DOI 10.31718/2077-1096.21.2.156

УДК 616.151.1

Семака О.В., Луценко Р.В., Важнича О.М.

ЗМІНИ ВОДНЕВОГО ПОКАЗНИКА ТА ЕЛЕКТРОЛІТІВ КРОВІ У ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ КРОВОВТРАТИ З ВВЕДЕННЯМ НАНОЧАСТИНОК МАГНЕТИТУ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Наночастинки магнетиту є одними з найбільш досліджених і впроваджених у медичну практику магнітних наноструктур. Вони мають значний терапевтичний потенціал при гострій крововтраті, забезпечуючи швидке відновлення гематологічних показників. Оскільки в патогенезі гострої крововтрати, крім анемії, присутні й інші ланки (гіпоксія, гіповолемія, ацидоз), потрібно знати, як наночастинки магнетиту впливають на показники цих процесів. Мета роботи – вивчити вплив наночастинок магнетиту на зміни водневого показника (pH) та електролітів крові, індуковані гострою крововтратою. Матеріали та методи. Експерименти проведені на 47 білих щурах-самцях. Крововтрату моделювали, забираючи кров (25 %) з серця щурів під ефірним наркозом. Розчин наночастинок (5-8 нм) вводили інтраперитонеально відразу після втрати крові в дозі 6,75 мг Fe/кг в об'ємі не менше 1 мл. Через 3, 24 та 72 годин, а також через 5 діб у крові визначали pH та вміст HCO_3^- , Na^+ , K^+ і Ca^{2+} . Дані обробляли за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA (Statistica for Windows 8.0). Результати та їх обговорення. Показано, що наночастинки магнетиту підвищували pH через 3 години, знижували через 24 години і не впливали на нього в порівнянні з контрольною патологією через 72 години та 5 діб. Введення наночастинок магнетиту через 3 і 24 години та 5 діб викликало зростання вмісту Na^+ у порівнянні з таким при крововтраті. Підвищення вмісту K^+ у порівнянні з контрольною патологією мало місце через 24 години. Наночастинки магнетиту сприяли нормалізації Ca^{2+} через 72 години. Вміст HCO_3^- в усі терміни спостережень коливався в межах довірчих інтервалів норми за винятком крововтрати з введенням наночастинок магнетиту через 24 години, де він зростає у 1,2 разу в порівнянні з контрольною патологією. Висновки. Наночастинки магнетиту, введені для корекції синдрому гострої крововтрати, здатні модифікувати кислотно-основний баланс та вміст електролітів у крові протягом 5 діб відновного періоду, що значною мірою залежить від здатності нанозаліза прискорювати еритропоез і в такий спосіб обмежувати інші ланки патогенезу даного синдрому.

Ключові слова: наночастинки магнетиту, гостра крововтрата, водневий показник, електроліти.

Робота виконана в межах планової ініціативної НДР кафедри експериментальної та клінічної фармакології Української медичної стоматологічної академії «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів для розробки та оптимізації показань до їх застосування в медичній практиці» (№ державної реєстрації 0120U103921).

Вступ

Наночастинки (НЧ) магнетиту, або оксиду заліза II,III, є одними з найбільш досліджених і впроваджених у медичну практику магнітних наноструктур [1]. Вони характеризуються біосумісністю та низькою токсичністю за доступних і рентабельних методів синтезу та модифікації поверхні [2]. НЧ магнетиту придатні для багатьох біомедичних застосувань. Діагностичне застосування включає магнітно-резонансну томографію печінки, лімфатичних вузлів, вогнищ запалення та судин [3, 4, 5]. Терапевтичні програми охоплюють призначення при анемії та передові методи лікування раку, такі як модуляція поляризації макрофагів, гіпертермія та магнітне націлювання препаратів [6, 7, 8, 9]. Завдяки своїм властивостям НЧ магнетиту особливо корисні для тераностичних цілей, в яких діагностика та терапія тісно поєднуються, наприклад для доставки ліків під контролем зображення [10, 11]. Разом ці напрямки підкреслюють універсальність та широку можливість НЧ магнетиту.

Ці НЧ мають значний терапевтичний потенціал при фармакологічній корекції гострої крововтрати, забезпечуючи швидке відновлення гематологічних показників (загальної кількості еритроцитів, загального гемоглобіну, гематокриту) та активуючи еритропоез [12]. Оскільки в патогенезі

гострої крововтрати, крім анемії, також присутні інші ланки (гіпоксія, гіповолемія, ацидоз) [13], потрібно знати, як НЧ магнетиту впливають на показники цих процесів, зокрема на водневий показник (pH) та електроліти крові.

Мета роботи

Вивчити вплив НЧ магнетиту на зміни pH та електролітів крові, індуковані гострою крововтратою.

Матеріали та методи дослідження

НЧ магнетиту одержували електронно-променевою технологією в вакуумі (Інститут електрозварювання ім. Є.О. Патона НАН України, м. Київ) у вигляді твердофазного конденсату, де вони знаходилися в кристалах натрію хлориду й мали розміри 5-8 нм [14]. Склад конденсату в масових частках становив: залізо – 26,9%; натрій – 22,5%; хлор – 34,4%; кисень – 16,2%. Його зразок був люб'язно наданий для дослідження ст.наук.сп., к.техн.н. Ю.А. Кураповим. Цей конденсат НЧ магнетиту в сольовій матриці розчиняли у воді для ін'єкцій перед введенням тваринам. Експерименти були проведені на 47 білих статевозрілих щурах-самцях. Вони не викликали заперечень комісії з біоетики Української медичної стоматологічної академії. Крововтрату моделювали, забираючи кров з серця щурів (25% її

циркулюючої кількості, що становило 2,2-2,5 мл залежно від маси тварини) під ефірним наркозом у хірургічній стадії [15]. Розчин НЧ вводили інтраперитонеально відразу після втрати крові в дозі 6,75 мг Fe/кг, причому об'єм розчину залежав від маси тварини і був не менше 1 мл. Щурів з групи «контрольна патологія» таким же чином вводили розчинник.

Кров для аналізу одержували пункцією лівого шлуночка серця через 3, 24 та 72 год, а також через 5 діб після крововтрати. У ній визначали рН та вміст бікарбонату (HCO_3^-), натрію (Na^+), калію (K^+) і кальцію (Ca^{2+}) за допомогою аналізатора газів та електролітів крові OPTI CCA-TS (OPTI Medical Systems Inc., США) [16].

Цифрові дані обробляли за стандартними програмами Statistica for Windows 8.0, оцінюючи вірогідність різниці між групами за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з апостеріорним тестом Fisher LSD.

Результати та їх обговорення

Показано, що рН крові при крововтраті з введенням розчинника через 3, 24 і 72 год залишався на рівні такого в інтактних тварин (табл. 1), але знижувався в порівнянні з ним через 5 діб ($p < 0,05$). НЧ магнетиту сприяли підвищенню цього показника через 3 год ($p < 0,05$). Водночас через 24 год вони знижували рН у порівнянні з контрольною патологією ($p < 0,01$), а через 72 год та 5 діб не впливали на нього.

Зрушення в електролітному балансі при вилученні крові з введенням розчинника характе-

ризувалися невеликим, але вірогідним зниженням вмісту Na^+ через 3 год ($p < 0,001$) за відсутності змін даного показника в інші терміни дослідження (див. табл. 1). Введення НЧ магнетиту через 3 год викликало зростання вмісту Na^+ ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною патологією. Аналогічний розвиток процесів реєструвався через 24 год та 5 діб ($p < 0,05$).

Зміни вмісту K^+ як при самій крововтраті, так і при її корекції НЧ магнетиту були мінімальними. Виявлено лише підвищення вмісту цього електроліту в порівнянні з інтактним контролем через 3 год при застосуванні НЧ ($p < 0,02$) та його зростання в порівнянні з контролем та контрольною патологією через 24 год при крововтраті з введенням НЧ ($p < 0,02$).

Зміни концентрації Ca^{2+} також були невеликі й спостерігалися лише в окремих групах (див. табл. 1). Зокрема, вміст цього електроліту зростає через 24 і 72 год при крововтраті без фармакокорекції ($p < 0,01$) у порівнянні з інтактним контролем. НЧ магнетиту, введені відразу після крововтрати, сприяли нормалізації даного показника через 72 год ($p < 0,05$).

Вміст HCO_3^- в усі терміни спостережень у всіх групах коливався в межах довірчих інтервалів норми. Виняток становила лише крововтрата з введенням НЧ магнетиту через 24 год. У цій групі спостерігалось зростання вмісту бікарбонату в 1,2 разу ($p < 0,01$) у порівнянні з контрольною патологією.

Таблиця 1
Вплив наночастинок магнетиту (6,75 мг Fe/кг) на рН та електроліти крові у відновному періоді після гострої крововтрати ($M \pm m$)

Групи тварин	рН, одиниці	Na^+ , ммоль/л	K^+ , ммоль/л	Ca^{2+} , ммоль/л	HCO_3^- , ммоль/л
Інтактні (n=7)	7,38±0,02	141,3±0,7	3,5±0,2	0,85±0,03	21,9±1,2
Крововтрата + розчинник, 3 год (n=5)	7,36±0,01	136,4±0,3*	3,7±0,1	0,91±0,05	21,9±1,4
Крововтрата + НЧ, 3 год (n=5)	7,43±0,02#	138,9±0,8*#	4,1±0,1*	0,89±0,03	22,1±1,3
Крововтрата + розчинник, 24 год (n=5)	7,42±0,01	142,6±0,6	3,5±0,1	0,97±0,02*	19,6±0,3
Крововтрата + НЧ, 24 год (n=5)	7,23±0,08*#	145,0±0,8*#	4,3±0,3*#	0,92±0,03	24,0±0,8#
Крововтрата + розчинник, 72 год (n=5)	7,32±0,03	140,8±0,1	3,5±0,2	0,97±0,03*	22,2±0,6
Крововтрата + НЧ, 72 год (n=5)	7,30±0,03*	142,3±0,5	3,3±0,2	0,87±0,03#	24,0±0,6
Крововтрата + розчинник, 5 діб (n=5)	7,26±0,06*	141,5±0,6	3,4±0,2	0,94±0,06	22,7±0,3
Крововтрата + НЧ, 5 діб (n=5)	7,32±0,04	144,3±0,7*#	3,4±0,1	0,91±0,06	24,3±1,3

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з інтактними тваринами (інтактний контроль).

2. # – $p < 0,05$ у порівнянні з крововтратою + розчинник (контрольна патологія).

3. n – кількість тварин у групі.

4. НЧ – наночастинок.

Отже, непокриті НЧ магнетиту (6,75 мг Fe/кг), одноразово введені після гострої крововтрати, під час відновного періоду викликають коливання рівня рН та електролітів крові.

Розглядаючи зміни досліджуваних показників при крововтраті з частковою компенсацією об'єму циркулюючої крові (контрольна патоло-

гія), бачимо, що вони мають стадійний характер і залежать від фази компенсації крововтрати. Це спочатку характеризується зниженням вмісту Na^+ (3 год, рефлексорна фаза), його відновленням та зростанням вмісту Ca^{2+} у крові (24-72 год, гідремічна фаза) з подальшою нормалізацією основних електролітів крові на фоні зниження

pH (5 діб, кістковомозкова фаза). Зменшення концентрації Na^+ у ранньому періоді після крововтрати, вочевидь, пояснюється втратою даного позаклітинного катіону з видаленою кров'ю. Виявлене підвищення вмісту Ca^{2+} у терміні 24-72 год може бути зумовлене його вторинним виходом із депо у зв'язку з підвищеним витрачанням при активації системи згортання крові у відгук на крововтрату [17]. Не виключено також, що відбувається мобілізація карбонату кальцію з кісткової тканини, спрямована на підтримання нормального pH за рахунок бікарбонатної буферної системи. Віддалене на 5 діб від моменту втрати крові зниження pH, імовірно, є наслідком гіпоксії та накопичення недоокиснених продуктів, оскільки метаболічні порушення можуть зберігатися при синдромі гострої крововтрати ще протягом тривалого часу після нормалізації циркуляції [13].

Вплив НЧ магнетиту після їх одноразового введення при крововтраті на pH та електроліти крові протягом відновного періоду був неоднозначний і характеризувався як нормалізацією показників, так і поглибленням окремих зрушень. Найбільш постійно в усі терміни спостережень відмічалось збільшення вмісту Na^+ у крові, що частково може бути пов'язане з використанням розчину НЧ магнетиту в матриці натрію хлориду, де присутні ці катіони. Підвищення концентрації K^+ понад показники інтактного контролю через 3 та 24 год та понад контрольну патологію через 24 год, вочевидь, зумовлене виходом цього основного внутрішньоклітинного іона з еритроцитів за рахунок безпосередньої взаємодії з НЧ оксиду заліза [18] або модифікації мембран цих клітин за участю вільнорадикальних процесів. Під дією НЧ магнетиту зниження вмісту Ca^{2+} сягало вірогідності через 72 год після крововтрати, що, вочевидь, може пояснюватися прискореним відновленням системи гемостазу на цей момент та (або) буферної системи гемоглобіну [19].

Привертає увагу вплив НЧ магнетиту на pH крові. Підвищення цього показника через 3 год, може зумовлюватися швидким зростанням гемоглобіну і посиленням ролі його буферної системи в підтриманні кислотно-основної рівноваги. На цьому фоні досить парадоксальним є зниження pH до рівня ацидозу та одночасне з ним зростання вмісту бікарбонату в крові порівняно з крововтратою без фармакологічної корекції, що реєструвалося під дією НЧ магнетиту через 24 год, що може бути зумовлене складною взаємодією основних буферних систем крові на фоні продовження впливу наноаліза на еритропоез.

Отже, НЧ магнетиту, введені для корекції синдрому гострої крововтрати модифікують кислотно-основний баланс та вміст електролітів у крові протягом 5 діб відновного періоду, що значною мірою залежить від здатності наноаліза прискорювати еритропоез і в такий спосіб обмежувати інші ланки патогенезу даного синдрому.

Висновки

1. Гостра втрата 25 % циркулюючої крові з введенням розчинника викликає в щурів зниження вмісту Na^+ через 3 год, зростання вмісту Ca^{2+} через 24-72 год з подальшою нормалізацією основних електролітів крові на фоні зниження pH через 5 діб.

2. НЧ магнетиту (5-8 нм) розчинені і введені тваринам у дозі 6,75 мг Fe/кг після гострої крововтрати збільшують вміст Na^+ в усі терміни спостережень і K^+ та HCO_3^- через 24 год, знижують Ca^{2+} через 72 год, підвищують pH через 3 год і знижують його через 24 год у порівнянні з контрольною патологією.

Перспективи подальших досліджень

Планується вивчити вплив розчину НЧ магнетиту, осаджених фізичним методом у сольову матрицю, на газу крові в різні фази компенсації гострої крововтрати і проаналізувати кореляції цих показників з pH та електролітами.

Література

1. Dadfar SM, Roemhild K, Drude NI, et al. Iron oxide nanoparticles: diagnostic, therapeutic and theranostic applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019 Jan 1;138:302–25.
2. Wu W, Wu Z, Yu T, et al. Recent progress on magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, surface functional strategies and biomedical applications. *Sci Technol Adv Mater.* 2015 Apr 28;16(2):023501.
3. Wang YXJ, Idée J-M. A comprehensive literatures update of clinical researches of superparamagnetic resonance iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging. *Quant Imaging Med Surg.* 2017 Feb;7(1):88–122.
4. Neuwelt A, Sidhu N, Hu C-AA, et al. Iron-based superparamagnetic nanoparticle contrast agents for MRI of infection and inflammation. *Am J Roentgenol.* 2015 Mar ;204(3):W302–W313.
5. Corwin MT, Fananapazir G, Chaudhari AJ. MR angiography of renal transplant vasculature with ferumoxytol: Comparison of high-resolution steady-state and first-pass acquisitions. *Acad Radiol.* 2016 Mar;23(3):368–73.
6. Hetzel D, Strauss W, Bernard K, et al. A Phase III, randomized, open-label trial of ferumoxytol compared with iron sucrose for the treatment of iron deficiency anemia in patients with a history of unsatisfactory oral iron therapy. *Am J Hematol.* 2014 Jun;89(6):646–50.
7. Zanganeh S, Hutter G, Spitler R, et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues. *Nat Nanotechnol.* 2016 Nov;11(11):986–94.
8. Hedayatnasab Z, Abrisa F, Daud WMAW. Review on magnetic nanoparticles for magnetic nanofluid hyperthermia application. *Mater Des.* 2017 Jun 5;123:174–96.
9. Choi WI, Lee JH, Kim JY, et al. Targeted anti-tumor efficacy and imaging via multifunctional nano-carrier conjugated with anti-HER2 trastuzumab. *Nanomedicine.* 2015 Feb;11(2):359–68.
10. Jin R, Lin B, Li D, Ai H. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MR imaging and therapy: design considerations and clinical applications. *Curr Opin Pharmacol.* 2014 Oct;18:18–27.
11. Santhosh PB, Ulrich NP. Multifunctional superparamagnetic iron oxide nanoparticles: promising tools in cancer theranostics. *Cancer Lett.* 2013 Aug 9;336(1): 8–17.
12. Vazhnichaya EM, Moklyak EV, Zabozaev AA. Effektivnost nanochastits magnetita, stabilizirovannykh proizvodnyim 3-gidrokspipridina i polivinilpirrolidonom v eksperimentalnoy terapii ostroy krovopoteri [Effectiveness of magnetite nanoparticles stabilized by 3-hydroxypyridine derivative and polyvinyl pyrrolidone in experimental therapy of acute blood loss] *Sovremennyye tehnologii v meditsine.* 2015;7(2):84–91. (Russian).
13. Vasilev AG, Haytsev NV, Balashov AL, et al. O patogeneze sindroma ostroy krovopoteri [Pathogenesis of acute hemorrhage syndrome]. *Pediatr.* 2019;10(3):93–100. (Russian).
14. Paton BE, Movchan BO, Kurapov YuA, Yakovchuk KYu, inventors; Astromont Limited, assignee. Method of obtaining nanoparticles of the metal-oxygen system with a given composition by electron beam evaporation and condensation in vacuum. *Ukraine patent 92556.* 2010 Nov 10. (Ukrainian).

15. Parasuraman S, Raveendran R, Kesavan R. Blood sample collection in small laboratory animals. *J Pharmacol Pharmacother*. 2010 Jul-Dec;1(2):87-93.
16. 16, Hasan A. Handbook of Blood Gas / Acid-Base Interpretation. Springer-Verlag: London; 2009. 362p.
17. 17, Moroz VV, Ryzhkov IA. Ostraya krovopoteriya: regionalnyy krovotok i mikrosirkulyatsiya (obzor, chast I) [Acute Blood Loss: Regional Blood Flow and Microcirculation (Review, Part I)]. *Reanimatologiya*. 2016;12(2):66-89. (Russian).
18. Ran Q, Xiang Y, Liu Y, et al. Eryptosis indices as a novel predictive parameter for biocompatibility of Fe₃O₄ magnetic nanoparticles on erythrocytes. *Sci Rep*. 2015 Nov 5;5:16209.
19. Rubana IE, Aulik IV. Buffer function of hemoglobin. *Sports Med Train Rehab*. 2009 Jul 8;1(2):125-26.

Реферат

ИЗМЕНЕНИЯ ВОДОРОДНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ И ЭЛЕКТРОЛИТОВ КРОВИ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ КРОВОПОТЕРИ С ВВЕДЕНИЕМ НАНОЧАСТИЦ МАГНЕТИТА

Семака А.В., Луценко Р.В., Важнича Е.М.

Ключевые слова: наночастицы магнетита, острая кровопотеря, водородный показатель, электролиты.

Наночастицы магнетита являются одними из наиболее исследованных и внедренных в медицинскую практику магнитных наноструктур. Они имеют значительный терапевтический потенциал при острой кровопотере, обеспечивая быстрое восстановление гематологических показателей. Поскольку в патогенезе острой кровопотери, кроме анемии, присутствуют и другие звенья (гипоксия, гиповолемия, ацидоз), нужно знать, как наночастицы магнетита влияют на показатели этих процессов. Цель работы – изучить влияние наночастиц магнетита на изменения водородного показателя (pH) и электролитов крови, индуцированные острой кровопотерей. Материалы и методы. Эксперименты проведены на 47 белых крысах-самцах. Кровопотерю моделировали, забирая кровь (25 %) из сердца крыс под эфирным наркозом. Раствор наночастиц (5-8 нм) вводили интраперитонеально сразу после потери крови в дозе 6,75 мг Fe/кг в объеме не менее 1 мл. Через 3, 24 и 72 часа, а также через 5 суток в крови определяли pH и содержание HCO₃⁻, Na⁺, K⁺ и Ca²⁺. Данные обрабатывали с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (Statistica for Windows 8.0). Результаты и их обсуждение. Показано, что наночастицы магнетита повышали pH через 3 часа, снижали через 24 часа и не влияли на него по сравнению с контрольной патологией через 72 часа и 5 суток. Введение наночастиц магнетита через 3 часа, 24 часа и 5 суток вызвало рост содержания Na⁺ по сравнению с таковым при кровопотере. Повышение содержания K⁺ по сравнению с контрольной патологией имело место через 24 часа. Наночастицы магнетита способствовали нормализации Ca²⁺ через 72 часа. Содержание HCO₃⁻ во все сроки наблюдений колебалось в пределах доверительных интервалов нормы за исключением кровопотери с введением наночастиц магнетита через 24 часа, где он возрос в 1,2 раза по сравнению с контрольной патологией. Выводы. Наночастицы магнетита, введенные для коррекции синдрома острой кровопотери, способны модифицировать кислотно-щелочной баланс и содержание электролитов в крови в течение 5 суток восстановительного периода, что в значительной степени зависит от способности наножелеза ускорять эритропоэз и таким образом ограничивать другие звенья патогенеза данного синдрома.

Summary

CHANGES IN HYDROGEN INDEX AND BLOOD ELECTROLYTES DURING RECOVERY PERIOD AFTER BLOOD LOSS WITH FOLLOWING ADMINISTRATION OF MAGNETITE NANOPARTICLES

Semaka O.V., Lutsenko R.V., Vazhnichaya E.M.

Key words: magnetite nanoparticles, acute blood loss, hydrogen index, electrolytes.

Magnetite nanoparticles are one of the extensively investigated and implemented into medical practice. They are known as having significant therapeutic potential in providing rapid recovery of hematological parameters after acute blood loss. Since the pathogenesis of acute blood loss, except of anaemia, includes other components (hypoxia, hypovolemia, acidosis), it is important to know how magnetite nanoparticles affect the parameters of these processes.

The aim of this study was to investigate the effect of magnetite nanoparticles on changes in hydrogen index (pH) and blood electrolytes induced by acute blood loss. Materials and methods. The experiment was performed on 47 white male rats. Blood loss (25% of circulating blood) was simulated by puncture of the heart under the ether anesthesia. The nanoparticles' solution (5-8 nm) was administered intraperitoneally immediately after the blood loss in a dose of 6.75 mg Fe/kg in a volume of at least 1 ml. In 3, 24 and 72 hours, and in 5 day interval, the blood pH and content of HCO₃⁻, Na⁺, K⁺ and Ca²⁺ were checked. The data obtained were processed using one-way variance analysis ANOVA (Statistica for Windows 8.0). Results and discussion. It is shown that magnetite nanoparticles elevated the pH level in 3 hours, reduced in 24 hours and did not affect it in 72 hours and 5 days as compared to the control pathology. The administration of magnetite nanoparticles after 3 hours, 24 hours and 5 days resulted in increase in Na⁺ content compared to that in blood loss. An increase in the content of K⁺ took place after 24 hours as compared to the control pathology. Magnetite nanoparticles contributed to the normalization of Ca²⁺ after 72 hours. The content of HCO₃⁻ in all terms of observations ranged within normal limits, except for that in blood loss with magnetite nanoparticles introduced after 24 hours caused the increase of HCO₃⁻ in 1.2 times compared to the control pathology. Conclusion. Magnetite nanoparticles, administered to manage the acute blood loss syndrome, are able to modify the acid-base balance and electrolyte content in the blood for 5 days of recovery period that largely depends on the ability of non-iron to accelerate erythropoiesis and thus to restrain other components in the pathogenesis.