

DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-6-142-156

УДК 616-02: 616.4



ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В МОДЕЛИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

*О.А. Коленчукова, А.В. Коломейцев, А.В. Киреева,
Е.А. Бирюкова, М.В. Лошкарева, Е.В. Инжесваткин*

По данным Всемирной организации здравоохранения наиболее частой (до 90% случаев) гематологической патологией является анемия – состояние, которое характеризуется снижением уровня гемоглобина в крови вследствие снижения общего количества эритроцитов или нарушения синтеза гемоглобина, что может иметь серьезные последствия для организма, такие как снижение иммунитета, нарушение дыхательных и метаболических процессов. В настоящее время требуется улучшение методов профилактики и лечения анемий. Для тестирования новых препаратов для этих целей необходимо создание новых моделей, в том числе и на лабораторных животных. Целью исследования являлась разработка экспериментальных моделей железодефицитной (ЖДА) и гемолитической анемий (ГА) на лабораторных животных. Объектами исследования являлись половозрелые самцы лабораторных крыс породы Wistar, возрастом 7 месяцев и массой тела 260 ± 20 г. В эксперименте было задействовано 38 животных (для ЖДА $n=24$, для ГА $n=14$). Лабораторные животные содержались в одинаковых внешних условиях по 3-4 особи в клетке. Для моделирования ЖДА крысам подкожно вводили препарат «Десферал». Для моделирования ГА крысам внутрибрюшинно вводили препарат «Солянокислый фенилгидрозин». На каждом этапе производился забор крови, путем обрезания кончика хвоста. Развернутый анализ крови производился на гематологическом анализаторе «Heska Element HT5». В результате было установлено, что при введении препарата «Десферал» в концентрациях 125 и 250 мг/100г на вес животного у крыс наблюдались гематологические изменения такие как повышение показателей эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов ко 2 этапу и снижение до контрольных значений к 4 этапу. При введении препарата «Солянокислый фенилгидрозин» были установлены гематологические изменения у крыс только внутри опытной группы. Наблюдалось повышение показателей эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов ко 2 и 3

этапам и снижению до контрольных значений к 4 этапу. Таким образом при введении исследуемых препаратов в представленных дозировках *in vivo* обнаружено изменение гематологических показателей крови в сторону увеличения их количества вследствие адаптации к воздействию веществ.

Ключевые слова: железodefицитная анемия; гемолитическая анемия; гематологические показатели крови; лабораторные животные

Для цитирования. Коленчукова О.А., Коломейцев А.В., Киреева А.В., Бирюкова Е.А., Инжеваткин Е.В. Гематологические показатели в модели железodefицитной и гематологической анемии // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2022. Т. 14, №6. С. 142-156. DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-6-142-156

HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN THE MODEL OF IRON DEFICIENCY AND HEMATOLOGICAL ANEMIA

**O.A. Kolenchukova, A.V. Kolomeytshev, A.V. Kireeva,
E.A. Biryukova, M.V. Loshcareva, E.V. Engevatkin**

According to the World Health Organization, the most common (up to 90% of cases) hematological pathology is anemia, a condition characterized by a decrease in the level of hemoglobin in the blood due to a decrease in the total number of red blood cells or a violation of hemoglobin synthesis, which can have serious consequences for the body, such as decreased immunity, impaired respiratory and metabolic processes. Currently, it is necessary to improve the methods of prevention and treatment of anemia. To test new drugs for these purposes, it is necessary to create new models, including on laboratory animals. The aim of the study was to develop experimental models of iron deficiency (IDA) and hemolytic anemia (HA) on laboratory animals. The objects of the study were sexually mature male laboratory rats of the Wistar breed, aged 7 months and weighing 260 ± 20 g. 38 animals were involved in the experiment (for IDA $n=24$, for HA $n=14$). Laboratory animals were kept in the same external conditions for 3-4 individuals in a cage. To simulate IDA, rats were subcutaneously injected with the drug "Desferal". To simulate GA, rats were intraperitoneally injected with the drug "Hydrochloric acid phenylhydrazine". At each stage, blood was taken by cutting off the tip of the tail. A detailed blood test was performed on a hematological analyzer "Heska Element HT5". As a result, it was found that when the drug "Desferal" was administered at concentrations of

125 and 250 mg / 100g per animal weight, hematological changes were observed in rats, such as an increase in red blood cells, platelets, leukocytes by stage 2 and a decrease to control values by stage 4. When the drug "Hydrochloric acid phenylhydrazine" was administered, hematological changes were detected in rats only within the experimental group. There was an increase in the indicators of erythrocytes, platelets, leukocytes by stages 2 and 3 and a decrease to control values by stage 4. Thus, when the studied drugs were administered in the presented dosages in vivo, a change in the hematological parameters of the blood was detected in the direction of an increase in their number due to adaptation to the effects of substances.

Keywords: iron deficiency anemia; hemolytic anemia; hematological blood parameters; laboratory animals

For citation. Kolenchukova O.A., Kolomeytshev A.V., Kireeva A.V., Biryukova E.A., Engevatkin E.V. Hematological parameters in the model of iron deficiency and hematological anemia. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2022, vol. 14, no. 6, pp. 142-156. DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-6-142-156

Обоснование

По данным Всемирной организации здравоохранения наиболее частой (до 90% случаев) гематологической патологией является анемия – состояние, которое характеризуется снижением уровня гемоглобина в крови вследствие снижения общего количества эритроцитов или нарушения синтеза гемоглобина [6, 7, 11, 13].

Снижение общего количества эритроцитов вследствие развития гемолитической анемии (ГА) обусловлено нарушением жизненного цикла клеток – преобладанием процесса разрушения (эритроцитоллиз) над процессом образования и созревания (эритропоэзом) [17]. Гемолитическая анемия может являться последствием аутоиммунных процессов, токсического воздействия на клетки крови или прямого повреждения эритроцитов. Опасность этого состояния заключается в том, что происходит необратимо ускоренное разрушение красных кровяных телец с высвобождением большого количества билирубина [1, 3, 16]. Существует еще одна разновидность анемий – железодефицитная анемия (ЖДА) связанная с нарушением синтеза гемоглобина из-за дефицита железа в организме. Основными причинами являются обильные кровопотери, недостаточное употребление продуктов, обогащенных железом, и плохое усвоение железа в органах желудочно-кишечного тракта. Железодефицитное состояние организма опасно серьезными последствиями, такими как снижение иммунитета, нарушение дыхательных и метаболических процессов [2, 8, 15].

В настоящее время требуется улучшение методов профилактики и лечения анемий. Для тестирования новых препаратов для этих целей необходимо создание новых моделей, в том числе и на лабораторных животных [4, 9, 12].

Цель

Разработка экспериментальных моделей железодефицитной и гемолитической анемий на лабораторных животных.

Материалы и методы

Объектом исследования являлись половозрелые самцы лабораторных крыс породы Wistar, возрастом 7 месяцев и массой тела 260 ± 20 г. В эксперименте было задействовано 38 животных (для ЖДА $n=24$, для ГА $n=14$). Лабораторные животные содержались в одинаковых внешних условиях по 3-4 особи в клетке.

Для моделирования ЖДА крысам подкожно вводили препарат «Десферал» [2]. Для этого были сформированы 3 группы: Опытная группа 1 ($n=8$) – вводился препарат в концентрации 125 мг/100 г; опытная группа 2 ($n=8$) – вводился препарат в концентрации 250 мг/100 г; Контрольная группа ($n=8$) – вводился стерильный раствор для инъекций.

Схема эксперимента:

- 1 этап – 1е сутки – введение препарата в разных дозировках;
- 2 этап – 4е сутки – динамика показателей, характерных для ЖДА;
- 3 этап – 8е сутки – динамика показателей, характерных для ЖДА;
- 4 этап – 21е сутки – восстановление показателей до контрольных значений. На каждом этапе производился забор крови, путем обрезания кончика хвоста.

Для моделирования ГА крысам внутривенно вводили препарат «Солянокислый фенилгидрозин» [4]. Были сформированы 2 группы: Опытная группа ($n=8$) – вводился препарат в концентрации 6 мг/100 г; Контрольная группа ($n=6$) – вводился стерильный раствор для инъекций.

Схема эксперимента:

- 1 этап – 1е сутки – введение препарата;
- 2 этап – 4е сутки – динамика показателей, характерных для ГА
- 3 этап – 11е сутки – динамика показателей, характерных для ГА
- 4 этап – 29е сутки – восстановление показателей до контрольных значений. На каждом этапе производился забор крови, путем обрезания кончика хвоста.

Развернутый анализ крови производился на гематологическом анализаторе «Heska Element HT5» и исследовались следующие гематологические показатели (ГП): Эритроцитарные показатели: HGB – концентрация гемоглобина в цельной крови (г/л); RBC – абсолютное содержание эритроцитов ($*10^{12}/л$); HCT – гематокрит – объем эритроцитов к объему плазмы крови (% – г/л); MCV – средний объем эритроцита (мкм); MCH – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (пг); MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе (г/л); RDW – ширина распределения эритроцитов (%). Лейкоцитарные параметры: BAS – относительное содержание базофилов (%); EOS – абсолютное содержание эозинофилов ($*10^9/л$); NEU – количество нейтрофилов (%); LYM – количество лимфоцитов (%); WBC – общее количество лейкоцитов ($*10^9/л$); Тромбоцитарные параметры: PLT – содержание тромбоцитов ($*10^9/л$); MPV – средний объем тромбоцита (фл); PLCR – коэффициент больших тромбоцитов (%).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы MS Excel и программного пакета для статистического анализа Statistica по результатам, полученным в ходе экспериментов. Определяли медиану (Me) и перцентили (C_{25} - C_{75}). Достоверность показателей оценивали по критерию Манну-Уитни (для несвязанной выборки) по Вилкоксоу (для связанной выборки). По окончании эксперимента всех животных подвергали эвтаназии.

Результаты

Для моделирования ЖДА использовали препарат с коммерческим названием «Десферал», в котором главным действующим веществом является дефероксамин (ДФО). Хелатные свойства ДФО позволяют ему связывать свободное железо, находящееся в плазме крови или в клетках, образуя при этом комплекс ферриоксамин (ФО) [5, 10, 14]. Экскреция ферриоксамина почками отражает главным образом удаление железа из плазмы крови, в то время как выведение железа кишечником отражает внутрипеченочное связывание железа. Железо может хелатироваться из ферритина и гемосидерина, но при клинически значимых концентрациях ДФО это происходит медленно. Однако ДФО не удаляет железо из трансферрина, гемоглобина или других гемин-содержащих соединений. ДФО также способен мобилизовать и связать алюминий, образуя алюмооксиаминовый комплекс (А10). Поскольку оба комплекса, ФО и А10, полностью выводятся из организма, ДФО стимулирует выделение железа и алюминия почками и кишечником и в результате этого уменьшает патологические отложения этих металлов в органах [20].

При оценке гематологических показателей крови крыс в модели ЖДА в динамике были получены следующие результаты: функциональные показатели эритроцитов в модели ЖДА, такие как гематокрит, концентрация эритроцитов, концентрация гемоглобина, значительно возрастают к 3му этапу и уже на 4м этапе восстанавливаются к контрольным значениям (рис. 1).

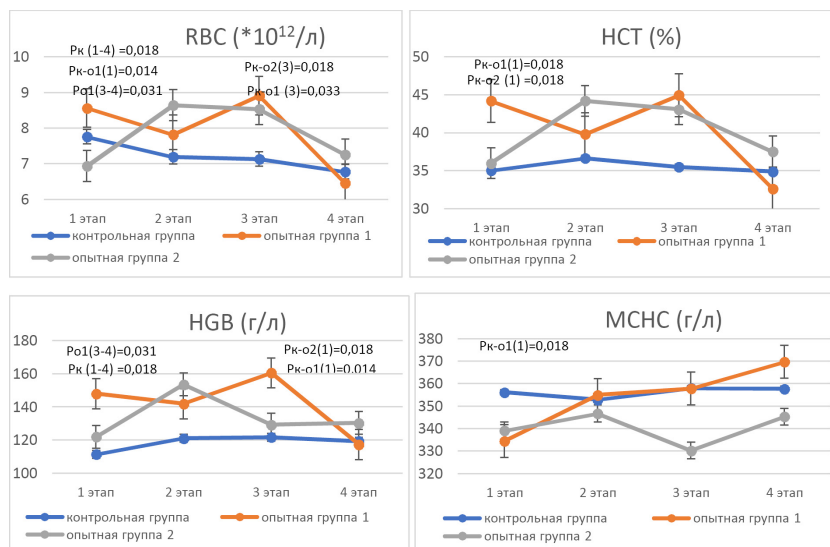


Рис. 1. Концентрация RBC (*10¹²/л); HCT (%); HGB (г/л) и MCHC (г/л) в крови у крыс в модели ЖДА.

В результате изучения показателей тромбоцитов в модели ЖДА было установлено, что у 1й и 2й опытных группах концентрация и объем тромбоцитов снижается ко 2му этапу относительно контроля и к 4му этапу возрастает до диапазона контрольных значений (рис.2).

Уменьшение этого показателя связано с побочными действиями препарата «Десферал», а именно с тромбоцитопенией – состояние, характеризующееся снижением количества тромбоцитов, что сопровождается повышенной кровоточивостью и проблемами с остановкой кровотечений. Такое состояние может сопровождать практически любые гематологические заболевания [15].

При исследовании показателей лейкоцитов в модели ЖДА мы наблюдаем увеличение количества базофилов и нейтрофилов и снижение ко-

личества лимфоцитов на 2м этапе и восстановление этих показателей в диапазон контрольных значений к 4му этапу, что указывает на воспалительный процесс как реакция на введение препарата (рис. 3). При этом количество эозинофилов к 4му этапу в 1й опытной группе снижается, а во 2й увеличивается к 4му этапу относительно контроля, это может указывать на аллергическую реакция при увеличении дозы препарата.

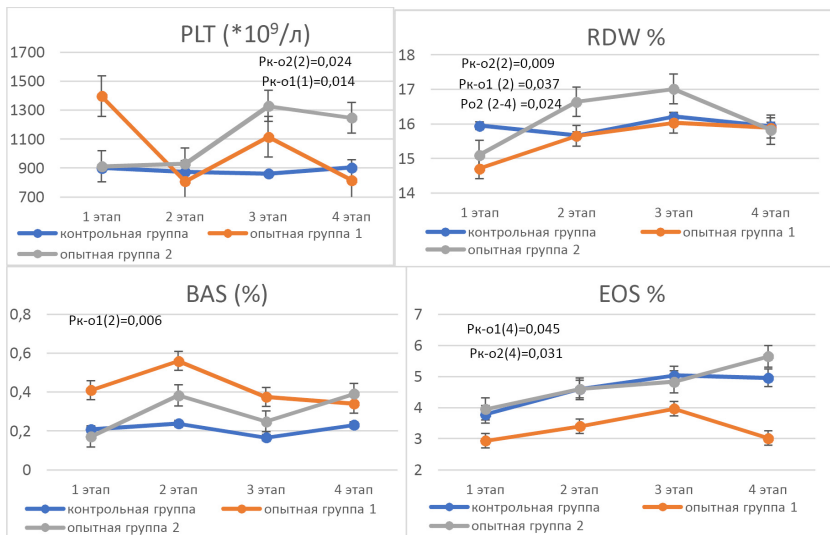


Рис. 2. Концентрация PLT (*10⁹/л) и RDW %, BAS (%) и EOS (%) в крови у крыс в модели ЖДА

Исследование показало, что при введении препарата «Десферал» в концентрациях 125 и 250 мг/100г на вес животного были установлены гематологические изменения у крыс в обеих группах. При этом наблюдалось повышение показателей эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов ко 2му этапу и снижение до контрольных значений к 4му этапу, что возможно является адаптацией к введению препарата. В своем исследовании мы опирались на патент на изобретение RU 2553344 С1, 10.06.2015 Дыгай А. М. и др. Способ моделирования железодефицитной анемии [2]. Результаты, представленные в патенте, разнятся с нашими данными. В результате моделирования ЖДА с помощью препарата «Десферал» удалось изменить гематологические показатели в сторону увеличения, что можно объяснить низкой дозировкой препарата.

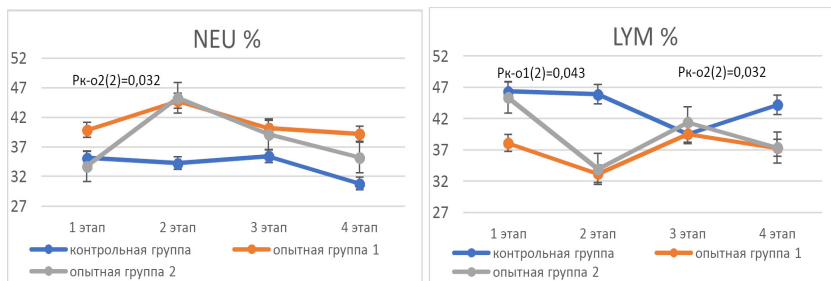


Рис. 3. Количество NEU (%) и LYM (%) в крови у крыс в модели ЖДА

Для моделирования ГА использовали препарат с коммерческим названием «Солянокислый фенилгидрозин», который обладает способностью повышать уровень перекиси водорода в эритроцитах, превышая уровни с которыми могут справиться глутатион и каталаза. Это является фактором, способствующим общей токсичности этого препарата по отношению к эритроцитам, особенно тем, у которых наследственные дефекты или старение приводят к снижению активности глюкозы. В итоге происходит окислительный стресс на мембране эритроцитов, приводящий к гемолизу путем перекисного окисления липидов [18, 19].

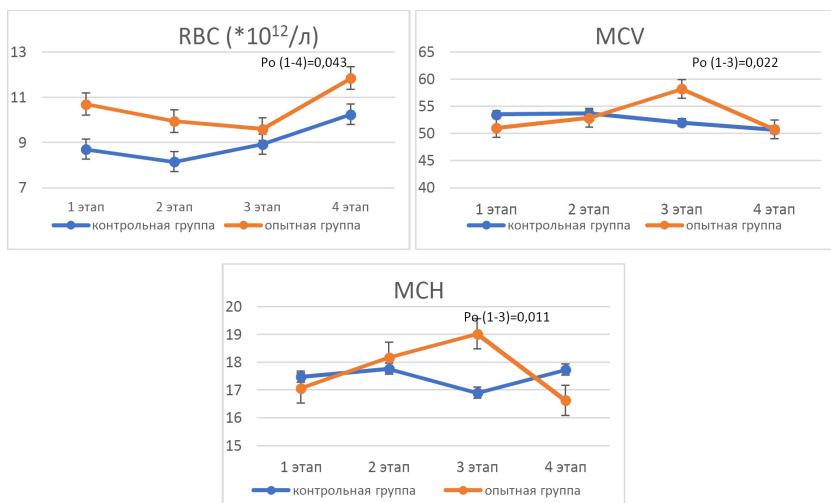


Рис. 4. Концентрация RBC (*10¹²/л) и MCV (фл) и MCH (пг) в крови у крыс в модели ГА

При исследовании функциональных показателей эритроцитов в модели ГА, наблюдается возрастание таких показателей как концентрация гемоглобина, количество, объем эритроцитов, к 3му этапу и показатель ширины распределения эритроцитов значительно увеличился на 2м этапе относительно показателей контрольной группы (рис.4).

При исследовании таких показателей как лейкоциты, тромбоциты в модели ГА, достоверных различий с контрольной группой мы не получили, наблюдались различия в пределах опытной группы.

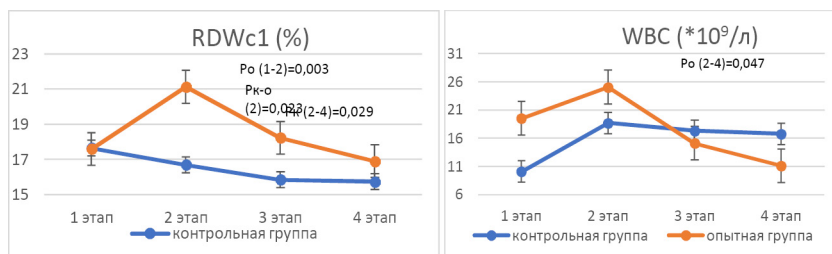


Рис. 5. Концентрация RDWc1 (%); WBC (*10⁹/л) и NEU (%); PLCR в крови у крыс в модели ГА.

На 2м этапе количество лейкоцитов и нейтрофилов возрастает, а количество тромбоцитов снижается.

Исходя из полученных результатов установлено, что при введении препарата «Солянокислый фенилгидрозин» гематологические изменения у крыс наблюдались только внутри опытной группы. Обнаружено повышение показателей эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов ко 2му и 3му этапам и снижение до контрольных значений к 4му этапу, что вероятно связано с адаптационными механизмами при введении вещества разрушающего форменные элементы крови. В результате моделирования ГА с помощью препарата «Солянокислый фенилгидрозин» не обнаружено изменений гематологических показателей относительно контрольного диапазона. Исследование по моделированию гемолитической анемии и выбранную дозировку препарата мы основывали на данных Николаевой Л.Л. и др. 2014 года [4].

Заключение

При введении препарата «Десферал» в концентрациях 125 и 250 мг/100г на вес животного были установлены гематологические изменения у крыс. Наблюдалось повышение показателей эритроцитов, тромбоцитов, лейко-

цитов ко 2му этапу и снижение до контрольных значений к 4му этапу. При введении препарата «Солянокислый фенилгидрозин» были установлены гематологические изменения у крыс только внутри опытной группы. Наблюдалось повышение показателей эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов ко 2му и 3му этапам и снижение до контрольных значений к 4му этапу. Таким образом при введении исследуемых препаратов в представленных дозировках *in vivo* не получено должного эффекта, но обнаружено изменение гематологических показателей крови в сторону увеличения их количества вследствие адаптации к воздействию веществ. Возможно при увеличении дозы препаратов, мы получим необходимые нам модели.

Авторы выражают благодарность РФФИ, Правительству Красноярского края и Красноярскому краевому фонду науки за финансовую поддержку проекта № 20-416-242907 «Трансфер, кинетика и ростостимулирующее действие наночастиц биогенного и синтетического ферригидрита»

Список литературы

1. Бова А. А., Валуевич В. В., Рудой А. С. Железодефицитная анемия: диагностика, лечение, профилактика // Военная медицина. 2017. Т. 44, № 3. С. 4-10.
2. Дыгай А. М. и др. Способ моделирования железодефицитной анемии Патент на изобретение RU 2553344 C1, 10.06.2015. Заявка № 2014129570/15 от 17.07.2014.
3. Литвиненко А. П. и др. Влияние перорального введения субстанции наночастиц железа на функциональное состояние органов репродуктивной системы самок мышей с экспериментальной железодефицитной анемией // Проблемы репродукции. 2015. Т. 21, № 5. С. 23-28.
4. Николаева Л. Л. и др. Причины возникновения и методы обнаружения гемолитической анемии, вызванной лекарственными препаратами // Российский биотерапевтический журнал. 2014. Т. 13, № 2. С. 36-38.
5. Соколова Е. А. Токсикологическая оценка нового железо-декстранового комплекса на белых крысах // Ветеринария Кубани. 2017. № 6. С. 18-19.
6. Смирнова Л. А. Анемии: дифференциально-диагностические аспекты // Медицинские новости. 2013. Т. 221, №. 2. С. 15-19.
7. Стуклов Н. И. Современная профилактика и лечение железодефицитной анемии в различных клинических группах в зависимости от тяжести анемии, возраста и пола // Поликлиника. 2014. № 5-1. С. 49-54.

8. Barragán-Ibañez G., Santoyo-Sánchez A., Ramos-Peñafiel C. O. Iron deficiency anaemia // *Revista Médica del Hospital General de México*. 2016. vol. 79. no. 2. pp. 88-97. <https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2015.06.008>
9. Balarajan Y. et al. Anaemia in low-income and middle-income countries // *The Lancet*. 2011. vol. 378, no. 9809. pp. 2123-2135. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62304-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62304-5)
10. Camaschella C. Iron deficiency // *Blood*. 2019. vol. 133, no. 1. pp. 30-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401038>
11. Dignass A. U. et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015. vol. 9, no 3. pp. 211-222. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju009>
12. Dhaliwal G., Cornett P. A., Tierney Jr L. M. Hemolytic anemia // *American family physician*. 2004. vol. 69, no 11. pp. 2599-2606.
13. He H. et al. Metabolic effect of AOS-iron in rats with iron deficiency anemia using LC-MS/MS based metabolomics // *Food Research International*. 2020. vol. 130. pp. 108913. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108913>
14. Restrepo-Gallego M., Díaz L. E. Influence of Dietary Vitamin A and Iron Deficiency on Hematologic Parameters and Body Weight of Young Male Wistar Rats // *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2020. vol. 59, no. 1. pp. 17-23. <https://doi.org/10.30802/AALAS-JAALAS-19-000020>
15. Lopez A. et al. Iron deficiency anaemia // *The Lancet*. 2016. vol. 387, no. 10021. pp. 907-916. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0)
16. James Phillips, Adam C Henderson Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis // *Am Fam Physician*. 2018. vol. 98, no 6. pp. 354-361.
17. Jamwal M., Sharma P., Das R. Laboratory approach to hemolytic anemia // *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020. vol. 87, no 1. pp. 66-74. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03119-8>
18. Packman C. H. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies // *Blood reviews*. 2008. vol. 22, no 1. pp. 17-31. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2007.08.001>
19. Sackey K. Hemolytic anemia: part 1 // *Pediatrics in review*. 1999. vol. 20, pp.152-159. <https://doi.org/10.1542/pir.20-5-152>.
20. Shukla P. et al. Phenylhydrazine induced toxicity: a review on its haematotoxicity // *Int J Basic Appl Med Sci*. 2012. vol. 2, no. 2. pp. 86-91. <https://www.researchgate.net/publication/232162313>

References

1. Bova A. A., Valuevich V. V., Rudoy A. S. Zelezodeficitnaya anemia: diagnostica, lechenie, profilactica [Iron deficiency anemia: diagnosis, treatment, prevention]. *Voennaya medicina* [military medicine], 2017. vol. 44, no 3, pp. 4-10.

2. Digay A.M. et al. Sposob modelirovaniya zelezodeficitnoy anemii [Method of modeling iron deficiency anemia]. Patent na izobretenie [Patent for an invention] RU 2553344 C1, 10.06.2015. no. 2014129570/15, 17.07.2014.
3. Litvinova A.P. et al. Vliyanie peroralnogo vvedeniya substancii nanochastiz zeleza na funkcionalnoe sostoyanie organov reproductivnoy sistemi samok mishey s experimentalnoy zelezodeficitnoy anemii [The effect of oral administration of the substance of iron nanoparticles on the functional state of the reproductive system of female mice with experimental iron deficiency anemia]. *Problemi reprodukcii* [Reproduction problems], 2015, vol. 21, no 5, pp. 23-28.
4. Nicolaeva L.L. et al. Prichiny voznicheniya i metodi obnaruzheniya gemoliticheskoy anemii, vizvanoy lecarstvenimi preparatami [Causes and methods of detection of hemolytic anemia caused by medications]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* [Russian Biotherapeutic Journal], 2014, vol. 13, no. 2, pp. 36-38.
5. Sokolov E.A. Toxicologicheskaya ocenka novogo zelezo-decstranovogo kompleksa na belich krisach [Toxicological evaluation of a new iron-dextran complex in white rats]. *Veterinaria Kubani* [Veterinary medicine of Kuban], 2017, vol. 6, pp. 18-19.
6. Smirnova L. A. Anemii: differencialno-diagnosticheskie aspect [Anemia: differential diagnostic aspects]. *Medicinskie novosti* [Medical news] 2013. vol. 221, no. 2, pp. 15-19.
7. Stuclov N. I. Sovremennaya profilactica i lechenie zelezodeficitnoy anemii v razlichnich clinicheskikh gruppach v zavisimosti ot tiazeosti anemii, vozrasta i pola [Modern prevention and treatment of iron deficiency anemia in various clinical groups, depending on the severity of anemia, age and gender]. *Poliklinica* [Polyclinic], 2014, no. 5-1, pp. 49-54.
8. Barragán-Ibañez G., Santoyo-Sánchez A., Ramos-Peñafiel C. O. Iron deficiency anaemia. *Revista Médica del Hospital General de México*, 2016, vol. 79, no. 2, pp. 88-97. <https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2015.06.008>
9. Balarajan Y. et al. Anaemia in low-income and middle-income countries. *The lancet*, 2011, vol. 378, no. 9809, pp. 2123-2135. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62304-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62304-5).
10. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*, 2019, vol. 133, no. 1, pp. 30-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401038>
11. Dignass A. U. et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015, vol. 9, no. 3, pp. 211-222. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju009>
12. Dhaliwal G., Cornett P. A., Tierney Jr L. M. Hemolytic anemia. *American family physician*, 2004, vol. 69, no. 11, pp. 2599-2606.

13. He H. et al. Metabolic effect of AOS-iron in rats with iron deficiency anemia using LC-MS/MS based metabolomics. *Food Research International*, 2020, vol. 130, pp. 108913. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108913>
14. Restrepo-Gallego M., Díaz L. E. Influence of Dietary Vitamin A and Iron Deficiency on Hematologic Parameters and Body Weight of Young Male Wistar Rats. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 2020, vol. 59, no. 1, pp. 17-23. <https://doi.org/10.30802/AALAS-JAALAS-19-000020>
15. Lopez A. et al. Iron deficiency anaemia. *The Lancet*, 2016, vol. 387, no. 10021, pp. 907-916. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0)
16. James Phillips, Adam C Henderson Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*, 2018, vol. 98, no. 6, pp. 354-361.
17. Jamwal M., Sharma P., Das R. Laboratory approach to hemolytic anemia. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2020, vol. 87, no. 1, pp. 66-74. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03119-8>
18. Packman C. H. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies // *Blood reviews*, 2008, vol. 22, no. 1, pp. 17-31. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2007.08.001>
19. Sackey K. Hemolytic anemia: part 1. *Pediatrics in review*, 1999, vol. 20, pp. 152-159. <https://doi.org/10.1542/pir.20-5-152>
20. Shukla P. et al. Phenylhydrazine induced toxicity: a review on its haematotoxicity. *Int J Basic Appl Med Sci.*, 2012, vol. 2, no. 2, pp. 86-91. <https://www.researchgate.net/publication/232162313>

ДААННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Коленчукова Оксана Александровна, д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» - обособленное подразделение Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера

ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

Kalina-chyikova@mail.ru

Коломейцев Александр Владимирович, к.б.н., доцент, начальник управления науки и инноваций

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный аграрный университет» пр. Мира, 90, г. Красноярск, 660049, Российская Федерация

avk1978@list.ru

Киреева Анна Валериевна, к.б.н., научный сотрудник МНЦИЭСО
ФИЦ КНЦ СО РАН
Академгородок, 50, г. Красноярск, 660036, Российская Федерация

Бирюкова Елена Антоновна, аспирант
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» - обособленное подразделение Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

Лошкарева Маргарита Владимировна, м.н.с. МНЦИЭСО
ФИЦ КНЦ СО РАН
Академгородок, 50, г. Красноярск, 660036, Российская Федерация

Инжеваткин Евгений Владимирович, д.б.н., доцент, старший научный сотрудник МНЦИЭСО
ФИЦ КНЦ СО РАН
Академгородок, 50, г. Красноярск, 660036, Российская Федерация

DATA ABOUT THE AUTHORS

Oksana A. Kolenchukova, Dr. Sc. (biology), Assoc. Prof., Scientific Research Institute of Medical Problems of the North FRC KSC SB Russian Academy of Sciences
3g, Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
Kalina-chyikova@mail.ru
SPIN-code: 8008-5580
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9552-447X>
Scopus Author ID: 347363

Alexander V. Kolomeytsev, Cand. Biol. Sci., Assoc. Prof., Head of Science and Innovation Department
Krasnoyarsk State Agrarian University
90, Mira Ave., Krasnoyarsk, 660049, Russian Federation
avk1978@list.ru
ResearcherID: N-8808-2017

Anna V. Kireeva, Cand. Biol. Sci., Research Associate of International Scientific Center for Organism Extreme Conditions Research
Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
Akademgorodok, 50, Krasnoyarsk, 660036, Russian Federation
SPIN-code: 8542-3028
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8134-0899>
ResearcherID: AAS-3352-2021

Elena A. Biryukova, Postgraduate Student
Institute of Medical Problems of the North FRC KSC SB Russian Academy of Sciences
3g, Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
SPIN-code: 6602-9473
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7650-0170>

Margarita V. Loshcareva, Junior Researcher of International Scientific Center for Organism Extreme Conditions Research
Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
Akademgorodok, 50, Krasnoyarsk, 660036, Russian Federation

Evgeny V. Engevatkin, Dr. Sc. (biology), Assoc. Prof, Research Associate of International Scientific Center for Organism Extreme Conditions Research
Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
Akademgorodok, 50, Krasnoyarsk, 660036, Russian Federation
SPIN-code: 3077-8550
ResearcherID: E-4011-2017

Поступила 19.04.2022

После рецензирования 10.05.2022

Принята 20.05.2022

Received 19.04.2022

Revised 10.05.2022

Accepted 20.05.2022