

25. *Tabakoff B., Noble E. P., Warren K. R.* Alcohol, nutrition and the brain // *Nutrition and the brain*.— New York: Rawen press, 1979.— Vol. 4.— P. 159—213.
26. *Tarter R. E., Edwards K. L.* Multifactorial etiology of neuropsychological impairment in alcoholics // *Alcohol. clin. exp. res.*— 1986.— 10, N 2.— P. 128—135.
27. *Rogozia R., Florea-Ciocioiu V.* Orienting reaction in chronic alcoholics // *Rev. Roum. med.*— *Neurol. psychiat.*— 1988.— 25, N 2.— P. 91—109.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Материал поступил в редакцию 20.06.88

УДК 615.796.3:616.155.194—085.796.3

С. В. Ивасивка, М. В. Гавдяк, М. Н. Ковбаснюк, М. С. Яременко

Состав и антианемическая эффективность железосодержащих вод сходницкого месторождения

Поселок Сходница, расположенный во Львовской области, известен наличием источников минеральных вод типа нафтуса [8] вследствие чего ему присвоен статус всесоюзного курорта. Однако на территории сходницкого месторождения имеются также источники железосодержащих вод, которые могут представлять самостоятельный интерес для бальнеотерапии железодефицитных состояний различной этиологии.

Известно, что для лечения железодефицитных анемий применяют препараты закисного и окисного железа в виде солей неорганических и органических кислот, комплексов с декстраном и различными другими моnofункциональными или хелатирующими лигандами [10, 13]. Однако усвояемость железа из отдельных его препаратов различна. Из неорганических солей, например, всасывается менее 5 % введенного железа, а при использовании комплексов железа с аскорбиновой, янтарной кислотами и серосодержащими аминокислотами можно добиться значительного увеличения его усвояемости [7, 16, 17]. Кроме того имеются данные об усилении всасывания железа из пищеварительного тракта и стимуляции использования его для синтеза гемоглобина препаратами меди и марганца [2, 6, 15]. Таким образом, форма нахождения железа в минеральных водах и одновременное наличие в них указанных микроэлементов могут значительно отражаться на его биологической доступности.

Цель настоящего исследования — изучение химического состава вод железосодержащих источников и их терапевтической ценности при экспериментальной анемии у крыс.

Методика

Химическое исследование вод проводили по общепринятым методикам [3, 4]. Для определения молекулярной массы органических веществ, растворенных в воде, применяли гель-проникающую хроматографию [5].

Постгеморрагическую анемию моделировали на крысах линии Вистар массой 220 г отбором крови пастеровской пипеткой из ретроорбитального венозного сплетения в количестве 2,5 % массы тела под нембуталовым наркозом. Объем циркулирующей крови восполняли внутривенным вливанием соответствующего количества 0,9 %-ного раствора хлористого натрия. Терапевтические эксперименты начинали на следующие сутки после кровопускания. Подопытным животным вводили минеральные воды источников № 13 и № 15, которые отличались между собой содержанием свободного и комплексного железа, а контрольным — модельный раствор FeSO_4 с таким же количеством железа, что и в воде источника № 15. Растворы (1,5 % массы тела) вводили животным через зонд в желудок ежедневно в течение недели.

Перед началом эксперимента, после кровопускания, а также по окончании курса введений тест-растворов определяли содержание гемоглобина, эритроцитов, их осмотическую резистентность, цветной показатель и концентрацию железа в сыворотке крови. Все цифровые данные подвергали статистической обработке.

Результаты и их обсуждение

Состав железосодержащих вод. Результаты химического анализа вод отдельных источников представлены в табл. 1. Показано, что эти воды слабоминерализованные (0,31—0,42 г/л), гидрокарбонатносульфатные кальциевые или натриевые и содержат от 29,0 до 61,0 мг/л железа, 7,9—11,5 мг/л органического углерода или, как принято в бальнеологии, 15,8—23,0 мг/л органических веществ, среди которых идентифицированы, в частности, жирные кислоты (0,04—0,09 ммоль/л). Кроме того в железосодержащих водах обнаружены органические фосфор и азот, часть которого является аминным. Газовый состав характеризуется наличием небольших количеств сероводорода (0,136—0,295 мг/л) и свободного углекислого газа (до 100 мг/л), при этом совсем не обнаруживается кислород. В заметных количествах в железосодержащих водах находится марганец (2,3—3,12 мг/л) и двуокись кремния (27,1—39,0 мг/л).

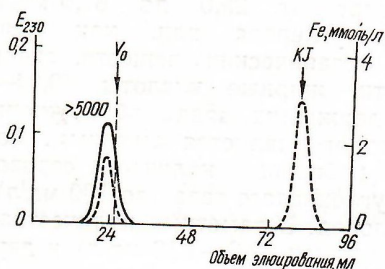
Таблица 1. Характеристика железосодержащих вод разных источников сходницкого месторождения

Показатель	Источник			
	№ 4-а	№ 13	№ 15	№ 20
Минерализация, %	0,425	0,307	0,363	0,388
Минеральный состав:				
Na ⁺ и K ⁺ , г/л	0,019	0,028	0,039	0,008
Ca ²⁺ , г/л	0,072	0,038	0,022	0,070
Mg ²⁺ , г/л	0,014	0,012	0,090	0,016
Cl ⁻ , г/л	0,010	0,010	0,014	0,010
HCO ₃ ⁻ , г/л	0,250	0,158	0,170	0,213
SO ₄ ²⁻ , г/л	0,060	0,061	0,020	0,071
Fe ²⁺ , г/л	0,016	0,019	0,023	0,020
Fe _{общ} , г/л	0,029	0,030	0,061	0,032
Fe высокомолекулярных металло-органических комплексов (массовая доля), %	44,8	36,6	62,3	37,5
Mn ²⁺ , мг/л	2,30	2,42	3,12	2,80
Cu ²⁺ , мг/л	0,010	0,013	0,024	0,0
SiO ₂ , мг/л	27,1	31,5	39,0	32,9
H ₂ S, мг/л	0,136	0,204	0,295	0,188
CO ₂ , мг/л	83,6	84,1	92,4	83,6
O ₂ , мг/л	0,0	0,0	0,0	0,0
C _{орг.} , мг/л	7,9	8,3	11,5	10,0
N _{орг.} , мг/л	0,15	0,20	0,31	0,25
P _{орг.} , мкг/л	78,3	80,4	115,6	81,0
N _{аминный} , мкг/л	3,2	3,8	4,5	3,9
Жирные кислоты, ммоль/л	0,04	0,04	0,09	0,05

С помощью метода гель-проникающей хроматографии на сефадексе G-25 показано, что органические вещества минеральных вод имеют молекулярную массу выше пределов эксклюзии данного сефадекса, т. е. превышающую 5000. В составе этой фракции определяется также часть железа, связанного в комплексы, в то время как свободное железо выходит из колонки значительно позднее вместе с KJ (рисунок). Наличие в водах комплексов железа с органическими веществами выявлено и другим способом. Как известно, для экстракции органических веществ из вод чаще всего используют гексан и хлороформ, которые извлекают наиболее разнообразный спектр соединений [3, 4].

В хлороформных и гексановых экстрактах железосодержащих вод с помощью метода ИК-спектроскопии были идентифицированы длинноцепочечные органические соединения, содержащие комплексообразующие карбоксильные и аминные группы. В тех же экстрактах определялось все связанное железо. Количество железа в виде комплекса с органическим веществом в водах различных источников колеблется от 36,6 до 62,3 %, что может существенным образом влиять на резорбцию металла из пищеварительного тракта.

Таким образом, воды источников №№ 4-а, 13, 15 и 20 — слабо-минерализованные, гидрокарбонатные, содержат растворенные органические вещества, формируются в восстановительной геохимической обстановке, в связи с чем их считают водами типа нафтуса. В то же время



Гель-хроматограмма железосодержащей воды источника № 13 (сефадекс G-25, колонка высотой 50 см, диаметром 1,0 см, внешний объем 28 мл). Сплошная линия — органические вещества, пунктирная — железо.

наличие в них железа позволяет классифицировать эти воды как железосодержащие (источники №№ 4-а, 13 и 20) и крепкие железосодержащие (источник № 15) с повышенной концентрацией марганца [1].

Постгеморрагическая анемия. Вследствие кровопускания (2,5 %) у крыс формируется выраженная постгеморрагическая анемия, сопровождающаяся также значительным снижением концентрации сывороточного железа и осмотической резистентности эритроцитов. Наиболее низкие значения показателей красной крови наблюдались в течение первой недели после кровопотери, а затем, под влиянием полноценного рациона, к 20-м суткам большинство из них нормализовалось и только концентрация сывороточного железа не достигла исходной (табл. 2). Последнее, вероятно, можно объяснить тем, что всосавшееся железо при анемии используется в первую очередь для синтеза гемоглобина и лишь в последующем депонируется для восполнения явного и скрытого железодефицита.

На основании полученных результатов сравнительную оценку антианемической активности железосодержащих минеральных вод источников № 13 и № 15, а также эквивалентного последнему по содержанию железа модельного раствора FeSO_4 проводили в течение первой недели после кровопускания. Ежедневное интрагастральное введение тест-растворов (1,5 % массы тела) значительно стимулировало кроветворение (табл. 3). Достоверно увеличилось, например, содержание гемоглобина и железа сыворотки крови животных всех подопытных групп, однако, прирост гемоглобина под влиянием сернокислой соли двухвалентного железа составил лишь $1,5 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{сут}^{-1}$, в то время как применение минеральных вод обеспечило ускорение синтеза гемоглобина на $2,45\text{—}2,6 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{сут}^{-1}$. Существует понятие коэффициента усвоения препаратов железа для образования гемоглобина [15]. Это массовая доля (%) железа в введенной дозе препарата, включенная в состав гемоглобина. Если допустить, что различия содержания гемоглобина у животных контрольной и подопытных групп, при всех прочих равных условиях, обусловлены потреблением исследуемых растворов, то в результате несложных расчетов, учитывая, что 1 г гемоглобина содержит 3,3 мг железа, получили значения коэффициента усвоения для раствора FeSO_4 — 28,8 %, а для минеральных вод — 45—48,9 %.

Следует отметить, что число эритроцитов при анемии обычно восстанавливается медленнее, чем содержание гемоглобина, в связи с чем при терапии удовлетворительным считается увеличение их числа на

Т а б л и ц а 2. Влияние кровопотери (2,5 % массы тела) на показатели периферической крови у крыс ($M \pm m$)

Показатель	Исходное значение	После кровопускания			
		3-и сутки	8-е сутки	14-е сутки	20-е сутки
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	$7,34 \pm 0,19$ (11)	$6,18 \pm 0,21$ (7) ^б	$5,88 \pm 0,48$ (5) ^а	$7,83 \pm 0,23$ (9)	$7,29 \pm 0,12$ (5)
Гемоглобин, г/л	$155,0 \pm 4,6$ (12)	$113,4 \pm 3,7$ (7) ^а	$128,0 \pm 7,8$ (5) ^б	$142,0 \pm 3,0$ (9) ^б	$160,4 \pm 3,6$ (5)
Цветной показатель	0,63	0,55	0,65	0,54	0,66
Железо сыворотки, мкмоль/л	$40,22 \pm 2,4$ (23)	$23,84 \pm 3,05$ (5) ^а	$16,86 \pm 0,85$ (8) ^а	$31,2 \pm 1,7$ (7) ^б	$28,32 \pm 1,0$ (5) ^а
Хлористый натрий, %	$0,48 \pm 0,01$ (5)	$0,51 \pm 0,009$ (5)	$0,52 \pm 0,01$ (5) ^а	$0,52 \pm 0,01$ (7) ^а	$0,50 \pm 0,008$ (5)
начало гемолиза	$0,36 \pm 0,01$ (5)	$0,40 \pm 0,007$ (5) ^б	$0,42 \pm 0,01$ (5) ^б	$0,38 \pm 0,01$ (7)	$0,39 \pm 0,01$ (5)
полный гемолиз					

Примечание. Здесь и в табл. 3 в скобках — число опытов; а, б, в — достоверность (P) 0,05; 0,01 и 0,001 соответственно.

Т а б л и ц а 3. Влияние недельного курса введений модельного раствора $FeSO_4$ (1,5 % массы тела) и минеральной воды источников № 13 и № 15 на показатели периферической крови у крыс с постгеморрагической анемией ($M \pm m$)

Показатель	Исходное значение	После кровопотери на 8-е сутки (контроль)	После введения	
			раствора $FeSO_4$	воды источника № 15
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	$7,49 \pm 0,36$ (6)	$5,54 \pm 0,27$ (7) ^а	$6,51 \pm 0,07$ (7) ^а	$7,11 \pm 0,26$ (8)
Гемоглобин, г/л	$143,0 \pm 0,4$ (6)	$124,0 \pm 3,3$ (8) ^а	$135,0 \pm 2,9$ (8) ^а	$141,2 \pm 4,2$ (5)
Цветной показатель	0,57	0,67	0,62	0,59
Железо сыворотки, мкмоль/л	$40,01 \pm 1,49$ (13)	$18,64 \pm 0,9$ (17) ^а	$32,66 \pm 3,7$ (8)	$37,99 \pm 1,69$ (10)
Хлористый натрий, %	$0,48 \pm 0,01$ (6)	$0,53 \pm 0,02$ (12) ^а	$0,55 \pm 0,03$ (5) ^а	$0,50 \pm 0,01$ (5)
начало гемолиза	$0,36 \pm 0,0009$ (6)	$0,39 \pm 0,01$ (12) ^б	$0,38 \pm 0,01$ (5)	$0,37 \pm 0,007$ (6)
полный гемолиз				

250 тыс. в неделю [15]. У животных, получавших раствор FeSO_4 и воду источника № 13, содержание эритроцитов в течение недели, хотя и не восстановилось до исходного, но увеличилось, по сравнению с контролем, примерно на 1 млн. Кроме того обращает на себя внимание пониженная осмотическая резистентность эритроцитов при использовании FeSO_4 , свидетельствующая о неполноценности части циркулирующих клеток [9].

Суточный рацион человека в среднем содержит примерно 15 мг железа, из которых всасывается лишь около 1 мг [12]. Обычно этого достаточно, чтобы компенсировать небольшие физиологические потери с желчью и отторгающимся эпителием кишечника. При железодефиците всасывание его значительно возрастает [15], и в этом случае, по-видимому, исследуемые минеральные воды в суточном объеме 750—1000 мл (30—60 мг железа) вполне перекроют потребность. Учитывая результаты проведенных экспериментов, а также то, что железо в кишечнике легче захватывается в хелатной форме и переносится в организме от одного органического лиганда к другому, почти не проходя через состояние свободного иона [12, 16], следует предположить, что усвояемость природных комплексных соединений железа минеральных вод значительно выше, чем его неорганических препаратов.

Кроме того необходимо отметить, что вода источника № 13, содержащая в 2 раза меньше свободного и комплексного железа, обладает, тем не менее, такой же высокой антианемической активностью, как и вода источника № 15. Следовательно, в составе ее общего железа (30 мг/л) уже имеется достаточное количество биологически доступных форм для восполнения выраженного экспериментального железодефицита, и удвоение их содержания в воде источника № 15 не сопровождается соответствующим повышением антианемической активности. Это свидетельствует о том, что содержание железа в минеральных водах на уровне 30 мг/л достаточно для насыщения системы его эпителиального транспорта в условиях железодефицита.

Известно, что марганец и кремний, содержащиеся в значительных количествах в сходнических железосодержащих водах, являются биологически важными элементами и входят в состав многочисленных ферментов и мукополисахаридов [11, 12, 14]. Но более важным в плане обсуждаемой работы является то, что марганец принимает непосредственное участие в регуляции кроветворения [2, 14, 15], а производные кремния увеличивают продукцию эритропоэтического фактора макрофагами печени, селезенки, костного мозга и периферической крови [18].

Таким образом, приведенные результаты еще раз подтверждают терапевтическую неравноценность разных лекарственных форм препаратов железа и сравнительно высокую биологическую доступность природных комплексных его соединений в минеральных водах, чему, несомненно, способствует также наличие в водах меди, кремния и, особенно, марганца.

Выводы

1. Слабоминерализованные железосодержащие (источники №№ 4-а, 13, 20) и крепкие железосодержащие (источник № 15) воды сходнического месторождения, имеющие в своем составе органические вещества, отличаются наличием в них высокомолекулярных железоорганических комплексов.

2. Природные комплексные соединения железа минеральных вод характеризуются большей биологической доступностью, чем его неорганическая соль, вследствие чего обладают более выраженным терапевтическим действием при постгеморрагической анемии.