

*І.В. Бєлінська¹, к.б.н., Т.В. Рибальченко¹, к.б.н., В.М. Кокозей¹,
д.х.н., І.С. Дягіль², д.м.н., Т.І. Пушкарьова², О.В. Линчак¹,
О.В. Нестерова¹, к.х.н., В.К. Рибальченко¹, д.б.н.*

ГЕМАТОТОКСИЧНІСТЬ ХЛОРИДНОГО КОМПЛЕКСУ Cu/Zn З ЕТИЛЕНДІАМІНОМ ПРИ ОДНОКРАТНОМУ ВВЕДЕННІ

¹Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, м.Київ

²Науковий центр радіаційної медицини АМН України, м.Київ

Останнім часом значна увага приділяється пошуку нових лікарських препаратів, діючою речовиною яких є координаційні сполуки металів, вивченню механізмів їх впливу на субклітинні структури, клітини, органи, системи органів і на цілісний організм. На основі цих сполук отримані протипухлинні, бактерицидні й антивірусні препарати. В цьому плані є особливо важливими гетеробіядерні комплекси. Так, гетеробіядерні комплекси Cu/Co з діетаноламіном проявляють мембранотропну активність, взаємодіють з штучними моношаровими та бішаровими ліпідними мембранами, змінюють активність мембранозв'язаних ферментів гепатоцитів, проявляють гальмівну дію на об'ємну швидкість секреції жовчі печінкою [1]. Гетеробіядерні комплекси Cu/Zn з етилендіаміном проявляють антифітотвірусні, антимікробні і фунгіцидні властивості [2,3].

Мідь і цинк, які входять до складу гетеробіядерного комплексу, відіграють важливу роль в функціонуванні кровотворної системи. Вони входять до складу багатьох ферментів (амінооксидази, дофамін-*b*-монооксигенази, супероксиддисмутази та ін.), гормонів, вітамінів. З ними пов'язані процеси кровотворення, синтезу гемоглобіну, утворення кісткової та розвитку еластичної сполучної тканини, росту організму та інше. У плода в період гемопоезу концентрація міді в печінці в 10 разів вища, ніж у дорослої людини. Процеси всмоктування міді в шлунково-кишковому тракті взаємопов'язані конкурентною

залежністю з цинком і кадмієм [4,5].

Мідь відіграє важливу роль в транспорті заліза, яке необхідно для синтезу гемоглобіну. По-перше, мідь входить до складу білка ентероцитів 12-палої кишки гефестину, який забезпечує абсорбцію заліза в шлунково-кишковому тракті [6]. По-друге, білок плазми церулоплазміну, який містить мідь, забезпечує окиснення Fe²⁺ у Fe³⁺, що необхідно для зв'язування з білком плазми трансферіном, який транспортує залізо до клітин кісткового мозку [7]. По-третє, мітохондріальний білок фратаксин, до складу якого входить мідь, подібний за структурою до ферритину і, ймовірно, забезпечує накопичення в зв'язаному нетоксичному стані заліза в мітохондріях багатьох типів клітин. При відсутності фратаксину накопичується незв'язане залізо в мітохондріях з подальшим окисативним пошкодженням мітохондріальних мембран [8]. Мідь також входить до складу цитохром-*c*-оксидази мітохондрій [7]. На користь участі цитохром-*c*-оксидази в метаболізмі заліза і синтезі гемоглобіну свідчать виявлені мутації гену цього ферменту у людей з рефрактерною анемією з кільцевими сидеробластами (варіант мієлодиспластичного синдрому) [8]. З вищевикладеного видно, що мідь відіграє важливу роль у всмоктуванні, транспорті та накопиченні заліза в організмі.

В той же час добре відома токсичність сполук міді та цинку і, зокрема, їх вплив на морфологічний склад крові [4,5]. Виходячи з того,

що хлоридний комплекс Cu/Zn з етилендіаміном (шифр РО39) може бути перспективним для створення лікарських препаратів і засобів захисту рослин, а його токсичні властивості і, зокрема, гематотоксичність, залишаються не вивченими, метою нашої роботи було проведення пілотних досліджень впливу РО39 на гематологічні показники крові.

Матеріали та методи досліджень

Гетеробіядерний комплекс РО39 [Cu(en)₂ZnCl₄]•dmsо (en — етилендіамін, dmsо — диметилсульфоксид) синтезований за методикою [9]. Досліди проведені на статевозрілих білих нелінійних щурах з розплідника віварію біологічного факультету Київського національного університету ім. Тараса Шевченка. Вплив РО39 досліджували в діапазоні доз 200; 250; 317; 501; 794 мг/кг маси тіла, абсолютна величина яких за логарифмічною шкалою відрізнялась з інтервалом 0,1 [10]. Сполуку РО39 розчиняли у дистильованій воді і вводили зондом внутрішньошлунково. За нашими даними, DL₅₀ при введенні *per os* щурам для РО39 становить 831 мг/кг. Експериментальні групи тварин формували методом випадкової вибірки з урахуванням маси тіла.

Аналіз показників крові проводили через 1 добу (دوزи 317 і 794 мг/кг) і на 10 добу (دوزи 200; 250; 317; 501; 794 мг/кг) після введення досліджуваної речовини. Кров отримували з порожнистої стегнової вени в пробірку з антикоагулянтном ЕДТА. Досліджували кількість еритроцитів, гемоглобін, гематокрит, середні об'єм еритроцитів (MCV), вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH), концентрацію гемоглобіну в еритроциті (MCHC), коефіцієнт зміни ширини розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW-CV), кількість лейкоцитів, кількість тромбоцитів, об'єм тромбоцитів (MPV), ширину кривої розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW), які вимірювали на геманалізаторі Sysmex F-800. Аналіз лейкограм проводили в мазках крові (на 400 клітин), забарвлених за Романовським-Гімза.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програми Excel. Вірогідною вважали різницю середніх значень при *p*<0,05 за *t*-критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Через 1 добу після введення РО39 в найбільшій дозі (794 мг/кг)

спостерігається тенденція до зменшення об'єму еритроцитів (на 6%, $p=0,09$) і вмісту гемоглобіну в одному еритроциті (на 5%, $p=0,09$) (табл.1) при незначному підвищенні кількості еритроцитів в середньому на 8% ($p=0,4$). На 10 добу об'єм і

кількість еритроцитів нормалізуються, але залишається тенденція до зменшення концентрації гемоглобіну в еритроциті (на 3%, $p=0,08$). При вивченні впливу РО39 на гематокрит, гемоглобін і коефіцієнт розподілу еритроцитів за об'ємом не

виявлено будь-яких змін через 1 і 10 доб після введення препарату у вказаній дозі.

Через 1 добу після введення препарату в дозі 317 мг/кг виявлено тенденцію до збільшення кількості еритроцитів (на 9%, $p=0,07$),

Таблиця 1

Гематологічні показники ($M \pm m$) щурів після введення комплексу РО39

Групи тварин	Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	Гемоглобін, г/л	Гематокрит, %	MCV, фемтолітри	MCH, пг	MCHC, г/л	RDW-CV, %	Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	PDW, фемтолітри	MPV, фемтолітри
Контроль-на група I	14,68 $\pm$ 1,87	6,56 $\pm$ 0,20	134 $\pm$ 5,0	38,68 $\pm$ 1,24	59,03 $\pm$ 0,66	20,45 $\pm$ 0,32	346 $\pm$ 1,91	17,9 $\pm$ 0,66	784 $\pm$ 98,6	9,73 $\pm$ 0,64	8,4 $\pm$ 0,07
1 доб 317 мг/кг	16,53 $\pm$ 0,81	7,16 $\pm$ 0,17 $p=0,07$	140 $\pm$ 4,37	42,93 $\pm$ 1,17 ^a $p=0,05$	60,03 $\pm$ 1,45	19,55 $\pm$ 0,70	326 $\pm$ 5,50 ^{a*} $p=0,01$	15,7 $\pm$ 0,18 ^{a*} $p=0,04$	706 $\pm$ 74,89	8,67 $\pm$ 0,24	8,17 $\pm$ 0,12
1 доб 794 мг/кг	20,4 $\pm$ 3,54	7,08 $\pm$ 0,24	137 $\pm$ 1,73	39,27 $\pm$ 0,96	55,57 $\pm$ 1,73 $p=0,09$	19,37 $\pm$ 0,41 $p=0,09$	349 $\pm$ 8,08	16,3 $\pm$ 0,88	713 $\pm$ 70,16	7,57 $\pm$ 0,20 ^{a*} $p=0,04$	7,5 $\pm$ 0,15 ^{a*} $p=0,01$
Контроль-на група II	10,1 $\pm$ 3,62	5,53 $\pm$ 0,11	127 $\pm$ 5,68	32,23 $\pm$ 1,57	58,28 $\pm$ 2,75	22,92 $\pm$ 0,97	383 $\pm$ 9,19	16,5 $\pm$ 0,26	535 $\pm$ 68,40	9,87 $\pm$ 0,15	8,8 $\pm$ 0,06
10 доб 200 мг/кг	7,7 $\pm$ 2,32	6,16 $\pm$ 0,23 $p=0,09$	136 $\pm$ 4,58	35,8 $\pm$ 1,19	58,2 $\pm$ 1,17	22,1 $\pm$ 0,39	380 $\pm$ 1,04	16,6 $\pm$ 0,4	605 $\pm$ 173,75	11,27 $\pm$ 0,61 $p=0,09$	9,53 $\pm$ 0,18 ^{b*} $p=0,04$
10 доб 250 мг/кг	7,9 $\pm$ 1,15	6,25 $\pm$ 0,46	133 $\pm$ 8,5	38,33 $\pm$ 1,60 ^b $p=0,04$	61,6 $\pm$ 2,40	21,3 $\pm$ 0,4	347 $\pm$ 15,2 $p=0,08$	19,7 $\pm$ 2,18	754 $\pm$ 121,64	10,87 $\pm$ 1,18	9,40 $\pm$ 0,42
10 доб 317 мг/кг	6,37 $\pm$ 0,84	5,83 $\pm$ 0,07 $p=0,09$	132 $\pm$ 4,41	37,77 $\pm$ 1,13 ^{b*} $p=0,04$	64,80 $\pm$ 2,65	22,42 $\pm$ 0,91	349 $\pm$ 13,20 $p=0,08$	18,3 $\pm$ 1,71	647 $\pm$ 179,06	9,87 $\pm$ 0,38	
10 доб 501 мг/кг	11,20 $\pm$ 4,43	5,88 $\pm$ 0,38	130 $\pm$ 5,0	34,65 $\pm$ 1,65	59 $\pm$ 1,00	22,15 $\pm$ 0,58	375 $\pm$ 4,87	18,05 $\pm$ 0,65 $p=0,07$	616 $\pm$ 64,50	10,10 $\pm$ 0,30	8,9 $\pm$ 0,001
10 доб 794 мг/кг	20,97 $\pm$ 3,27	6,75 $\pm$ 0,10	135 $\pm$ 4,98	40,50 $\pm$ 1,25	59,9 $\pm$ 1,10	20,03 $\pm$ 0,46	335 $\pm$ 3,84 ^a $p=0,08$	16,3 $\pm$ 1,14	534 $\pm$ 25,42 ^a $p=0,1$	7,93 $\pm$ 3,03 $p=0,07$	7,67 $\pm$ 0,19 ^{a*} $p=0,04$

Примітки: MCV — середній об'єм еритроцитів; MCH — середній вміст гемоглобіну в еритроциті; MCHC — середня концентрація гемоглобіну в еритроциті; RDW-CV — коефіцієнт зміни ширини розподілу еритроцитів за об'ємом; PDW — ширина кривої розподілу тромбоцитів за об'ємом; MPV — середнє значення об'єму тромбоцитів; а — в порівнянні з показниками контрольної групи I; b — в порівнянні з показниками контрольної групи II;

* — $P \leq 0,05$ в порівнянні з контрольними показниками.

Показники лейкограми ($M \pm m$) щурів після введення комплексу РО39

Групи тварин	Паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити, %	Сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити, %	Лімфоцити, %	Моноцити, %	Еозинофільні гранулоцити, %
Контрольна група I	0,13 $\pm$ 0,07	18,81 $\pm$ 2,33	70,88 $\pm$ 3,07	9,63 $\pm$ 0,99	0,56 $\pm$ 0,12
1 доб 317 мг/кг	0,13 $\pm$ 0,07	20,44 $\pm$ 2,77	72,13 $\pm$ 3,26	6,44 $\pm$ 0,62	0,88 $\pm$ 0,33
1 доб 794 мк/кг	0,67 $\pm$ 0,44	37,00 $\pm$ 17,63	54,08 $\pm$ 18,93	7,83 $\pm$ 1,36	0,42 $\pm$ 0,08
Контрольна група II	0,15 $\pm$ 0,06	29,10 $\pm$ 2,34	63,49 $\pm$ 2,33	6,7 $\pm$ 0,25	0,4 $\pm$ 0,06
10 доб, 200 мг/кг	0,25 $\pm$ 0,001	23,08 $\pm$ 0,82	67,00 $\pm$ 1,52	7,92 $\pm$ 1,23	1,42 $\pm$ 0,96
10 доб, 250 мг/кг	0,67 $\pm$ 0,08b* p=0,01	25,5 $\pm$ 5,08	66,58 $\pm$ 5,47	6,92 $\pm$ 1,58	0,33 $\pm$ 0,17
10 доб 317 мг/кг	0,75 $\pm$ 0,38 p=0,08	17,17 $\pm$ 3,04 b* p=0,03	74,33 $\pm$ 3,40 b p=0,06	7,67 $\pm$ 0,30	0,25 $\pm$ 0,001
10 доб, 501 мг/кг	0,25 $\pm$ 0,14	11,17 $\pm$ 2,57 b* p=0,004	80,25 $\pm$ 2,47 b* p=0,004	6,33 $\pm$ 0,55	2,0 $\pm$ 1,26
10 доб 794 мк/кг	0,42 $\pm$ 0,08 a* p=0,05	13,00 $\pm$ 2,27 a p=0,1	79,58 $\pm$ 1,48 a p=0,07	5,83 $\pm$ 1,21	1,17 $\pm$ 0,17 a p=0,03

вірогідне збільшення гематокриту на 11% ($p=0,05$) при зменшенні концентрації гемоглобіну в еритроциті в середньому на 6% ($p=0,03$) (табл.1). На 10 доб після введення залишається до збільшення кількості еритроцитів (на 5%, $p=0,09$), гематокриту на 17% ($p=0,04$), тенденція до зменшення концентрації гемоглобіну в еритроциті (на 9%, $p=0,08$).

При дозі препарату 250 мг/кг (табл.1) на 10 доб виявляється збільшення гематокриту на 19% ($p=0,04$), тенденція до зменшення концентрації гемоглобіну в еритроциті (на 9%, $p=0,08$). Тенденцію до збільшення кількості еритроцитів (на 11%, $p=0,09$) і гематокриту (на 11%, $p=0,09$) на 10 доб виявлено при застосуванні дози 200 мг/кг. Інші показники еритроїдного ряду вірогідно не відрізняються від таких в контрольній групі.

Кількість лейкоцитів в крові щурів вірогідно не змінюється через 1 і 10 доб після введення препарату. Аналіз розподілу лейкоцитів показав, що, починаючи з дози 317 мг/кг та вище, на 10 доб збільшується відсоток лімфоцитів на 17% ($p=0,06$) при вірогідному зменшенні відсотка нейтрофільних гранулоцитів на 41% ($p=0,03$) (табл. 2). При дозах 200 і

250 мг/кг змін в кількості лейкоцитів, нейтрофільних і еозинофільних гранулоцитів, лімфоцитів, моноцитів не виявлено.

Дослідження впливу комплексу РО39 на тромбоцити показало, що після застосування найвищої його дози (794 мг/кг) через 1 на 10 доб вірогідно зменшується об'єм тромбоцитів на 11 і 9% ($p=0,01$; $p=0,04$) при зменшенні варіабельності розподілу тромбоцитів за розмірами на 22 і 19% ($p=0,04$; $p=0,07$), відповідно (табл.1). На 10 доб спостерігається тенденція і до зменшення кількості тромбоцитів крові (на 32%, $p=0,1$). При застосуванні комплексу РО39 у дозах 200, 250, 317, 398, 501 мг/кг на 10 доб не виявлено змін кількості тромбоцитів крові (табл.1). При найменшій дозі 200 мг/кг виявлено збільшення об'єму тромбоцитів на 8% ($p=0,04$), при тенденції до збільшення варіабельності розподілу тромбоцитів за розмірами на 14% ($p=0,09$).

Оскільки мідь і цинк входять до складу досліджуваної сполуки, одержані дані порівнювали з результатами досліджень по впливу сполук цих металів на гематологічні показники крові.

Гематотоксичність міді проявляється еритроцитозом, зниженням

резистентності еритроцитів через посилення перекисного окиснення ліпідів мембран, появою гемоглобіну в плазмі крові, гемолітичною анемією [4,7]. Ці дані підтверджуються дослідженнями захворювання Вільсона-Коновалова, при якому відбувається надмірне накопичення (через порушення екскреції) міді в організмі і в еритроцитах, зокрема, що призводить до гемолізу еритроцитів, тобто до гемолітичної анемії [11]. Підвищене надходження цинку в організм щурів (в 2, 4, 8 разів від рекомендованої дози 30 мг Zn/кг їжі) протягом 35 днів при нормальній або зниженій кількості міді в раціоні не впливало на гематологічні показники, але призводило до збільшення вмісту Cu-шаперона (який є найбільш чутливим маркером дефіциту міді в організмі) для прооксидантного ферменту Cu/Zn-супероксиддисмутази в еритроцитах, лейкоцитах та печінці [12]. Три-чотири місяці, роки) надмірне вживання цинку призводить до появи кільцевих сидеробластів в кістковому мозку і, як наслідок, до анемії [5,13]. Надлишок міді або цинку веде до лейкопенії і нейтропенії, зменшення фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів, ваку-

олізації та зупинки диференціювання мієлоїдних попередників в кістковому мозку. Ці зміни зникають при зменшенні надходження цих елементів в організм [4,5,7,13].

Як встановлено в наших дослідженнях, хлоридний комплекс Cu/Zn з етилендіаміном при однократному застосуванні 100 mg/kg через 1 добу в дозі 317 mg/kg та на 10 доб в дозах $250, 317 \text{ mg/kg}$ призводить до збільшення гематокриту і тенденції до зниження концентрації гемоглобіну в еритроциті. Починаючи з дози 317 mg/kg , на 10 доб спостерігається зменшення відсотка нейтрофільних гранулоцитів, а при максимальній дозі 794 mg/kg — зменшення розмірів тромбоцитів.

Виявлене зниження концентрації гемоглобіну в еритроциті (МСН) після введення РО39 може бути наслідком декількох причин. По-перше, це є наслідком гемолізу еритроцитів. По-друге, надмірне надходження міді і цинку може призвести до зменшення засвоєння заліза і, як наслідок, зниження синтезу гемоглобіну, що пояснюється конкуренцією двовалентних катіонів міді, цинку і заліза при всмоктуванні в кишці [5,7]. По-третє, відомо, що надмірне надходження цинку в організм призводить до порушення диференціювання еритроїдних попередників, а саме до появи кільцевих сидеробластів в кістковому мозку. В мітохондріях цих клітин накопичується негемоглобінове залізо, що відображує зниження синтезу гемоглобіну і, як наслідок, його зменшення в крові [13]. Припускають, що в таких клітинах порушується синтез гема в мітохондріях, що веде до накопичення заліза [7,8].

Ефекти надлишку цинку пов'язують з конкурентним зниженням надходження міді в організм, але механізм даного процесу залишається не з'ясованим. Відомо, що цинк підвищує вміст білка металотіонеїну в еритроцитах тонкої кишки, який зв'язує мідь і виводить її із організму при злискуванні епітеліальних клітин [4,7]. В той же час у шурів без гену металотіонеїну надлишок цинку призводить до дефіциту міді в організмі [12]. Такий вплив цинку на зниження всмоктування міді в шлунково-кишковому тракті використовують в лікувальних цілях, наприклад, при захворюванні Вільсона-Коновалова, при якому відбувається надмірне накопичення міді в паренхіматозних органах через порушення його виведення з організму [11].

Морфологічні зміни в еритроїдній ланці гемопоєзу при надлишку Zn такі самі, як і при низькій концентрації іонів міді в плазмі крові, а саме: збільшується кількість кільцевих сидеробластів в кістковому мозку і, як наслідок, зменшується кількість еритроцитів і гемоглобіну в крові [14]. Саме через зменшення концентрації міді і, відповідно, зниження активності ферментів, які містять мідь, пов'язують побічну дію цинку на кровотворну систему [5,13]. Це свідчить, що надлишок цинку призводить до порушення синтезу гемоглобіну в попередниках еритроцитів, і це може викликати зменшення концентрації гемоглобіну в еритроциті, як встановлено нами.

Зменшення відсотка нейтрофільних гранулоцитів в крові в наших дослідженнях співпадає з даними авторів, як при токсичній дії

міді [4,7], так і цинку [5,13], що є наслідком порушення (зупинки) диференціювання мієлоїдних попередників в кістковому мозку.

В роботі [1] показано, що гетеробіядерні комплекси Cu/Co з діетаноламіном (аналог комплексу РО39) проявляють мембраномодуючу активність, яка відрізняється від впливу складових комплексу, які містять мідь та кобальт, і діетаноламіну, що свідчить про дію комплексу як індивідуальної речовини, а не окремих його складових. Тому, гематологічні ефекти, які ми зареєстрували, притаманні саме комплексу Cu/Zn з етилендіаміном, а не окремим його складовим.

Таким чином, хлоридний комплекс Cu/Zn з етилендіаміном (РО39) при однократному застосуванні в дозі 200 mg/kg істотно не впливає на показники крові шурів. Починаючи з дози 250 mg/kg на 10 доб після введення спостерігається збільшення гематокриту та тенденція до зменшення вмісту гемоглобіну в еритроциті. Надходження РО39 в дозі 317 mg/kg і вище, одночасно з вищезазначеними змінами еритроцитів, призводить до зменшення відсотка нейтрофільних гранулоцитів і збільшення відсотка лімфоцитів на 10 доб після введення. При дозі 794 mg/kg на 10 доб після введення, одночасно з вищевказаними змінами, спостерігається зменшення об'єму і тенденція до зменшення кількості тромбоцитів крові.

Хлоридний комплекс Cu/Zn з етилендіаміном має менший токсичний вплив на показники крові в порівнянні з солями цинку та міді, що обґрунтовує доцільність його використання в фармакології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Філінська О.М., Рибальченко Т.В., Островська Г.В. та ін. Екто-АТФаза та Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТФаза активності плазматичних мембран гепаточитів шурів за умов дії гетеробіядерних Cu(II)/Co(III) комплексів з діетаноламіном // Доп. НАН України. — 2006. — № 3. — С. 173-175.
2. Kharina A.V., Polischuk V.P., Nesterova O.V. Antiphytoviral activity of heterometallic copper containing amine complexes // Arch. Phytopath. Plant Protect. -2004. -V.37. - P.299-306.
3. Яворська Н., Фурзікова Т., Нестерова О., Позур В. Антимікробні властивості новосинтезованих гетеробіметалевих Cu/M ($\text{M}=\text{Zn}, \text{Cd}$) комплексів з етилендіаміном // Вісн. КУ: Біологія. — 2006. — №47-48. — С.45-47.
4. Антонович Е.А., Подрушняк А.Е., Щуцкая Т.А. Токсичность меди и ее соединений. Сообщение первое // Совр. пробл. токсикол. — 1999. — №3. — С.4-13.
5. Walsh C.T., Sandstead H.H., Prasad A.S. et al. Zinc: Health effects and research priorities for the 1990 s // Environ. Health Perspect. — 1994. — V.102, Suppl. 2. — P.5-46.
6. Reeves P.G., DeMars C.S. Repletion of copper-deficient rats with dietary copper restores duodenal hephaestin protein and iron absorption // Exp. Biol. Med. — 2005. — V.230. — P. 320 — 325.
7. Schmann K., Classen H.G., Dieter H.H. et al. Hohenheim Consensus Workshop: Copper // Eur. J. Clin. Nutr. — 2002. — V. 56, N. 6. — P. 469-483.
8. Roy C.N., Andrews N.C. Recent advances in disorders of iron metabolism: mutation, mechanisms and modifiers // Hum. Mol. Gen. — 2001. — V.10, N.20. — P. 2181 — 2186.

9. Скопенко В.В., Бойко А.Л., Кокотей В.М. и др. Патент України № 48544 А, C01G 1/00. — Бюл. № 8, 2002.
10. Прозоровский В. Б. Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты // Токсикол. вестн. — 1998. — № 1. — С. 28-32.
11. Надинская М.Ю. Болезнь Вильсона-Коновалова // Справ. поликли. врача. — 2005. — Т.5, №6. — 10 с.
12. Iskandar M., Swist E., Trick K.D. et al. Copper chaperone for Cu/Zn superoxide Dismutase is a sensitive biomarker of mild copper deficiency induced by moderately high intake of zinc // Nutr. Journal. — 2005. — V.4. — 35 p.
13. Willis M.S., Monaghan S.A., Miller M.L. et al. Zinc-Induced copper deficiency // Am. J. Clin. Path. — 2005. — V. 123, N. 1. — P. 125 — 131.
14. Gregg X.T., Reddy V., Prchal J.T. Copper deficiency masquerading as myelodysplastic syndrome // Blood. — 2002. — V.100, N4. — P.1493 — 1495.

*И.В. Белинская, Т.В. Рыбальченко, В.Н. Кокотей,
И.С. Дягиль, Т.И. Пушкарева, О.В. Лыначак,
О.В. Нестерова, В.К. Рыбальченко*

ГЕМАТОТОКСИЧНОСТЬ ХЛОРИДНОГО КОМПЛЕКСА CU/ZN С ЭТИЛЕНДИАМИНОМ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ

Исследовано влияние хлоридного комплекса Cu/Zn с этилендиамином $[\text{Cu}(\text{en})_2\text{ZnCl}_4] \cdot \text{dmsO}$ на показатели крови крыс при введении per os. Показано, что соединение в дозе 200 мг/кг существенно не влияет на показатели крови крыс. Начиная с дозы 250 мг/кг на 10 сут после введения отмечены увеличение гематокрита и тенденция к уменьшению концентрации гемоглобина в эритроците, начиная с дозы 317 мг/кг — относительная нейтропения. При введении дозы 794 мг/кг, одновременно с вышеуказанными изменениями, зарегистрированы уменьшение объема и тенденция к уменьшению количества тромбоцитов крови. Хлоридный комплекс Cu/Zn с этилендиамином проявляет меньшую токсичность по сравнению с простыми солями этим металлов.

*I.V. Byelinska, T.V. Rybalchenko, V.N. Kozzey, I.C. Dyagil,
T.I. Pushkareva, O.V. Lynchak, O.V. Nesterova,
V.K. Rybalchenko*

HAEMATOTOXICITY AFTER SINGLE DOSE INJECTION OF CHLORIDE COMPLEX CU/ZN WITH ETHYLENEDIAMINE

Haematological parameters after per os single dose of chloride complex Cu/Zn with ethylenediamine $[\text{Cu}(\text{en})_2\text{ZnCl}_4] \cdot \text{dmsO}$ have been studied. It was shown that dose 200 mg per kg does not affect blood parameters, dose 250 mg per kg and higher resulted in increase in hematocrit and tendency to decreasing of medium hemoglobin concentration of red blood cells, dose 317 mg per kg and higher — neutropenia, dose 794 mg per kg — decrease in platelet volume and tendency to decrease in platelet count on the 10th days. Hematotoxicity of chloride complex Cu/Zn with ethylenediamine is lower than salts of Cu and Zn and that is an advantage in use.