

# ПРОТИВОАНЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ВОДОРАСТВОРИМОГО НАТРИЙ-, КАЛЬЦИЙ-, ЖЕЛЕЗО-ПОЛИГАЛАКТУРОНАТА

А.Б.Выштакалюк<sup>1</sup>, В.В.Зобов<sup>1,2</sup>, С.Т.Минзанова<sup>1</sup>, А.В.Ланцова<sup>1</sup>, В.Ф.Миронов<sup>1</sup>,  
Г.Р.Петрова<sup>1</sup>, Ф.Х.Зиатдинова<sup>1</sup>, О.В.Цепаева<sup>1</sup>, А.И.Коновалов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского Научного центра РАН; <sup>2</sup>Казанский государственный университет

Показано выраженное противоанемическое действие водорастворимого натрий-, кальций-, железо-полигалактуроната. В растворенном виде препарат проявляет более выраженный эффект, чем в твердом, и способствует повышению усвояемости кальция и железа из рациона. При этом антагонистическое влияние вводимого кальция на всасывание железа не проявляется.

**Ключевые слова:** пектиновые полисахариды, железо, кальций, всасывание, гематологические показатели

В настоящее время остро стоит проблема борьбы с дефицитом биологически доступного железа [6], приводящим к возникновению алиментарной анемии и других железодефицитных состояний. Ранее нами показаны высокая противоанемическая активность [1,3] и низкая токсичность [2] для натрий-, железо-, кобальт-, медь-полигалактуроната (ПК).

Целью нашей работы являлось исследование впервые синтезированного водорастворимого Na-, Ca-, Fe-ПК [5], представляющего интерес как источник биологически доступных ионов  $Fe^{2+}$  и  $Ca^{2+}$ .

Вопрос о целесообразности одновременного применения кальция и железа является нерешенным, т.к. показано, что кальций ингибирует абсорбцию железа [5], хотя специфического влияния кальция на абсорбцию железа не установлено. В работе [4] показана S-образная зависимость между всасыванием железа и содержанием кальция в рационе, а в работе [7] показано, что употребление добавок кальция, поддерживающих здоровье костной системы, не вызывает опасности возникновения дефицита железа в организме.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Водорастворимый Na, Ca, Fe-ПК содержит 16-23 мг кальция и 10 мг железа на 1 г вещества.

Эксперименты по исследованию противоанемической активности Na, Ca, Fe-ПК и препаратов сравнения проведены на нескольких группах лабораторных животных. Самцам мышей массой 25-30 г (7-8 особей в группе) препараты вводили в виде 0.5 или 0.25% раствора (доза 480 или 360 мг/кг соответственно) взамен питьевой воды. Самкам крыс массой 160-250 г в возрасте 3-4 мес (3-4 особи в группе), у которых перед началом эксперимента вызывали кровопотерю в объеме 0.5-1.2 мл, вещество вводили как в твердом, так и в растворенном виде. В нерастворенной (твердой) форме Na, Ca, Fe-ПК вводили в виде болюсов с мукой 1 раз в день в дозе 126 мг/кг, что соответствовало потреблению 1.3 мг/кг железа. Противоанемические препараты сравнения Актиферрин и Сорбифер Дурулес также вводили в виде болюсов с мукой в дозах, эквивалентных 1.3 мг/кг железа. В растворенном виде животным выпаивали 0.2% раствор Na, Ca, Fe-ПК вместо питьевой воды, потребление железа при этом было 1.3 мг/кг в сутки. Группам, получавшим препарат в виде раствора, а также контрольной группе в опыте по перевариваемости, не получавшей препаратов, дополнительно

скармливали "пустой" болюс из муки. Молодняк крыс (23-24 особи в группе) получал препарат с 3- до 30-дневного возраста через материнское молоко, а затем до 70-дневного возраста — вместо питьевой воды (1% раствор, доза 1250 мг/кг).

Кровь для исследований брали из кончика хвоста. У животных исследовали динамику изменения гематологических показателей: концентрацию гемоглобина (гемоглобин-цианидовый метод) и число эритроцитов (подсчет в камере Горяева, световая микроскопия). В конце эксперимента на самках крыс исследовали усвояемость кальция и железа. Для этого в течение 5 сут ежедневно определяли общее количество потребляемого корма, выпиваемой воды и выделяемого помета. В корме, воде и помете определяли содержание кальция и железа: в твердых образцах — атомно-абсорбционным методом, в воде — спектрофотометрическими методами. Затем рассчитывали количество потребленного и выделенного металла и по разнице определяли усвояемость.

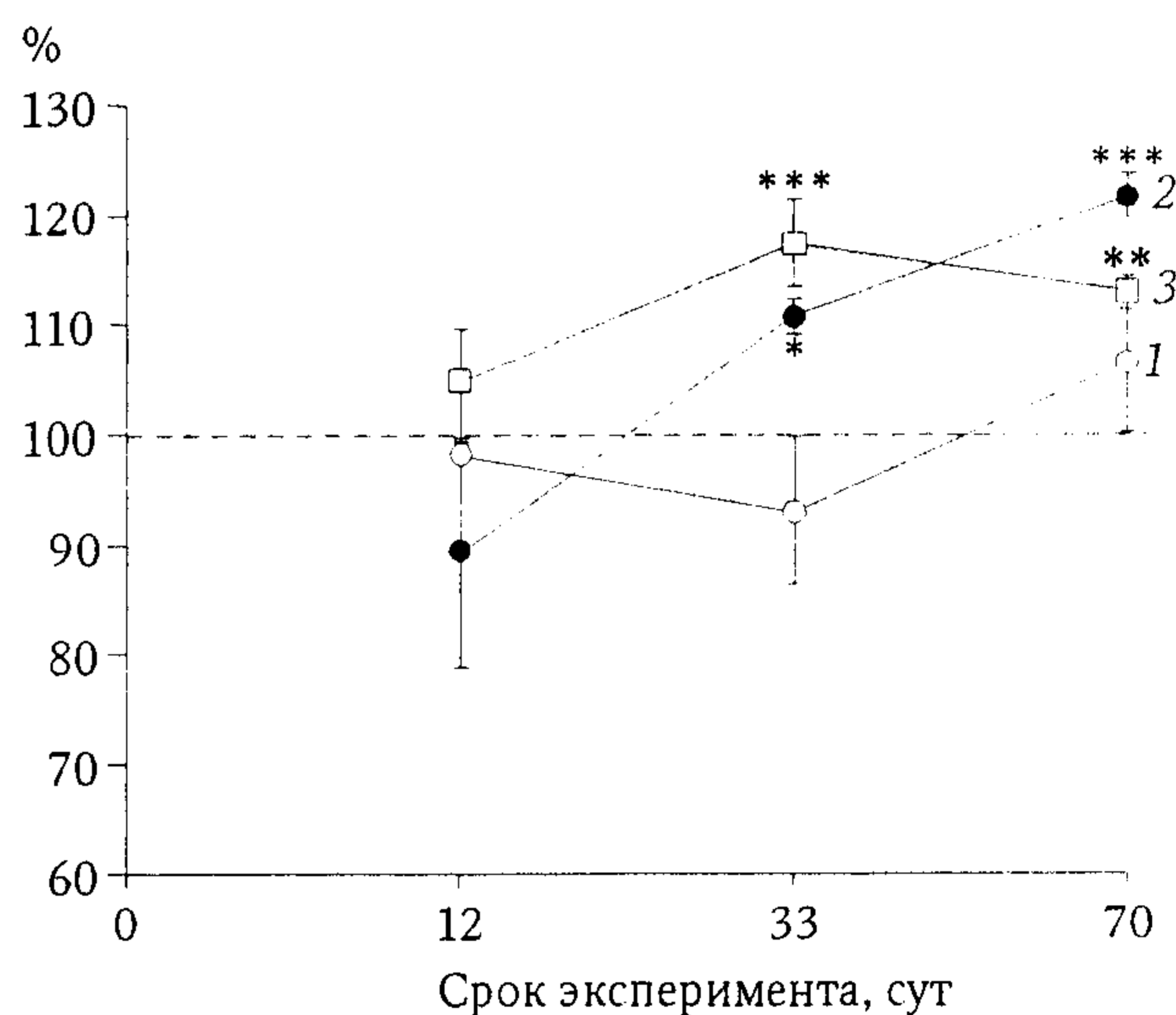
Полученные данные обрабатывали статистически с использованием *t* критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты трех экспериментов на разных группах животных показали, что потребление Na, Ca, Fe-ПК приводит к повышению уровня гемоглобина и увеличению числа эритроцитов.

В первые 10 дней эксперимента концентрация гемоглобина у лабораторных мышей во всех группах практически не отличалась от исходного уровня (рисунок). На 33-и и 70-е сутки в обеих опытных группах концентрация гемоглобина существенно увеличивалась по сравнению с исходным уровнем, в то время как в контроле этот показатель существенно не изменялся.

У растущего молодняка отмечается наиболее высокая потребность в железе и кальции. По-видимому, этим объясняется снижение уровня гемоглобина и числа эритроцитов у 10-недельных крысят в контрольной группе ( $145.7 \pm 9.4$  г/л и  $6.63 \pm 0.31$  млн/мкл) по сравнению с контрольными взрослыми животными ( $174.0 \pm 10.4$  г/л и  $7.52 \pm 0.67$  млн/мкл соответственно). У 10-недельных крысят, выращенных в условиях ежедневного потребления Na, Ca, Fe-ПК в дозе 1250 мг/кг, концентрация гемоглобина была значительно выше и составила  $234.7 \pm 5.8$  г/л ( $p < 0.001$  по сравнению с контролем). Однако число эритроцитов ( $6.63 \pm 0.31$  млн/мкл) при этом не отличалось от контроля.



Динамика концентрации гемоглобина у лабораторных мышей. За 100% принят исходный уровень гемоглобина  $140.3 \pm 2.1$  г/л.

1 — контроль; 2 — Na, Ca, Fe-ПК, 360 мг/кг; 3 — Na, Ca, Fe-ПК, 480 мг/кг.

\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$  по сравнению со 100%.

Таблица 1. Динамика гематологических показателей у лабораторных крыс после кровопотери ( $M \pm m$ ; %)

Показатель	Препарат	Срок исследования, сут		
		14	30	53
Уровень гемоглобина	Na, Ca, Fe-ПК	117.4±4.2	118.6±5.2	125.3±3.6
	твердый	125.3±0.9	127.7±2.2	126.0±0.9
	жидкий	121.1±3.0	119.9±2.0	125.8±0.9
	Актиферрин	115.0±2.6	117.8±3.6	130.7±4.3
Число эритроцитов	Na, Ca, Fe-ПК	97.1±4.3	122.1±4.0	133.0±7.4
	твердый	150.1±5.8	128.8±5.5	126.1±2.1
	жидкий	127.6±1.5	123.7±6.1	137.8±3.9
	Актиферрин	113.5±2.6	106.4±13.0	112.5±7.6

Примечание. За 100% приняты показатели после кровопотери: уровень гемоглобина  $139.4 \pm 1.5$  г/л; число эритроцитов  $8.15 \pm 0.18$  млн/мкл.

**Таблица 2.** Влияние Na, Ca, Fe-ПК на усвояемость лабораторными крысами кальция и железа из рациона

Показатель	Контроль	Na, Ca, Fe-ПК	Актиферрин	Сорбифер
Усвояемость Ca, %	28.46	44.80	49.23	36.90
Усвояемость Fe, %	55.02	66.44	74.41	55.98

У самок крыс, после кровопотери получавших Na, Ca, Fe-ПК в твердом виде, динамика роста гемоглобина была сходна с таковой в группах, получавших Актиферрин и Сорбифер (табл. 1). В группе, получавшей Na, Ca, Fe-ПК в виде 0.2% раствора, на 14-е и 30-е сутки эксперимента концентрация гемоглобина ( $174.6 \pm 1.2$  и  $178.0 \pm 3.1$  г/л соответственно) была достоверно ( $p < 0.05$ ) выше усредненных значений для групп, получавших Актиферрин и Сорбифер ( $164.0 \pm 2.9$  и  $165.7 \pm 2.7$  г/л). Число эритроцитов в группе, получавшей Na, Ca, Fe-ПК в твердом виде, на 14-е сутки эксперимента не отличалось от исходных показателей до кровопотери (табл. 1). В группе, получавшей 0.2% раствор Na, Ca, Fe-ПК, число эритроцитов ( $12.23 \pm 0.47$  млн/мкл) на 14-е сутки достоверно ( $p < 0.001$ ) превосходило усредненные показатели групп, которым вводили препараты Актиферрин и Сорбифер ( $9.64 \pm 0.24$  млн/мкл). На следующих сроках эксперимента число эритроцитов в группах, получавших Na, Ca, Fe-ПК в твердой и жидкой формах, не отличалось от группы, получавшей Актиферрин, но было выше по сравнению с группой, получавшей Сорбифер. Таким образом, Na, Ca, Fe-ПК в твердом виде по эффективности не уступает противоанемическим препаратам Актиферрин и Сорбифер, а в растворенном виде проявляет более выраженный эффект.

Усвояемость кальция из рациона в наибольшей степени повышалась под влиянием Актиферрина и Na, Ca, Fe-ПК, а под влиянием Сорбифера увеличивалась незначительно. Усвояемость железа под влиянием Сорбифера не изменялась, а под влиянием Актиферрина и Na, Ca, Fe-ПК — увеличивалась (табл. 2). Доля кальция, вносимого в

рацион в составе ПК, составляет около 1.5% от суммарного потребления животными этого элемента, что, вероятно, не оказывает существенного влияния на абсорбцию железа. В то же время на долю железа, потребляемого с препаратами, приходится 18-19% общего количества потребляемого железа, что может приводить к повышению его абсорбции и проявлению противоанемической активности. С другой стороны, при введении в организм кальция и железа в составе пектинового биополимера ионы металлов поступают в организм в связанном с полимерной матрицей состоянии. При постепенном отщеплении металлов от биополимера не происходит одновременного всасывания ионов, что может сводить к минимуму антагонистические взаимодействия между кальцием и железом, не препятствуя проявлению противоанемического действия железа.

Работа выполнена при поддержке Программы № 5 ОХНМ РАН.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Выштакалюк А.Б., Карасева А.Н., Карлин В.В. и др. // Бюл. exper. биол. 2007. Т. 143, № 1. С. 46-49.
2. Выштакалюк А.Б., Карасева А.Н., Карлин В.В. и др. // Токсикол. вестн. 2006. № 6. С. 10-15.
3. Выштакалюк А.Б., Карасева А.Н., Карлин В.В. и др. // Хим.-фарм. журн. 2008. Т. 42, № 5. С. 78-81.
4. Hallberg L. // Am. J. Clin. Nutr. 1998. Vol. 68, N 1. P. 3-4.
5. Hallberg L., Brune M., Erlandsson M. et al. // Am. J. Clin. Nutr. 1991. Vol. 53, N 1. P. 112-119.
6. Haram K., Nilsen S.T., Ulvik R.J. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2001. Vol. 80, N 8. P. 683-688.
7. Harris S.S. // Nutr. Clin. Care. 2002. Vol. 5, N 5. P. 231-235.