

АРАБИНОГАЛАКТАН ЛИСТВЕННИЦЫ – ПЕРСПЕКТИВНАЯ ПОЛИМЕРНАЯ МАТРИЦА ДЛЯ БИОГЕННЫХ МЕТАЛЛОВ

© Медведева Светлана Алексеевна,^{1*} Александрова Галина Петровна,¹⁺
Дубровина Валентина Ивановна,² Четверикова Татьяна Давыдовна,³
Грищенко Людмила Анатольевна,¹ Красникова Ирина Михайловна,³
Феоктистова Любовь Прокопьевна,⁴ и Тюкавкина Нонна Арсеньевна¹

¹Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Ул. Фаворского, 1. г. Иркутск 664033. Россия. Тел.: (3952) 511-430. Факс: (3952) 396-046.

E-mail: msa@irioch.irk.ru

²Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока.

Ул. Трилиссера, 78. г. Иркутск 664047. Россия. Факс: (3952) 220-140. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru

³Иркутский государственный медицинский университет.

Ул. Красного восстания, 1. г. Иркутск 664003. Россия. E-mail: tch@mail.ru

⁴Иркутский институт геохимии СО РАН. Ул. Фаворского, 2. г. Иркутск 664033. Россия. Факс: (3952) 464-050.

*Ведущий направление; +Поддерживающий переписку

Ключевые слова: лиственница сибирская, арабиногалактан, биогенные металлы, синтез, биологическая активность.

Резюме

В работе раскрывается возможность и перспективы синтеза фармакологически значимых соединений, содержащих биогенные металлы, с использованием арабиногалактана, как биологически активной матрицы. Нами показано, что арабиногалактан, выделенный из древесины лиственницы сибирской, является биологически активным веществом. Он проявляет гастропротекторные, мембранотропные свойства и обладает иммуномодуляторной активностью. Благодаря своей полимерной основе и мембранотропным свойствам, арабиногалактан может выполнять роль матрицы для направленного транспорта различных лекарственных препаратов и биологически важных микроэлементов.

Разработанные методы синтеза позволили получить серию металлосодержащих (медь-, никель-, кобальт-, железо-) производных арабиногалактана, содержание металла в которых, в зависимости от условий реакции и химического состава исходных реагентов, может изменяться от 1 до 5%. В результате исследований было показано, что в зависимости от свойств металла арабиногалактан способен выступать либо в качестве лиганда, либо проявляет свойства стабилизатора гидрофобных коллоидных систем. Так в случае взаимодействия арабиногалактана с ионами меди происходит комплексобразование, в котором принимают участие два vicинальных гидроксильных арабиногалактана, причем в зависимости от pH среды образуется два типа комплексов, которые отличаются спектральными характеристиками. В случае же взаимодействия с солями железа в щелочной среде арабиногалактан стабилизирует гидрофобную коллоидную систему образующихся оксидов железа, переводя их в водорастворимое состояние.

Синтезированное железосодержащее производное арабиногалактана – феррогал – за счет присутствия в его структуре связанного железа, показал ярко выраженную противоязвенную активность. Кроме того, благодаря оригинальному методу синтеза, феррогал сохранил не только мембранотропную активность арабиногалактана, но и его иммуномодуляторные свойства. Причем по иммуномодулирующему воздействию феррогал в отдельных случаях даже превосходил арабиногалактан. Следовательно биологически активная матрица арабиногалактана позволяет и позволит в перспективе получать широкую серию отечественных препаратов нового поколения, обладающих по мимо специфического свойства за счет привитой группы, мембранотропными, иммуномодулирующими свойствами и пролонгированным действием.

Введение

В последние годы развивается новый подход к получению терапевтических и диагностических препаратов, основанный на иммобилизации или прививке лекарственных веществ на полимерных носителях [1]. Это позволяет улучшить фармакологические свойства лекарственных веществ - пролонгировать время действия, снизить токсичность и побочные эффекты, увеличить избирательность воздействия на орган-мишень, а также улучшить стабильность при хранении, то есть обеспечить безопасность и эффективность действия.

В качестве носителей лекарственных веществ предпочитают использовать полисахариды – продукты растительного происхождения. Многие распространенные полисахариды, применяемые в качестве полимерной матрицы, такие как декстран, целлюлоза, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, не обладают мембранотропными свойствами.

Медведева Светлана Алексеевна - доктор химических наук, профессор. В 1964 г. закончила химический факультет Иркутского государственного университета, работала ассистентом кафедры органической химии Иркутского государственного университета. С 1967 г. работает в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН. В 1974 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему "Исследование фенольных соединений хвои некоторых видов пихты и лиственницы", а в 1995 г. - докторскую диссертацию на тему "Превращения ароматической компоненты древесины в процессе делигнификации". В настоящее время в Иркутском институте химии возглавляет лабораторию биохимии природных полимеров. В течение последних семи лет преподает курс лекций по современному естествознанию в Иркутском государственном техническом университете.

Область научных интересов: химия природных соединений, химия древесины и ее компоненты. Имеет более 160 научных работ.

Александрова Галина Петровна - кандидат химических наук, старший научный сотрудник. В 1977 году закончила химический факультет Иркутского государственного университета. Работала младшим научным сотрудником Сибирского научно-исследовательского института целлюлозы и картона. С 1985 года работает в лаборатории биохимии природных полимеров Иркутского института химии.

Область научных интересов: микробиологические и ферментативные превращения сульфатной целлюлозы и лигнина, исследование и модификация природного полисахарида арабиногалактана. Имеет более 80 научных работ.



Кроме того, использование некоторых из них требует проведения четко контролируемого кислотного гидролиза и последующего фракционирования для получения полисахаридной матрицы с необходимой молекулярной массой. Среди природных полисахаридов перспективно отличается арабиногалактан лиственницы, который является водорастворимым, обладает сравнительно невысокой молекулярной массой 10-14 кД [2]. К тому же древесина лиственницы, в которой он содержится в количестве 10-15% [3], служит надежным источником его получения. Благодаря своей полимерной основе и мембранотропным свойствам [4], арабиногалактан может выполнять роль матрицы для направленного транспорта лекарственных препаратов и биологически важных микроэлементов.

В настоящей работе мы раскрываем возможности и перспективы синтеза фармакологически значимых соединений, в частности содержащих биогенные металлы, с использованием арабиногалактана, как биологически активной матрицы.

Результаты и дискуссия

Фармакологические свойства арабиногалактана совсем недавно стали предметом исследования. Рядом работ было показано, что арабиногалактан лиственницы сибирской проявляет гастропротекторные [5] свойства, лиственницы американской - мембранотропные свойства [4], и обладает иммуномодуляторной активностью [6]. Проведенные нами исследования показали, что арабиногалактан, выделенный из древесины лиственницы сибирской, стимулирует антиинфекционную резистентность организма за счет повышения функциональной активности клеток фагоцитарной системы в случае инфицирования *Yersinia pseudotuberculosis* H-716.

Он действует на все звенья фагоцитарного процесса, активируя хемотаксис, адгезию, поглотительную, бактерицидную способность перитонеальных макрофагов. В табл. 1 приведены показатели интенсивности образования (кислородный взрыв) в фагоцитирующих клетках метаболитов кислорода по числу формазанположительных клеток и цитохимическому показателю активности. Как видно, уже через 30 мин наблюдаются высокие показатели НСТ-теста, а через 2 часа они еще больше возрастают. Фагоцитарная активность после введения арабиногалактана повышается в 1.4 раза.

При подкожном введении белым мышам одновременно с живой чумной вакциной - *Yersinia pestis* EV - арабиногалактан стимулирует иммуногенез, способствует снижению в 4.8 раза иммунизирующей дозы вакцины и увеличению продолжительности жизни вакцинированных животных после заражения высоковирулентным штаммом *Yersinia pestis* 2638 (табл. 2).

Табл. 2. Протективное действие живой чумной вакцины (*Yersinia pestis* EV) при сочетанном введении с арабиногалактаном белым мышам.

Антиген	Доза антигена (м.к.)	Количество животных в опыте выжило		ЕД ₅₀ , м.к. ρ (по χ ²)
<i>Y. pestis</i> EV + арабиногалактан	10 ⁴	8	1	>0.2
	10 ⁵	7	1	>0.2
	10 ⁶	8	8	1.71·10 ⁵
	10 ⁷	6	6	<0.01
<i>Y. pestis</i> EV	10 ⁴	8	8	<0.01
	10 ⁵	7	1	>0.2
	10 ⁶	7	2	8.26·10 ⁵
	10 ⁷	6	2	>0.2
Интактные животные		6	5	<0.1
		10	0	-

макромолекулы арабиногалактана содержит две, а концевые звенья и звенья боковых цепей - три незамещенные гидроксильные группы, причем последние являются вицинальными. Все они потенциально способны участвовать в химических реакциях, в частности, в реакциях комплексообразования с ионами металлов.

Мы синтезировали медь-, никель-, кобальт-, железосодержащие производные арабиногалактана [8]. Их можно получить с высоким выходом (60-80%), причем при повышении температуры от 20 до 90° С и увеличении продолжительности реакции от 60 до 90 мин выход целевых продуктов повышается. Соотношение реагентов и изменение pH среды существенно влияют на содержание металла в комплексах. В зависимости от условий реакции и химического состава исходных реагентов в макромолекулу арабиногалактана удается ввести от 1 до 4% металла (табл. 3).

Свойства углеводов как лигандов, связывают с наличием диольных спиртовых групп, способных в области щелочного pH связывать металлы кислородными атомами гидроксигрупп с образованием прочных диолатных комплексов [9]. Можно предположить, что это свойство углеводов связано не с ионизацией гидроксигрупп, а со способностью их к диссоциации в присутствии ионов металла в интервале pH, соответствующем образованию комплексов с металлами, подобно тому, как это происходит в случае лигандов, содержащих пептидную или аминокислотную группу [10]. Способность арабиногалактана к комплексообразованию мы проследили исследуя реакцию его взаимодействия с солями меди.

Сопоставление равновесных концентраций свободных и связанных ионов меди в реакции с арабиногалактаном с использованием диализа, показало зависимость равновесия от pH среды. Уменьшение концентрации свободных ионов меди в

Табл. 1. Влияние арабиногалактана на фагоцитоз *Yersinia pseudotuberculosis* H-716, М±m, n=8.

Препарат	Цитохимический показатель активности, усл. ед.		Формазанположительный показатель, %	
	30 мин	2 часа	30 мин	2 часа
Арабиногалактан	81.3±4.5	118.0±0.2	76.0±2.9	91.0±0.0
Контроль	52.6±3.6	70.3±3.8	50.3±3.4	65.0±4.7

Выявленные иммуномодуляторные свойства расширяют спектр самостоятельного применения арабиногалактана и делают очень привлекательным использование его в качестве биологически активной матрицы-носителя лекарственных веществ, в частности ионов металлов. Это может открыть большие перспективы для создания транспортных форм биогенных металлов.

Макромолекула арабиногалактана лиственницы имеет галактановый кор, в котором звенья D-галактопиранозы связаны β-1,3-О-гликозидными связями. Боковые цепи, представленные β-D-галактопиранозой, α-L-арабинофуранозой, β-L-арабинопиранозой, присоединяются по 6 положению к галактозе основной цепи и соединены между собой связями 1,3 и 1,6 [7]. Каждое галактозное звено основной цепи

Табл. 3. Выход металлопроизводных арабиногалактана и содержание в них металлов.

Соль металла	Количество соли, ммоль	Выход, %	Содержание железа, %	Содержание металла, %
Ni (NO ₃) ₂	0.34	66.62	-	1.89
CoSO ₄	0.22	58.72	-	1.50
CuSO ₄	0.51	71.28	-	1.80
FeSO ₄	1.16	71.00	1.51	-
FeCl ₃ и Ni(NO ₃) ₂	0.51	69.00	2.83	1.04
FeCl ₃ и CoSO ₄	0.51	65.25	2.20	1.50
FeCl ₃ и ZnCl ₂	0.51	51.92	1.98	0.45
FeCl ₃ и CuSO ₄	0.51	80.97	2.83	1.18

растворе начиналось лишь при pH выше 4.8, с повышением pH она постепенно уменьшалась и при pH 6.5 ионы меди в растворе уже не регистрировались, что свидетельствовало об их полном связывании полимерной матрицей арабиногалактана при этом значении pH.

Динамику формирования комплексов проследили, используя метод электронной спектроскопии. На рис.1 представлены спектры поглощения водных растворов арабиногалактана и сульфата меди при разных значениях pH.

Спектральные изменения в растворах наблюдались начиная с pH > 4.8 и сопровождалось появлением максимумов поглощения в УФ λ 238 нм и видимой λ 700 нм областях спектра, интенсивность которых возрастала с увеличением pH до 9.1. Одновременно происходило уменьшение содержания свободных ионов меди в растворе; в растворах с максимальной оптической плотностью они уже отсутствовали. Появление максимумов поглощения и повышение интенсивности поглощения растворов за счет увеличения содержания связанных ионов меди является достоверным доказательством образования комплексного соединения при взаимодействии арабиногалактана с ионами меди.

Интересно, что при дальнейшем увеличении pH до 12.5 наблюдались изменения положения максимумов полос поглощения в УФ (250 нм) и видимой (625 нм) областях (рис. 1), которое, вероятно, связано с изменением лигандного окружения ионов меди. На основании сравнительного анализа ИК спектров арабиногалактана и его медьсодержащих комплексов (они идентичны в области 1600-1800 см⁻¹) однозначно можно утверждать, что формирование новых координационных узлов в области pH 9.1-12.5 не связано с окислением макромолекулы полисахарида и появлением карбоксильных групп, как это было выявлено в эксперименте комплексообразования декстрана с ионами меди [11]. Более вероятной причиной изменения спектрального поведения комплексов при высоких pH является изменение координационного числа меди и/или проявление межмолекулярного взаимодействия, что будет предметом наших дальнейших исследований.

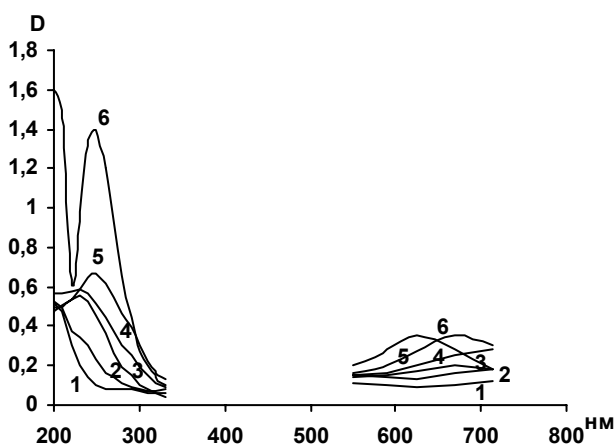
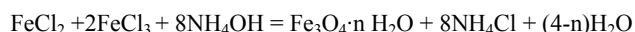


Рис. 1. Спектры поглощения водных растворов, содержащих Cu(II) (с = 4,68 · 10⁻³ моль/л) и арабиногалактан (1,62%) при различных pH: 4,8 (1, он совпадает со спектром водного раствора арабиногалактана); 6,5 (2); 7,0 (3); 9,1 (4); 10,8 (5); 12,5 (6).

зависимости от pH возможно образование различных комплексов.

Совсем по иному ведет себя арабиногалактан в реакциях с солями железа(II и III). В этом случае он подобно другим полисахаридам [12] проявляет свойства стабилизатора гидрофобных коллоидных систем, в частности оксидов железа.

Для получения железосодержащих производных была использована реакция взаимодействия солей железа с аммиаком в среде водного раствора арабиногалактана:



В зависимости от конкретных экспериментальных условий могли реализоваться различные варианты гидролитических превращений, одним из которых явилось формирование коллоидного раствора полиядерных форм гидратированного оксида железа общей формулы Fe₃O₄·nH₂O (коллоидные частицы) [13]. Арабиногалактан при этом, адсорбируясь на поверхности коллоидных частиц, препятствовал их агрегации.

Ферроарабиногалактаны [8], как и все металлопроизводные арабиногалактана, получают с высоким выходом 60-90%. В макромолекулу арабиногалактана удается ввести до 5% железа, причем содержание металла варьирует от 0.32 до 5.10% в зависимости от химического состава солей реакционной смеси и их соотношений (табл. 4).

Табл. 4. Содержание железа в ферроарабиногалактанах в зависимости от химического состава и количества вводимых в реакцию солей железа Fe(II) и Fe(III).

Количество солей железа, ммоль на 1 г арабиногалактана	FeCl ₂		FeCl ₃ +FeSO ₄		FeSO ₄	
	Fe, %	Выход, %	Fe, %	Выход, %	Fe, %	Выход, %
0.36	1.71	74	-	-	0	66
0.46	2.61	79	3.20	86	-	-
0.56	2.67	80	3.41	82	-	-
0.75	4.52	65	4.20	89	0.40	42
0.96	4.33	68	5.10	92	-	-
1.16	4.21	72	5.02	67	1.51	71
1.61	5.02	57	3.40	81	0.32	56
2.08	4.93	45	1.81	60	0.80	61

Продукт с максимальным содержанием железа и максимальным выходом был синтезирован при использовании смеси солей железа(II, III). Причем, с увеличением в реакционной среде количества солей железа в интервале значений 0.36-0.96 ммоль, в продуктах реакции наблюдалось возрастание содержания железа от 3.20 до 5.10%. Выходы продуктов реакции достигали 92%. Дальнейшее же увеличение количества вводимых в реакцию солей приводило к снижению до 60% как выхода продуктов реакции, так и содержания в них железа от 5.00 до 1.80%. Эстремальная зависимость содержания железа в макромолекуле ферроарабиногалактана от количества железа в реакционной среде (рис. 2) явно свидетельствовала о

существовании критической концентрации солей железа(II, III), и как следствие, критической концентрации гидратированного оксида железа, за пределами которой происходило нарушение стабильности коллоидных частиц продукта. В случае же реакции арабиногалактана с $FeCl_3$, в этом интервале концентраций подобной зависимости не наблюдается.

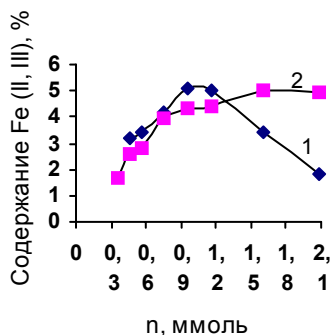


Рис. 2. Влияние изменения количества солей железа в реакционной смеси на содержание железа в ферроарабиногалактанах: 1 – продукт взаимодействия арабиногалактана и смеси $FeCl_3$ и $FeSO_4$; 2 – продукт взаимодействия арабиногалактана и $FeCl_3$.

(табл. 5). Так ферроарабиногалактан (3.5% железа), имеет состав близкий к составу магнетита. Содержание $\gamma-Fe_2O_3$ в его структуре не превышает 20-30%. Ферроарабиногалактан (5.1% железа), по составу приближается к маггемиту, доля $\gamma-Fe_2O_3$ составляет не менее 80%.

Основываясь на полученных результатах рентгенографического исследования, мы можем допустить, что подобно декстранферритам [14] синтезированные нами ферроарабиногалактаны, представляет собой микросфероиды, которые имеют ядра, состоящее либо из оксидов железа с кристаллической структурой магнетита/магемита, либо из аморфных ферригидритов, покрытых слоем молекул арабиногалактана.

Совершенно очевидно, что в этом случае мы имеем дело с ультрадисперсными полимерными частицами гидратированного оксида железа, которые в силу своей размерности должны обладать высокой поверхностной энергией. Закономерное стремление системы к самопроизвольному уменьшению свободной энергии может сопровождаться адсорбцией на поверхности молекул или атомов из дисперсионной среды. То есть вполне возможно, что взаимодействие между арабиногалактаном и наночастицами гидратированного оксида железа происходит вследствие активных свойств поверхности последних и приводит к образованию коллоидной системы.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что химические свойства арабиногалактана в реакциях с солями металлов многогранны: арабиногалактан, с одной стороны, способен участвовать в процессах комплексообразования, проявляя свойства лиганда, с другой стороны, может выполнять функции стабилизатора коллоидных систем.

Исследование физико-химических характеристик ферроарабиногалактанов показало, что образующиеся коллоидные системы агрегативно устойчивы. Они разрушались только в условиях кислой среды (0.01M HCl). Железо из препаратов переходило в раствор с различной скоростью (3-12% в час) в зависимости от состава препарата. Наиболее устойчивым к разрушению оказался ферроарабиногалактан, содержащий 3.5% железа, полученный с участием смеси солей железа Fe(III) и Fe(II): его разрушение происходило в течение 48 часов. Следовательно, именно этот препарат сможет обеспечить наиболее пролонгированное выделение железа в клетке. Этот ферроарабиногалактан (феррогал), условия получения которого были стандартизированы, имел средневесовую молекулярную массу немного меньше, чем у исходного арабиногалактана (14 кД), она варьировала в интервале 9-10 кД. Данные ИК-спектроскопии свидетельствовали об отсутствии структурных превращений в макромолекуле самого арабиногалактана: спектры арабиногалактана и феррогала оказались идентичными. То есть можно было предполагать, что химическое воздействие в результате реакции не привело к глубокому химическому изменению макромолекулы арабиногалактана, а следовательно, и к изменению его биологической активности. В связи с этим, феррогал был исследован в качестве противоанемического препарата и исследована его иммуномодуляторная способность.

Выполненный эксперимент наглядно свидетельствовал о том, что химический состав солей, взятых в реакцию, а точнее степень окисления железа, вероятно, через структуры образующихся оксидов и, возможно, размер частиц, влияет на количественный состав продуктов реакции. Действительно рентгенодифракционным методом было доказано, что ферроарабиногалактаны имеют аморфно-кристаллическую структуру. Кристаллическая часть представлена микросфероидами оксидов железа, которые имеют различный размер и различно сформированы. Формирование их зависит от условий реакции, прежде всего от химического состава реакционной смеси. Если в синтезе участвуют соли Fe(III), то получаются диамагнитные образцы ферроарабиногалактанов, в которых железо связано в виде ферригидрита ($\delta-FeO(OH)$ и $\gamma-FeO(OH)$). Если же в реакцию вводится смесь солей Fe(III) и Fe(II), то получаются ферромагнитные образцы, ЭПР-спектр которых, представляют собой два интенсивных синглета с параметрами: $g_1 = 2.034$, $\Delta H = 450$ э и $g_2 = 1.97$, $\Delta H = 130$ э.

Металлическая ячейка ферроарабиногалактанов формируется в виде шпинели, но с различным соотношением оксидов Fe(III) и Fe(II): железо входит в препараты в виде аналога минералов ряда магнетит – маггемит. Эти выводы следует из значений параметров элементарных ячеек препаратов

Табл. 5. Рентгенографические данные ферроарабиногалактанов.

Показатели	Ферроарабиногалактаны			Магнетит Fe_3O_4	Маггемит $\gamma-Fe_2O_3$
	Fe(III)+Fe(II)	Fe(III)+Fe(II)	Fe(III)		
Содержание железа, %	3.53	5.01	4.50		
α - параметр ячейки, А	8.390	8.360	-	8.396	8.350
L - размер частиц, А	160-170	250	10		
Доля $\gamma-Fe_2O_3$, %	20	80			

Табл. 6. Содержание гемоглобина и эритроцитов в крови животных с железодефицитной анемией.

	Гемоглобин, г/л		
	Контроль	Опытная группа	Группа сравнения
Исходное значение	145.17±4.31		
Пик анемии, 8 недель	95.75±6.67 p<0.001		
Лечение 1 месяц	99.02±4.22 p ₁ <0.001	123.06±3.96 p ₂ <0.01 p ₃ <0.01	131.41±4.84 p ₃ <0.02 p ₆ <0.001
Лечение 2 месяца	91.60±8.73 p ₄ <0.01	147.37±5.56 p ₇ <0.01	135.60 ± 3.20 p ₈ <0.01
	Эритроциты 10 ¹² г/л		
Исходное значение	4.03±0.25		
Пик анемии 8 недель	3.84±0.11 p<0.02		
Лечение 1 месяц	3.37±0.18 p ₁ < 0.001	4.04±0.16 p ₅ < 0.5	3.85±0.01
Лечение 2 месяца	3.67±0.04 p ₄ < 0.2	4.25±0.29 p ₇ < 0.2	3.83±0.23

Железодефицитная анемия является одним из самых распространенных заболеваний системы крови. Существующие низкомолекулярные лекарственные формы железосодержащих препаратов, применяемые при лечении данной патологии, не всегда оказывают необходимый терапевтический эффект и отличаются невысокой усвояемостью. В связи с этим поиск новых средств, обладающих улучшенными свойствами, для лечения этой нозологической формы до сих пор является актуальным.

В работе использовали дисфераловую модель железо-дефицитной анемии. Как показали исследования, парен-теральное введение феррогала животным (белым крысам) приводит к нормализации количественных и качественных показателей системы эритро-цитов и восполнению депо железа в организме. При этом происходит более качественное восстановление структуры органов депо и более быстрое восстановление уровня гемоглобина по сравнению, например, с импортным препаратом феррум Лек (табл. 6).

Мы предполагаем, что это возможно за счет того, что наряду с традиционным механизмом действия феррогала возможен второй путь, обусловленный сродством арабиногалактановой матрицы феррогала к асиалогликопротеиновым рецепторам (мембранотропными свойствами) гепатоцитов, макрофагов, ретикулоцитов, что позволяет данному терапевтическому средству внедрять железо в эти клетки путем рецепторно обусловленного эндоцитоза. То есть, комбинирование железа с арабиногалактом, который обладает сродством к асиалопротеиновым рецепторам печени и селезенки, позволяет обеспечить рецепторно-опосредованный эндоцитоз ионов железа в клетки органов депо. Важно подчеркнуть, что при использовании феррогала происходит более рациональная доставка железа в органы – депо и не наблюдается его перераспределения в пользу РЭС.

Феррогал сохранил не только мембранотропную активность арабиногалактана, но и его иммуномодуляторные свойства. При исследовании влияния на клеточные факторы иммунитета установлено, что феррогал активирует хемотаксические и адгезивные свойства перитонеальных макрофагов морской свинки при фагоцитозе *Y. pestis* EV, активирует поглотительную способность фагоцитов, повышает степень завершенности фагоцитоза, активность НАДФ-Н-оксидазы и супероксиддисмутазы, индуцирует синтез окиси азота. По иммуномодулирующему воздействию феррогал в отдельных случаях превосходил арабиногалактан.

При введении белым мышам одновременно с живой чумной вакциной феррогал повышает в 4.5 раза протективные свойства вакцинного препарата. В опытах с использованием морских свинок установлено, что уровень специфических антител в сыворотке крови животных, которым клетки вакцинного штамма *Y. pestis* EV вводили совместно с феррогалом, в 1.5-2.0 раза выше, чем после вакцинации только живой чумной вакциной, причем антитела в первом случае появлялись в более ранние сроки, чем во втором. Увеличение индекса иммуногенности (отношения титров антител в опыте к титру антител в контроле) происходило с 3 по 7 сут после вакцинации морских свинок (рис. 3).

Таким образом, исследования показали, что заложенная нами в этой работе идеология: создание препаратов, обладающих свойством привитой группы и сохраняющих свойства арабиногалактана в настоящее время реализована. Биологически активная матрица арабиногалактана позволяет и позволит в перспективе получать широкую серию отечественных препаратов нового поколения, обладающих мембранотропными свойствами и пролонгированным действием, биологическая активность некоторых из них уже сегодня является предметом исследования ряда медицинских учреждений.

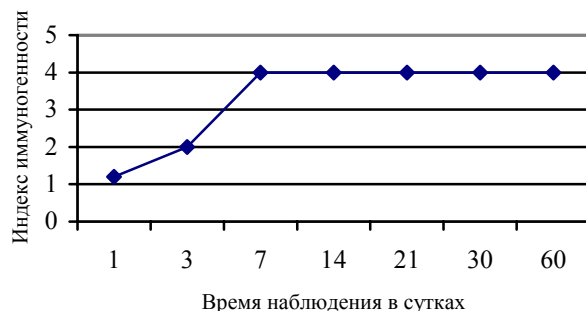


Рис. 3. Индекс иммуногенности *Yersinia pestis* EV при сочетанном применении с феррогалом.

Литература

- [1] Платэ Н.А., Васильев А.Е. *Хим.- фарм. журн.* **1980.** №7. 16-27.
- [2] Грищенко Л.А., Александрова Г.П., Медведева С.А. Междисциплинарные исследования в Байкальском регионе. *Иркутск: Издательство Института географии СО РАН.* **2001.** 11-12.
- [3] Дудкин М.С., Громов В.С., Ведерников Н.А. Гемиселлюлозы. *Рига: Зинатне.* **1991.** 488.
- [4] L. Josephson, E.V. Groman, C. Jung, J.M. Lewis. *US Patent* 5. 336. 506.
- [5] Колхир В.К., Тюкавкина Н.А., Багинская А.И., Минеева М.Ф., Руленко И.А., Стрелкова Л.Б., Лескова Т.Е., Колесник Ю.А., Фатеева Т.Н. Тез. Докл. 3-го Российского национ. конгресса "Человек и лекарство". М. **1996.** 27.
- [6] Оводов Ю.С. *Биоорганическая химия.* **1998.** Т.42. №7. 483-501.
- [7] Антонова Г.Ф., Усов А.И. *Биоорганическая химия.* **1984.** Т.10. №12. 1664-1669.
- [8] Александрова Г.П., Медведева С.А., Грищенко Л.А. *VIII Межд. Конф. «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах».* Иваново. **2001.** 129.
- [9] Алексеев Ю.Е., Гарновский А.Д., Жданов Ю.А. *Успехи химии.* **1988.** Т.67. №8. 723-744.
- [10] Бек М., Надьпал И. Исследование комплексообразования новейшими методами. М.: *Мир.* **1989.** 350.
- [11] Толмачев В.Н., Луговая З.А. *Высокомолекулярные соединения.* **1976.** Т.18. №7. 548-549.
- [12] Хромов И.С., Леонов С.В. *Биотехнология.* **1989.** Т.5. Вып.5. 645-646.
- [13] Помогайло А.Д. Макромолекулярные металлохелаты. М.: *Химия.* **1991.** 303.
- [14] Брусенцов Н.А. *Хим.- фарм. журн.* **1996.** Т.30. Вып.9. 3-11.

Рекламная информация по материалам статьи

АРАБИНОГАЛАКТАН

Приоритетность

Арабиногалактан - природный полисахарид, содержится в древесине лиственницы сибирской в количестве 10-15 %. Разработана оригинальная технология его выделения и очистки, в том числе и для медицинских целей. Арабиногалактан обладает расширенным спектром фармакологического действия: проявляет иммуномодуляторные, мембранотропные, гастропротекторные свойства.

Завершенность

Патентная документация находится на стадии оформления.

Имеется технологическая документация: разработаны лабораторный технологический регламент получения и очистки арабиногалактана, содержащий ноу-хау, и технические условия на продукт «Арабиногалактан».

Способ выделения апробирован и организовано получение опытных партий в ИрИХ СО РАН и ООО "ФЛАВИР".

Для уточнения некоторых параметров процесса выделения и очистки необходима доработка технологии на пилотных установках. Для этого необходима финансовая поддержка со стороны заинтересованных организаций.

Возможное применение

Арабиногалактан разрешен к применению Всемирной организацией здравоохранения. Острая и хроническая токсичность отсутствует. Обладает хорошими клеящими свойствами. Может быть успешно использован в качестве технического продукта и сырья для пищевой и медицинской промышленности:

- в пищевой промышленности как загуститель и наполнитель продуктов с пониженной калорийностью;
- в фармацевтической промышленности в качестве связующего средства при таблетировании лекарственных препаратов;
- для проклейки и формования экологически безопасных видов бумаги и картона.

Перспективность

Арабиногалактан может быть:

- заменителем крахмала в пищевой и фармацевтической промышленности;
- полимерной основой для получения металлосодержащих препаратов пролонгированного действия для коррекции металлодефицитных состояний (анемий различной этиологии) и матрицей для прививки других лекарственных средств;
- может быть рекомендован для лечения различных видов иммунодефицитов, в частности, для коррекции дефектов фагоцитарной системы организма при псевдотуберкулезной инфекции.

Для внедрения перспективных разработок использования арабиногалактана необходимо финансирование заинтересованных организаций.

Оценка конкурентоспособности

Высокое содержание в исходном непищевом сырье - древесине лиственницы, сырьевая база которой не ограничена.

Получается по простой и экологически чистой технологии; для выделения и очистки используются доступные и дешевые реагенты.

Технология выделения арабиногалактана из древесины лиственницы в 2-3 раза будет дешевле, по сравнению со стоимостью получения крахмала из пищевого сырья.

Условия передачи разработки

По согласованию с заказчиком.