

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ОБОСНОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИУРОНАТОВ БИОГЕННЫХ МЕТАЛЛОВ В КАЧЕСТВЕ КАТИОНООБМЕННЫХ СМОЛ

Н.Ш. Кайшева, А.Ш. Кайшеев*

Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

РЕЗЮМЕ. Изучены константы обмена полиуронатов (пектинатов, альгинатов, полигулурунатов, полиманнуронатов) Na, K, Mg, Ca на ионы других металлов, как биогенных (Mg^{2+} , Ca^{2+}), так и токсичных (Sr^{2+} , Ba^{2+} , Pb^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+}). Эффективность обмена ионов металлов в пектинатах обусловлена радиусом связываемых ионов металлов и наличием в пектинах деацетилированных гидроксильных групп. К наибольшему по радиусу иону Ba^{2+} (0,135 нм) высоко селективны пектинаты K и Na, в отличие от пектинатов Ca и Mg. Такая же ситуация наблюдается и по отношению к иону Sr^{2+} . К иону Pb^{2+} высоко селективны практически все пектинаты: K, Na, Mg. К иону Cd^{2+} высокую селективность проявляет пектинат Na, к иону Co^{2+} (II) – пектинат K, к иону Cu^{2+} – пектинаты K и Ca. С точки зрения связывания биогенного металла Mg^{2+} безопасным является пектинат Na, в отличие от пектината K. По отношению к другому биогенному металлу Ca^{2+} безопасны пектинаты Mg и Na, в отличие от пектината K.

В сравнении с пектинатами, альгинаты проявляют меньшую селективность к иону Ba^{2+} ; к иону Sr^{2+} ; к иону Pb^{2+} ; к иону Cd^{2+} ; к иону Cu^{2+} ; к иону Co^{2+} . Однако, в отличие от пектинатов, альгинаты менее опасны по отношению к ионам биогенных металлов: Ca^{2+} , Mg^{2+} .

Структурные блоки альгинатов в разной мере проявляют селективность к ионам металлов. Полигулурунаты более селективны, чем полиманнуронаты, к ионам Ba^{2+} , Sr^{2+} , Cu^{2+} . Эта закономерность не отмечена по отношению к иону Co^{2+} . Селективность полигулурунатов к ионам Sr^{2+} превосходит таковую и для пектинатов, и для альгинатов, по отношению к другим ионам сопоставима или ниже в сравнении с альгинатами. Однако, в отличие от всех изученных полиуронатов, полигулурунаты наиболее селективны к иону Ca^{2+} .

Полученные результаты являются обоснованием дифференцированного выбора полиуронатов как лекарственных средств, способствующих связыванию токсичных металлов, не нарушая баланса жизненно важных минеральных элементов в биологических тканях и жидкостях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полиуронаты, пектинаты, альгинаты, полигулурунаты, полиманнуронаты, биогенные металлы, токсичные металлы, константы обмена.

ВВЕДЕНИЕ

В отличие от типичных комплексонов, образующих координационные соединения с ионами металлов, природные полиуронины (пектины, альгинаты) имеют ряд особенностей (Ажгихин и др., 1988; Усов, 1992; Усов, 1998; Алексеев и др., 1998):

наличие в молекулах полиуронидов больше координирующих групп (карбоксильные, гидроксильные группы, гликозидная связь, кислородный атом пиранозного цикла), чем требуется для связывания катионов металлов;

наличие большого числа одноименно заряженных групп в молекулах полиуронидов может затруднять подход ионов металлов к потенциальному донору электронных пар;

состояние цепи полиуронидов в виде хао-

тического клубочка или трехмерной сетки, а также наличие у пектина боковых цепей и ацетилированных гидроксильных групп, которое способствует искажению геометрии координации металла в комплексе и вызывает стерические затруднения его координации;

способность любой группы быть донором электронной пары по отношению к иону металла, которая может вести себя так же и по отношению к протону, что обуславливает конкуренцию между ионами металлов и протонами;

способность полиуронидов к образованию комплексов с ионами металлов (продукты взаимодействия носят название полиуронатов металлов), как при кристаллизации, так и в растворах.

Следствием перечисленных структурных особенностей является относительно низкая кон-

* Адрес для переписки:

Кайшева Нелли Шаликовна
E-mail: caisheva2010@yandex.ru

станта устойчивости ($\lg\beta$ 1,2–6,6) полиуронатов металлов (Кайшева, Кайшев, 2016). Величина $\lg\beta$ полиуронатов металлов ниже не только по сравнению с обычными комплексами тех же металлов с этилендиаминтетраацетатом ($\lg\beta$ 2,3–11,5), салициловой кислотой ($\lg\beta$ 6,7–12,0) и другими лигандами (Лурье, 1989), но и с биологическими комплексами тех же металлов с аминокислотами, нуклеотидами, ферментами ($\lg\beta$ 4,0–16,0) (Досон и др., 1991). Примечательно, что независимо от лигандов величина $\lg\beta$ комплексов с биогенными металлами на 4–10 порядков ниже, чем с токсичными металлами (Лурье, 1989; Досон и др., 1991; Кайшева, Кайшев, 2016). Учитывая это обстоятельство, допустим, что относительно неустойчивые полиуронаты биогенных металлов (например, Na, K, Mg, Ca) могли бы служить ионообменниками с высокополимерным анионом (катионитами), которые, легко высвобождая катионы биогенных металлов, образовывали бы более прочные связи с ионами токсичных металлов. Подобное предположение требует экспериментального подтверждения. Отметим, что характеристикой ионообменных реакций служат коэффициенты селективности (обмена), означающие преимущественное связывание катионов одного металла по сравнению с другим (Kohn, 1982).

Цель работы – определение констант обмена ионов биогенных металлов (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) в полиуронатах на ионы токсичных металлов (Sr^{2+} , Ba^{2+} , Pb^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+}).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

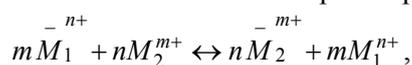
Объектами изучения служили полиуронаты (пектинаты, альгинаты, полигулулонаты, полиманнуронаты) металлов – продукты взаимодействия ацетатов s-металлов (Na, K, Mg, Ca) с полиуронидами (свекловичным пектином, альгиновой, полигулуруновой, полиманнуруновой кислотами). По степени чистоты ацетаты Na, K, Mg, Ca соответствовали квалификации «чистые для анализа». Использованный свекловичный пектин (средняя молярная масса – 3200 г/моль, 14,4% свободных и 9,2% метилированных карбоксильных групп (Кайшева, 1998)) соответствовал требованиям ВФС 42-3433-99 (1999). Использованная альгиновая кислота с молярным соотношением полиманнуруновой и полигулуруновой кислот 3,45:1 (средняя молярная масса – 78600 г/моль, 10,0% свободных и 0,9% метилированных карбоксильных групп) соответствовала требованиям ГОСТ 26185-84 (1984). Фракционированием альгиновой кислоты солями K^+ и Mn^{2+} и эпимеризацией фракций получены (Кайшева, Кайшев, 2016) полигулуруновая (средняя молярная масса – 37000

г/моль, 10,0% свободных карбоксильных групп (Кайшева, Компанцев, 2003)) и полиманнуруновая (средняя молярная масса – 49000 г/моль, 10,0% свободных карбоксильных групп) кислоты. Полиуронаты Na, K, Mg, Ca получены известным способом (Лакатош и др., 1981; Кайшева и др., 2016) путем смешивания в равных объемных соотношениях водных растворов полиуронидов (5,0 ммоль/л) и ацетатов металлов (45,0 ммоль/л) при pH 8,0, осаждения целевых продуктов 20,9 моль/л раствором этанола (1:2), выделения, очистки и сушки до постоянной массы.

Кроме того, объектами изучения служили ацетаты металлов: Sr^{2+} , Ba^{2+} , Pb^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} с квалификацией чистоты «чистые для анализа».

Константы обмена ионов металлов на полиуронатах изучены методом ионообменной хроматографии с применением способа динамической сорбции (Kohn, 1982). Через помещенные в колонки (диаметром 1 см, длиной 10 см) полиуронаты s-металлов массой 1,0–4,5 г (точная навеска) были пропущены растворы ацетатов металлов (II) («промывные растворы») с концентрацией $1 \cdot 10^{-1}$ – $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л, со скоростью подачи 1 мл/мин. Идентификация в элюатах вытесняемых из ионита ионов металлов (M_1) и вытесняющих ионов металлов (M_2) (Харитонов, 2001) проведена по качественным реакциям: с цинкуранилацетатом (на ионы Na^+), с кобальтинитритом Na (на ионы K^+), с фосфатом Na (на ионы Mg^{2+}), с оксалатом NH_4 (на ионы Ca^{2+}), с родизонатом Na (на ионы Sr^{2+} и Ba^{2+}), с иодидом K (на ионы Pb^{2+}), с аммиаком (на ионы Cu^{2+}), с сульфидом Na (на ионы Cd^{2+}), с нитрозо-R-солью (на ионы Co^{2+}). Элюирование проведено до отрицательных реакций в элюатах на ионы M_1 и положительных реакций на ионы M_2 . Количественное содержание катионов металлов в элюатах определено методом комплексонометрического титрования (Шварценбах, Флашка, 1970). В опытах зафиксированы объемы промывных растворов, соответствующих насыщению полиуронатов ионами M_2 , для чего по кривым насыщения, построенным в графической системе: «Объем промывного раствора (мл) – Концентрация катиона M_1 (моль/г)», найдены объемы растворов, соответствующие максимумам выходных кривых. Полная емкость полиуронидов (количество иона металла, связанного с 1 г полиуронида) определена методом комплексонометрического титрования (Шварценбах, Флашка, 1970).

Применяя закон действующих масс к равновесию обмена ионов s-металлов в полиуронатах на ионы металла во внешнем растворе:



где \bar{M} – катионы металла в фазе ионита; M – катионы металла во внешнем растворе (II), получаем концентрационную константу равновесия, или константу обмена (K_{M1}^{M2}) (Kohn, 1982):

$$K_{M1}^{M2} = \frac{\bar{C}_{M2}^n \cdot \bar{C}_{M1}^n}{\bar{C}_{M1}^n \cdot C_{M2}^n} = \frac{C_{M2} V_{M2}}{C_{M1} m},$$

где C_{M2} – концентрация иона металла в исходном растворе, моль/мл; V_{M2} – объем исходного раствора иона металла, соответствующий максимуму выходных кривых, мл; C_{M1} – полная емкость полиуронида, моль/г (для иона металла (II) величина C_{M1} берется в первой степени, для иона металла (I) – во второй степени; m – исходная масса полиуроната, г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Статистически достоверные результаты изучения ($n = 7$) констант обмена ионов металлов на полиуронатах представлены в таблице.

Сравнение катионообменной способности полиуронатов позволило составить относительные ряды их селективности к катионам металлов:

для пектинатов – $\text{Cu}^{2+} > \text{Pb}^{2+} > \text{Ba}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Sr}^{2+} \approx \text{Ca}^{2+} > \text{Cd}^{2+} > \text{Mg}^{2+}$;

для альгинатов – $\text{Sr}^{2+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Pb}^{2+} > \text{Cd}^{2+} > \text{Ba}^{2+} > \text{Ca}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Mg}^{2+}$;

для полигулуронатов – $\text{Sr}^{2+} > \text{Ba}^{2+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Ca}^{2+} \gg \text{Co}^{2+}$;

для полиманнуронатов – $\text{Cu}^{2+} > \text{Ba}^{2+} > \text{Ca}^{2+} > \text{Sr}^{2+} > \text{Co}^{2+}$.

Анализируя полученные данные, отметим следующие особенности проявления полиуронатами обменных свойств.

Таблица. Константы обмена ионов металлов на полиуронатах

| Обменная реакция $M_2 \rightarrow M_1$ | m , г | $C_{M1} \cdot 10^3$, моль/г | V_{M2} , мл | $C_{M2} \cdot 10^6$, моль/мл | K_{M1}^{M2} |
|---|---------|------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Пектинаты | | | | | |
| $\text{Mg}^{2+} \rightarrow \text{Na}^+$ | 4,5213 | 5,75 | 16,4 | 6,2 | 0,68±0,03 |
| $\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{Na}^+$ | 4,2818 | 5,75 | 22,4 | 6,0 | 0,95±0,04 |
| $\text{Sr}^{2+} \rightarrow \text{Na}^+$ | 4,3928 | 5,75 | 35,0 | 6,1 | 1,47±0,06 |
| $\text{Ba}^{2+} \rightarrow \text{Na}^+$ | 4,3928 | 5,75 | 70,0 | 6,1 | 2,94±0,13 |
| $\text{Pb}^{2+} \rightarrow \text{Na}^+$ | 4,2922 | 5,75 | 140,0 | 5,1 | 5,05±0,23 |
| $\text{Cd}^{2+} \rightarrow \text{Na}^+$ | 3,8848 | 5,75 | 70,0 | 6,0 | 3,27±0,15 |
| $\text{Mg}^{2+} \rightarrow \text{K}^+$ | 4,4432 | 6,10 | 40,0 | 6,2 | 1,50±0,06 |
| $\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{K}^+$ | 4,3767 | 6,10 | 190,0 | 6,0 | 7,00±0,28 |
| $\text{Sr}^{2+} \rightarrow \text{K}^+$ | 4,2034 | 6,10 | 180,0 | 6,1 | 7,02±0,28 |
| $\text{Ba}^{2+} \rightarrow \text{K}^+$ | 4,5252 | 6,10 | 380,0 | 6,1 | 13,77±0,50 |
| $\text{Pb}^{2+} \rightarrow \text{K}^+$ | 2,9770 | 6,10 | 430,0 | 5,1 | 19,87±0,72 |
| $\text{Cu}^{2+} \rightarrow \text{K}^+$ | 1,8566 | 6,10 | 470,0 | 5,8 | 39,46±1,26 |
| $\text{Co}^{2+} \rightarrow \text{K}^+$ | 4,1757 | 6,10 | 350,0 | 5,9 | 13,29±0,55 |
| $\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{Mg}^{2+}$ | 1,0117 | 2,84 | 340,0 | 6,0 | 0,71±0,03 |
| $\text{Sr}^{2+} \rightarrow \text{Mg}^{2+}$ | 1,1072 | 2,84 | 500,0 | 6,1 | 0,97±0,04 |
| $\text{Ba}^{2+} \rightarrow \text{Mg}^{2+}$ | 0,9783 | 2,84 | 460,0 | 6,1 | 1,01±0,04 |
| $\text{Pb}^{2+} \rightarrow \text{Mg}^{2+}$ | 2,0079 | 2,84 | 470,0 | 51,2 | 4,22±0,17 |
| $\text{Sr}^{2+} \rightarrow \text{Ca}^{2+}$ | 1,1496 | 2,90 | 470,0 | 6,1 | 0,86±0,04 |
| $\text{Ba}^{2+} \rightarrow \text{Ca}^{2+}$ | 1,0430 | 2,90 | 600,0 | 6,1 | 1,21±0,05 |
| $\text{Cu}^{2+} \rightarrow \text{Ca}^{2+}$ | 2,0001 | 2,90 | 320,0 | 58,0 | 3,20±0,13 |
| $\text{Co}^{2+} \rightarrow \text{Ca}^{2+}$ | 1,1361 | 2,90 | 430,0 | 5,9 | 0,77±0,03 |

Окончание таблицы

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------------------------------|--------|------|-------|-------|------------|
| Альгинаты | | | | | |
| $Mg^{2+} \rightarrow Na^+$ | 4,8516 | 5,68 | 14,9 | 6,2 | 0,59±0,02 |
| $Ca^{2+} \rightarrow Na^+$ | 4,7610 | 5,68 | 32,0 | 6,0 | 1,25±0,05 |
| $Sr^{2+} \rightarrow Na^+$ | 4,2330 | 5,68 | 30,0 | 6,1 | 1,34±0,05 |
| $Ba^{2+} \rightarrow Na^+$ | 4,6767 | 5,68 | 70,0 | 6,1 | 2,83±0,10 |
| $Pb^{2+} \rightarrow Na^+$ | 4,8188 | 5,68 | 150,0 | 5,1 | 4,94±0,15 |
| $Cd^{2+} \rightarrow Na^+$ | 4,6494 | 5,68 | 80,0 | 6,0 | 3,20±0,15 |
| $Ca^{2+} \rightarrow K^+$ | 4,7657 | 5,70 | 40,0 | 6,0 | 1,55±0,05 |
| $Ca^{2+} \rightarrow Mg^{2+}$ | 1,9925 | 2,80 | 530,0 | 10,0 | 0,95±0,04 |
| $Sr^{2+} \rightarrow Mg^{2+}$ | 1,9918 | 2,80 | 580,0 | 10,0 | 1,04±0,04 |
| $Ba^{2+} \rightarrow Mg^{2+}$ | 1,2084 | 2,80 | 450,0 | 10,0 | 1,33±0,05 |
| $Sr^{2+} \rightarrow Ca^{2+}$ | 1,0075 | 2,85 | 870,0 | 10,0 | 3,03±0,12 |
| $Cu^{2+} \rightarrow Ca^{2+}$ | 0,9483 | 2,85 | 300,0 | 100,0 | 11,10±0,41 |
| $Co^{2+} \rightarrow Ca^{2+}$ | 0,9937 | 2,85 | 480,0 | 5,9 | 1,00±0,04 |
| $Cd^{2+} \rightarrow Ca^{2+}$ | 0,9901 | 2,85 | 570,0 | 10,0 | 2,02±0,08 |
| Полигулуронаты | | | | | |
| $Ca^{2+} \rightarrow K^+$ | 4,4342 | 5,70 | 170,0 | 6,0 | 7,08±0,28 |
| $Ca^{2+} \rightarrow Mg^{2+}$ | 2,0206 | 2,80 | 380,0 | 60,0 | 4,03±0,13 |
| $Sr^{2+} \rightarrow Mg^{2+}$ | 0,9856 | 2,80 | 680,0 | 61,0 | 15,03±0,51 |
| $Ba^{2+} \rightarrow Mg^{2+}$ | 1,0070 | 2,80 | 600,0 | 61,0 | 12,98±0,47 |
| $Cu^{2+} \rightarrow Ca^{2+}$ | 0,9927 | 2,85 | 400,0 | 58,0 | 8,20±0,25 |
| $Co^{2+} \rightarrow Ca^{2+}$ | 2,0702 | 2,85 | 200,0 | 5,9 | 0,20±0,01 |
| Полиманнуронаты | | | | | |
| $Ca^{2+} \rightarrow K^+$ | 4,4101 | 5,70 | 16,0 | 6,0 | 0,67±0,03 |
| $Ca^{2+} \rightarrow Mg^{2+}$ | 2,0296 | 2,75 | 400,0 | 6,0 | 0,43±0,01 |
| $Sr^{2+} \rightarrow Mg^{2+}$ | 1,9907 | 2,75 | 350,0 | 6,1 | 0,39±0,01 |
| $Ba^{2+} \rightarrow Mg^{2+}$ | 0,9906 | 2,75 | 460,0 | 6,1 | 1,03±0,04 |
| $Cu^{2+} \rightarrow Ca^{2+}$ | 0,9848 | 2,80 | 580,0 | 5,8 | 1,22±0,05 |
| $Co^{2+} \rightarrow Ca^{2+}$ | 1,9156 | 2,80 | 300,0 | 5,9 | 0,33±0,01 |

Полиуронаты Ca (особенно альгинат и полигулуронат) наиболее селективны к ионам Cu^{2+} . Обменные реакции $Cu^{2+} \rightarrow Ca^{2+}$ связаны с неблагоприятным изменением энтальпии (Науг, Smidsrod, 1970), поэтому их протеканию может способствовать большое положительное значение изменения энтропийного фактора (Кайшева, Кайшев, 2014). Это, в частности, обуславливает-

ся сильным поляризирующим действием ионов Cu^{2+} , в отличие от ионов Ca^{2+} , на молекулы воды и разрушением гидратной оболочки ионов Cu^{2+} . Таким образом, в составе полиуронатов ионы Ca^{2+} наиболее интенсивно могут обмениваться на катионы Cu^{2+} .

Среди *полиуронатов Mg* особое внимание заслуживают полигулуронаты, проявившие вы-

сокую степень обмена на ионы Sr^{2+} и Ba^{2+} ; их селективность на ионы Ca^{2+} , сопоставимая с таковой пектината Mg на ионы Pb^{2+} , выражена слабее в 3–4 раза. Для реакции обмена $\text{Ba}^{2+} \rightarrow \text{Mg}^{2+}$ всех полиуронатов, кроме полигулулоната, коэффициенты обмена имеют большие значения; они сильно отличаются от констант для обменных реакций между ионами Mg^{2+} и щелочноземельных металлов (Ca^{2+} , Sr^{2+}). Корреляция, наблюдаемая для обмена $\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{Mg}^{2+}$, $\text{Sr}^{2+} \rightarrow \text{Mg}^{2+}$, не выдерживается для реакции $\text{Ba}^{2+} \rightarrow \text{Mg}^{2+}$. Таким образом, для ионов Ba^{2+} незначима природа остатков уроновых кислот (полигулуруновых или полиманнуруновых) в альгинатах, в то время как для ионов Sr^{2+} и Ca^{2+} важно доминирование в альгинате фрагмента полигулуруновой кислоты. Во всех случаях, где наблюдалась выраженная селективность среди ионов щелочноземельных металлов, ионы больших размеров связывались предпочтительнее. Установлена избирательность связывания полиуронатами ионов металлов: полиманнурурат и альгинат Mg высокоселективны к иону с большим радиусом (Ba^{2+}), полигулурурат Mg – к иону промежуточных размеров (Sr^{2+}), пектинат Mg – в равной степени к ионам Sr^{2+} и Ba^{2+} . Все полиуронаты проявляли низкую селективность к самому маленькому иону (Co^{2+}). В отличие от альгинатов, для пектината, содержащего только один полиуронид (остаток полигалактуроновой кислоты), в реакциях обмена ионов Mg^{2+} на ионы щелочноземельных металлов наблюдается корреляция от Ca^{2+} к Ba^{2+} , без особых различий между ионами Sr^{2+} и Ba^{2+} . Протекание реакций обмена в пределах группы ионов щелочноземельных металлов при связывании больших ионов полиуронатами обусловлено благоприятным изменением энтальпии (Naug, Smidsrod, 1970; Кайшева, Кайшев, 2014). Согласно R. Kohn (1982), ионы металлов образуют координационные связи с двумя карбоксильными группами одной молекулы полиуронида и двумя близлежащими гидроксильными группами другой молекулы полиуронида. В связи с этим была изучена селективность к ионам щелочноземельных металлов пектината Mg после деацетилирования гидроксильных групп пектина: она повысилась в реакции $\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{Mg}^{2+}$ на 10% (составила 0,79), в реакции $\text{Sr}^{2+} \rightarrow \text{Mg}^{2+}$ на 4,9% (составила 1,02), в реакции $\text{Ba}^{2+} \rightarrow \text{Mg}^{2+}$ на 9,8% (составила 1,12). Следовательно, если ацетилированные пектины связываются с ионами щелочноземельных металлов ковалентными и ионными связями с преобладанием последних, то деацетилированные – в большей степени за счет координационных связей.

Для *полиуронатов K*, особенно пектината и полигулуруната, наблюдается одинаково высокая избирательность к ионам Ca^{2+} и Sr^{2+} .

Полиуронаты Na не проявили выраженной селективности к ионам Ca^{2+} . В случае реакций – ионы щелочноземельных металлов $\rightarrow \text{Na}^+$ (K^+), по-видимому, селективность обусловлена только радиусом вытесняющих ионов. Эффективный обмен ионов Na^+ в пектинате и альгинате на катионы Pb^{2+} и Cd^{2+} , как и на ионы Cu^{2+} , вероятно, обусловлен более высокой устойчивостью полиуронатов Pb и Cd по сравнению с полиуронатами Na.

Таким образом, различные блоки полиуронатов в альгинатах проявляют различную селективность к ионам металлов, поэтому целевое использование альгинатов как «носителей» металлов требует необходимости дифференцированного подхода с точки зрения соотношения в них полигулурунидов и полиманнурунидов. Эффективность обмена ионов металлов на пектинатах обусловлена предпочтительностью связывания катионов, имеющих большой радиус, и наличием в пектинах деацетилированных гидроксильных групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из полиуронидов (свекловичного пектина, альгиновой, полигулуруновой, полиманнуруновой кислот), соответствующих по качеству медицинским требованиям, и химически чистых ацетатов Na, K, Mg, Ca известным способом получены полиуронаты Na, K, Mg, Ca. Отличительной особенностью полученных полиуронатов является относительно слабая (ионная) связь в их молекулах, что обуславливает способность обмена ионов биогенных металлов (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) в полиуронатах на ионы токсичных металлов (Sr^{2+} , Ba^{2+} , Pb^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+}).

В пектинатах эффективность обмена ионов металлов зависит от наличия в пектинах деацетилированных гидроксильных групп и радиуса связываемых ионов металлов. Установлена высокая селективность к ионам Ba^{2+} и Sr^{2+} пектинатов K и Na; к ионам Pb^{2+} – пектинатов K, Na и Mg; к иону Cd^{2+} – пектината Na; к иону Co^{2+} – пектината K; к иону Cu^{2+} – пектинатов K и Ca. Низкой селективностью, а значит безопасностью связывания катионов биогенных металлов Ca^{2+} и Mg^{2+} , характеризуются пектинаты Na, Ca и Mg, в отличие от пектината K. После деацетилирования гидроксильных групп пектина селективность пектинатов к ионам щелочноземельных металлов повышается.

Несмотря на то, что альгинаты менее селективны, чем пектинаты, к ионам токсичных ме-

таллов, они менее селективны и к ионам биогенных металлов, что определяет их преимущества. Установлена относительно высокая селективность к иону Ba^{2+} альгинатов Na и Mg; к иону Sr^{2+} – альгинатов Ca, Na и Mg; к иону Pb^{2+} – альгината Na; к иону Cd^{2+} – альгинатов Na и Ca; к ионам Cu^{2+} и Co^{2+} – альгината Ca.

Структурные блоки альгинатов в разной мере проявляют селективность к ионам металлов. Полигулуронаты более селективны, чем полиманнуронаты: к ионам Ba^{2+} и Sr^{2+} – полигулуронат Mg; к иону Cu^{2+} – полигулуронат Ca. Эта закономерность не свойственна по отношению к иону Co^{2+} , к которому более селективен полиманнуронат Ca. Селективность полигулуронатов к ионам Sr^{2+} превосходит таковую и для пектинов, и для альгинатов. Однако, в отличие от всех изученных полиуронатов, полигулуронаты K и Mg наиболее селективны к иону Ca^{2+} .

Полученные результаты являются обоснованием дифференцированного выбора полиуронатов как лекарственных средств, способствующих связыванию токсичных металлов, не нарушая баланса жизненно важных минеральных элементов в биологических тканях и жидкостях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

Ажгихин И.С., Аразашвили А.И., Аракелова Н.Н. Особенности действия и перспективы применения в медицине деградированных альгинатов. Фармация. 1988. Т. 37. № 1. С. 77–85.

(Azhgikhin I.S., Arazashvili A.I., Arakelova N.N. [Features of action and the medical uses of degraded alginate]. Pharmacy. 1988, 37(1):77–85 [in Russ]).

Алексеев Ю.Е., Гарновский А.Д., Жданов Ю.А. Комплексы природных углеводов с катионами металлов. Успехи химии. 1998. Т. 67. № 8. С. 723–744.

(Alekseyev Yu.E., Garnovskiy A.D., Zhdanov Yu.A. [Complexes of natural carbohydrates with metal cations]. Uspekhi khimii. 1998, 67(8):723–744 [in Russ]).

Временная фармакопейная статья ВФС 42-3433-99 «Пектин». Утв. приказом МЗ РФ № 363 от 08.10.1999.

(Temporary pharmacopoeial monograph VFS 42-3433-99 «Pectin». Appr. by MZ RF Order № 363, 08.10.1999 [in Russ]).

ГОСТ 26185-84. Водоросли морские, травы морские и продукты их переработки. Методы анализа.

(GOST 26185-84. [Seaweeds, sea grass and derived products. Methods of analysis] [in Russ]).

Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика. М.: Мир, 1991. 544 с.

(Dawson R., Elliott D., Elliott W., Jones K. Data for biochemical research. Oxford: Clarendon Press, 1986).

Кайшева Н.Ш. Способ получения медицинского очищенного пектина. Пат. РФ 2116075. МКИ А 61 К 31/725. № заявки 96103099. Бюллетень изобретений. 1998.

(Kajsheva N.Sh. [A method for producing purified medical pectin]. Patent RF 2116075. МКИ А 61 К 31/725. App No 96103099. The bulletin of inventions. 1998 [in Russ]).

Кайшева Н.Ш., Кайшев А.Ш. Изучение межфазного распределения полиуронидов в системе двух несмешивающихся растворителей. Химико-фармацевтический журнал. 2014. Т. 48. № 5. С. 11–13.

(Kaysheva N.Sh., Kayshev A.Sh. [The study of interphase distribution polyuronides in the system of two immiscible solvents]. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal. 2014, 48(5):11–13 [in Russ]).

Кайшева Н.Ш., Кайшев А.Ш. Фармакохимические основы применения пектинов и альгинатов. Пятигорск: РИА-КМВ, 2016. 260 с.

(Kajsheva N.Sh., Kayshev A.Sh. [Pharmacochemical basis for use of pectins and alginates]. Pyatigorsk, 2016 [in Russ]).

Кайшева Н.Ш., Кайшев А.Ш., Крат И.П. Способ получения координационных соединений олигогалактуроновой кислоты с биогенными металлами (II), как систем доставки биогенных металлов (II) и систем выведения тяжелых металлов (II). Патент РФ 2599494. МПК А61К 31/732. № заявки 2015117041. Бюллетень изобретений. 2016.

(Kaysheva N.Sh., Kayshev A.Sh., Krat I.P. [Method of obtaining coordination compounds of oligogalacturonic acid with biogenic metals (II), as systems for delivery of biogenic metals (II) and removal of heavy metal (II)]. Patent RF 2599494. МПК А61К 31/732. App No 2015117041. The bulletin of inventions. 2016 [in Russ]).

Кайшева Н.Ш., Компанцев В.А. Способ получения медицинского очищенного альгината натрия. Пат. РФ 2197249. МКИ А 61 К 31/734. № заявки 2001119834. Бюллетень изобретений. 2003.

(Kaysheva N.Sh., Kompantsev V.A. [A method for producing a medical purified sodium alginate]. Patent RF 2197249. МКИ А 61 К 31/734. App No 2001119834. The bulletin of inventions. 2003 [in Russ]).

Компанцев В.А., Кайшева Н.Ш., Самокиш И.И., Компанцева Е.В. Способ получения биологически активных веществ из ламинарии для медицинских целей. Пат. РФ 2194525. МКИ А 61 К 35/80. № заявки 2001119833. Бюллетень изобретений. 2002.

(Kompantsev V.A., Kaysheva N.Sh., Samokish I.I., Kompantseva E.V. [A method of producing biologically active substances from Laminaria for medical purposes]. Patent RF 2194525. МКИ А 61 К 35/80. App No. 2001119833. The bulletin of inventions. 2002 [in Russ]).

Лакатош Б., Майзель Ю., Варью М. Способ получения комплекса иона металла с олиго- или полигалактуроновыми кислотами. Пат. СССР 886750. МКИ С 07 Н 23/00. № заявки 2465854/23-04. Бюллетень изобретений. 1981.

(Lakatosh B., Mayzel' Yu., Var'yu M. [A process for preparing a complex a metal ion with oligo- or polygalacturonic acids]. Patent SSSR 886750. МКИ С 07 Н 23/00. App No. 2465854/23-04. The bulletin of inventions. 1981 [in Russ]).

Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии. М.: Химия, 1989. 448 с.

(Lur'ye Yu.Yu. [Handbook on analytical chemistry]. Moscow: Khimiya, 1989 [in Russ]).

Усов А.И. Альгиновые кислоты. В кн.: Химическая энциклопедия. Т.1. 1998. С. 108–109.

(Usov A.I. [Alginic acids]. In: [Chemical encyclopedia]. 1998, 1:108–109 [in Russ]).

Усов А.И. Пектины. В кн.: Химическая энциклопедия. Т.3. 1992. С. 452–453.

(Usov A.I. [Pectins]. In: [Chemical encyclopedia]. 1992, 3:452–453 [in Russ]).

Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия (аналитика). Т. 1. Общие теоретические основы. Качественный анализ. М.: Высшая школа, 2001. 615 с.

(Kharitonov Yu.Ya. [Analytical chemistry. Vol. 1. General theoretical bases. Qualitative analysis]. Moscow: Vysshaya shkola, 2001 [in Russ]).

Шварценбах Г., Флашка Г. Комплексометрическое титрование. Пер. с нем. Вайнштейн Ю.И. М.: Химия, 1970. 360 с.

(Schwarzenbach G, Flaschka H. Die komplexometrische Titration. U.S.A. Atlanta, Georgia: Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1965 [(in Germ.)]).

Haug A., Smidsrod O. Selectivity of Some Anionic Polymers for Divalent Metal Ions. Acta Chem. Scand. 1970, 24:843–854.

Kohn R. Binding of toxic cations to pectin, its oligomeric fragments and plant tissues. Carbohydrate Polymers. 1982, 2:273–275.

RATIONALE FOR MEDICAL APPLICATION OF POLYURONATES OF BIOGENIC METALS AS CATION EXCHANGE RESIN

N.Sh. Kajsheva, A.Sh. Kajshev

Pyatigorsk Medico-Pharmaceutical Institute, Kalinin ave., 11, Pyatigorsk, 357532, Stavropol region, Russia

ABSTRACT. Constants of exchange of polyuronates (pektinates, alginates, polyguluronates, polymannuronates) of Na, K, Mg, Ca on ions of other metals either biogenous (Mg^{2+} , Ca^{2+}) or toxic (Sr^{2+} , B^{2+} , Pb^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+}) were studied. Metal ion exchange efficiency in pectinate depends on radius of metal ions bound and the presence of deacetylated hydroxyl groups in pectins. The pectinates K and Na are highly selective to the Ba^{2+} ion with the greatest radius (0.135 nm), in contrast to Ca and Mg pectinates. The same situation exists with respect to the Sr^{2+} ion (0.113 nm). Almost all pectinates are highly selective to the Pb^{2+} ion (0.121 nm): K, Na, Mg. To the Cd^{2+} ion (0.097 nm) high selectivity is exhibited by Na pectinate, to the Co^{2+} ion (0.072 nm) – by K pectinate (13.29), to the Cu^{2+} ion (0.069 nm) – by pectinates of K and Ca. From the viewpoint of binding the biogenic metal Mg^{2+} (0.065 nm), Na pectinate is a safe one, unlike K pectinate. In relation to another biogenic metal Ca^{2+} (0.099 nm), Mg (0.71) and Na pectinates are safe, in contrast to the K pectinate.

Compared with pectinates, alginates exhibit lower selectivity to Ba^{2+} , Sr^{2+} , Pb^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} and Co^{2+} ions. However, unlike pectinates, alginates less dangerous with respect to ions of biogenic metals: Ca^{2+} , Mg^{2+} .

Structural blocks of alginates in varying degrees show selectivity for metal ions. Polyguluronates are more selective than polymannuronates to Ba^{2+} , Sr^{2+} , Cu^{2+} ions. This pattern is not characteristic with respect to the Co^{2+} ion. Selectivity of polyguluronates to Sr^{2+} ions exceeds that of pectinates and alginates, while to other ions it is comparable or lower as compared with alginates. However, in contrast to all obtained polyuronates, polyguluronates are the most selective to the Ca^{2+} ion.

The obtained results are the justification for a differentiated selection of polyuronates as the drugs that promote binding of toxic metals without upsetting the balance of essential mineral elements in biological tissues and fluids.

KEYWORDS: polyuronates, pectinates, alginates, polyguluronate, polymannuronate, biogenic metals, toxic metals, constants of exchange.