принципы и фармако – экономические аспекты / И.В. Крылова. – Вестник Екатеринбург. ОКБ – 1. – 2000. – в. 2, № 3. – С. 34–36.
22. Кюсов П.А. Полный справочник лекарственных растений / П.А. Кюсов. – М.: ЭКСМО – Пресс, 2000. – 992 с.
23. Лад В. Аюрведа: Травы и специи: пер. с англ. / В. Лад, Д. Фроули. – М.: Саттва, 2003. – 304с.
24. Мазнев Н.И. Энциклопедия лекарственных растений / Н.И. Мазнев. – М.: Мартин, 2003. – 496 с.
25. Мацку Я. Атлас лекарственных растений: пер. со словац. / Я. Мацку, И. Крейча. – Братислава: Веда, 1981. – 464 с.
26. Машковский М.Д. Лекарственные средства В 2 т. / М.Д. Машковский. – М.: Изд-во «Новая волна», 2001.
27. Медведев С.С. Физиология растений. – СПб.: Издательство Санкт – Петербургского университета, 2004. – 336 с.
28. Микроэлементозы человека: Этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын [и др.]. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
29. Ноздрюхина Л.Г. Нарушение микроэлементного обмена и пути его коррекции/ Л.Г. Ноздрюхина, Н.И. Гринкевич. – М.: «Наука», 1980. – 280 с.
30. Практическое применение сборов лекарственных растений: Справочник / Г.А. Гоменок [и др.]. – Киев: А.С.К., 2001. – 432 с.
31. Растения тибетской медицины: Опыт фармакогностического исследования / Баторова С.М. [и др.]. – Новосибирск: Наука. Сиб. отд – ние, 1989. – 159 с.
32. Свойства неорганических соединений: Справочник / А.И. Ефимов [и др.]. – Л.: Химия, 1983. – 392 с.
33. Смолянский Б.Л. Лечебное питание. Новейший справочник / Б.Л. Смолянский, В.Г. Лифляндский. – СПб.: Сова; М.: Изд-во Эксмо, 2002. – 896 с.
34. Соболева М.К. Острые отравления ферросодержащими препаратами / М.К. Соболева, О.В. Кольцов // Педиатрия. – 2002. – т. 5. – С. 74–80.
35. Соболева М.К. Железодефицитная анемия у детей раннего возраста: диагностика и современная терапия / М.К. Соболева // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии. – 2003. – т. 2, № 2. – С. 32–37.
36. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитотерапевтика: Руководство для врачей / С.Я. Соколов. – М.: МИА, 2000. – 976 с.
37. Справочник по лекарствам китайской медицины: пер. с кит./ Глав. сост. Сы Хуай Джун. – М.: Муравей, 2003. – 592 с.
38. Турищев С.Н. Фитотерапия / С.Н. Турищев. – М.: Изд. центр «Академия», 2003. – 304 с.
39. Фетисова Л.Я. Диагностика и фитопрофилактика латентного железодефицитного состояния: автореф. дисс.: канд. мед. наук / Л.Я. Фетисова; Саратов. гос. мед. унив. – Саратов, 1987. – 12 с.
40. Чхве Тхэсон Лекарственные растения / Тхэсон Чхве. – М.: Медицина, 1987. – 608 с.
41. Энциклопедия Лекарств 2016. РЛС. Выпуск 24 // Под ред. Г.Л. Вышковского. – М.: ВЕДАНТА, 2015. – 1176 с.
42. Димков П. Българска народна медицина / П. Димков. – София, БАН, 1978. – т. 2. – 823 с.
43. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М. Гродзінський. – Київ.: Голов, ред. УРЕ, 1991. – 544 с.
44. British Herbal Pharmacopoeia. – Bournemouth, В.Н.М.А., 1996. – 212 p.
45. Conrad M.E. Newly identified iron – binding protein in human duodenal mucosa/ M.E. Conrad [et al.] // Blood. – 1992. – v. 79. – P. 244–247.
46. Jacobs P. Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulphate in the treatment of anaemia/ P.Jacobs, L.Wood, A.R.Bird // Hematology. – 2000. – v. 5. – P. 77–83.
47. Kruglov D.S. Investigation of medicinal teas applied in hypoferric anemia phytoterapy // D.S. Kruglov. – European Journal of Natural History, 2007. – № 5. – P. 56–57.
48. Kruglov D.S. Trace element structure of the most widespread plants of genus *Pulmonaria* // D.S. Kruglov. – Chronicles of Young Scientists. – 2012. – Vol 3. – Issue 3. – P. 223–226.
49. Langstaff R. Treatment of iron – deficiency anaemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulphate / R. Langstaff [et al.] // Brit. J. Clin. Research. – 1993. – v. 4. – P. 191–198.
50. Nancy C.A. Iron Homeostasis: Insights From Genetics And Animal Models/ C.A. вместе с 106 Nancy // Nature Reviews Genetics. – 2000. – v. 1. – P. 208–217.
51. Reidel H.D. Characterization and partial purification of a ferrireductase from human duodenal microvillus membranes / H.D. Reidel [et al.] // Biochem. J. – 1995. – v. 309. – P. 745–748.
52. Richter W. Anaphylaktoide Reaktionen nach Dextran / W. Richter [et al.] // Allergologie. – 1980. – v. 3. – P. 51–58.
53. Vulpe C.D. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport/ C.D. Vulpe [et al.] // Nature Genetics. – 1999. – v. 21. – P. 195–199.