

УДК 615.273.2:547.992

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-13-19>

Оценка влияния железосодержащих субстанций на основе гуминовых веществ на гематологические показатели на модели острой постгеморрагической и алиментарной анемии

Братишко К.А.¹, Логвинова Л.А.¹, Иванов В.В.¹, Жиркова А.М.², Уфандеев А.А.¹, Буйко Е.Е.¹, Зима А.П.¹, Рабцевич Е.С.^{1,3}, Кузнецова М.В.¹, Белоусов М.В.¹, Перминова И.В.², Зыкова М.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Московский государственный университет (МГУ) им. М.В. Ломоносова
Россия, 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1

³ Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить степень влияния железосодержащих субстанций на основе гуминовых веществ на гематологические показатели при острой постгеморрагической и алиментарной анемии.

Материалы и методы. Образцы железосодержащих активных фармацевтических субстанций на основе гуминовых веществ (комплексы гидроксида Fe(III) с гуминовыми веществами и полимальтозатом): ГК-Fe³⁺, ГК-ПМ-Fe³⁺, ФК-Fe³⁺ и ФК-ПМ-Fe³⁺. Противоанемическая активность субстанций исследована на 53 самках крыс линии Вистар конвенциональной категории на модели острой постгеморрагической и алиментарной анемии. Противоанемическая активность оценена по показателям: уровень гемоглобина, содержание эритроцитов, гематокрит и уровень сывороточного железа.

Результаты. Исследуемые вещества ГК-Fe³⁺ и ФК-Fe³⁺ являются наиболее эффективными в коррекции последствий как экспериментальной острой постгеморрагической анемии, так и алиментарной анемии. Их эффект сопоставим с препаратом положительного контроля «Феррум Лек».

Заключение. Комплексы гидроксида Fe(III), стабилизированные гуминовыми кислотами и фульвокислотами, проявляют антианемическую активность.

Ключевые слова: острая постгеморрагическая анемия, железодефицитная анемия, гуминовые вещества, лиганды, комплексы гидроксида Fe(III)

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания Министерства здравоохранения РФ (№ 056-00071-22-02).

Соответствие принципам этики. Эксперименты на животных соответствуют этическим нормам и принципам биомедицинских исследований и одобрены этическим комитетом СибГМУ (протокол № 8461/1 от 05.11.2020).

Для цитирования: Братишко К.А., Логвинова Л.А., Иванов В.В., Жиркова А.М., Уфандеев А.А., Буйко Е.Е., Зима А.П., Рабцевич Е.С., Кузнецова М.В., Белоусов М.В., Перминова И.В., Зыкова М.В. Оценка

✉ Логвинова Людмила Анатольевна, ludmila_logvinova@mail.ru

ка влияния железосодержащих субстанций на основе гуминовых веществ на гематологические показатели на модели острой постгеморрагической и алиментарной анемии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(4):13–19. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-13-19>.

Assessment of the effect of iron-rich humic substances on hematological parameters in the model of acute posthemorrhagic and iron deficiency anemia

Bratishko K.A.¹, Logvinova L.A.¹, Ivanov V.V.¹, Zhirkova A.M.², Ufandeev A.A.¹, Buyko E.E.¹, Zima A.P.¹, Rabceovich E.S.^{1,3}, Kuznecova M.V.¹, Belousov M.V.¹, Perminova I.V.², Zykova M.V.¹

¹ Siberian State Medical University

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University

1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

³ National Research Tomsk State University

36, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To assess the effect of iron-rich humic substances on hematological parameters in acute post-hemorrhagic and iron deficiency anemia.

Materials and methods. Materials for the study were samples of iron-rich active pharmaceutical ingredients based on humic substances (Fe(III) hydroxide complexes with humic substances and polymaltose): HA-Fe³⁺, HA-PM-Fe³⁺, FA-Fe³⁺, and FA-PM-Fe³⁺. The anti-anemic activity of the substances was studied on 53 female Wistar rats of the conventional rat line in the model of acute posthemorrhagic and iron deficiency anemia. Anti-anemic activity was assessed by the hemoglobin level, erythrocyte count, hematocrit, and serum iron level.

Results. The studied substances HA-Fe³⁺ and FA-Fe³⁺ are the most effective in correcting the consequences of both experimental acute posthemorrhagic anemia and iron deficiency anemia. Their effect is comparable to that of the positive control drug Ferrum Lek.

Conclusion. Fe(III) hydroxide complexes stabilized by humic and fulvic acids exhibit anti-anemic activity.

Keywords: acute posthemorrhagic anemia, iron deficiency anemia, humic substances, ligands, Fe(III) hydroxide complexes

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out within the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (No. 056-00071-22-02).

Conformity with the principles of ethics. The protocol of animal experiments complies with the ethical standards and principles of biomedical research and was approved by the Ethics Committee at Siberian State Medical University (Protocol No. 8461/1 of 05.11.2020).

For citation: Bratishko K.A., Logvinova L.A., Ivanov V.V., Zhirkova A.M., Ufandeev A.A., Buyko E.E., Zima A.P., Rabceovich E.S., Kuznecova M.V., Belousov M.V., Perminova I.V., Zykova M.V. Assessment of the effect of iron-rich humic substances on hematological parameters in the model of acute posthemorrhagic and iron deficiency anemia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(4):13–19. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-13-19>.

ВВЕДЕНИЕ

Большая распространенность железа в природе в целом и в организме живых существ в частности (кофактор более чем 70 металлоэнзимов и порфиринов), электронодонорные и электроноакцепторные свойства ионов, участие в сложных метаболических путях (гемопоз, гликолиз, клеточное дыхание, детоксикация и т.д.) – свидетельство высокой биологической ценности и значимости данного переходного металла и его соединений [1–3]. Снижение уровня «функционального железа» (главным образом, в составе гемоглобина), а также железа макрофагов и гепатоцитов способствует возникновению такого патологического состояния, как железодефицитная анемия (ЖДА), которое, по данным Всемирной организации здравоохранения, диагностируется практически у каждого десятого жителя земного шара [4–7].

Клиническая значимость ЖДА связана не только с «пандемической» распространенностью, но и с неблагоприятным влиянием на состояние наиболее уязвимых к данному заболеванию возрастных групп – детей, женщин репродуктивного возраста, беременных, пожилых [3–15]. В анамнезе у них регистрируются отставание в росте, гидропсия, преждевременные и осложненные роды, воспалительные процессы, снижение физической активности и трудоспособности, нарушение когнитивных процессов, интеллектуальной деятельности и т.д. [6, 7, 10].

Одним из основополагающих принципов терапии сидеропении, сформулированным еще в 1980-х гг. Л.И. Идельсоном [3], отраженным также в национальных «Клинических рекомендациях. Железодефицитная анемия» 2020 г., является проведение длительной терапии пероральными препаратами железа [3]. Более того, отмена препаратов не должна завершаться на фоне восстановления уровня гемоглобина и эритроцитов. Она должна быть продолжена до восстановления запасов железа в скорректированной дозе и длиться еще не менее 6 мес.

В настоящее время фармацевтический рынок располагает более чем 30 наименованиями монокомпонентных и комбинированных лекарственных препаратов (ЛП) двухвалентного (главным образом, сульфата) и трехвалентного железа (гидроксид-полимальтозный комплекс) и около 70 поливитаминными комплексами [3]. Ввиду различного химического строения ферропрепараты могут существенно различаться показателями биодоступности. Всасывание Fe(II) (в виде сульфата, фумарата) происходит по градиенту концентрации в интестинальной области (пассивная диффузия) и превышает скорость адсорбции Fe(III), что в конечном счете может повысить уровень сывороточного Fe²⁺ и стать причиной

интенсификации окислительных процессов (оксидативный стресс в желудочно-кишечном тракте наблюдается более чем у 20% пациентов) [3, 6, 8, 10].

Более того, проявляются такие нежелательные лекарственные реакции, как эритема, металлический привкус в ротовой полости (вплоть до изъязвления слизистой), потемнение зубной эмали и десен, диспепсические расстройства (тошнота, рвота, диарея, обстипация и т.д.), боли в эпигастрии [3, 10]. Низкая усвояемость ионов трехвалентного железа связана со способностью гидролизываться в желудочно-кишечном тракте с образованием преципитата. Перспективной молекулой среди соединений Fe(III) является гидроксид-полимальтозный комплекс Fe(III) (действующее вещество таких ЛП, как «Феррум Лек», «Мальтофер», «Феринжент»). Мембрану эритроцитов оно преодолевает посредством активного транспорта, поэтому снижается риск развития сидероза [6]. Более того, оно пребывает в редокс-инертном состоянии, не взаимодействует с компонентами пищи и другими ЛП [4]. Единственным его недостатком является появление аллергических реакций вплоть до развития анафилактического шока [3, 8]. Поэтому имеется острая необходимость поиска новых перспективных лигандов для ионов Fe(III), применяющихся в профилактических и терапевтических целях при манифестной стадии железодефицита, к которым относятся гуминовые вещества (ГВ) [16–23].

Гуминовые вещества представляют биодеструктивно устойчивые полидисперсные сополимеры, являющиеся носителями большого количества функциональных групп – карбоксильных, фенольных, хиноидных, амидных, сложно- и простых эфирных и др. [16]. Полифункциональность, развитая внутренняя поверхность, следовательно, и высокая реакционная активность (способность участвовать в ионных, окислительно-восстановительных реакциях, ван-дер-ваальсовых взаимодействиях и др.) определили тропность ГВ к клеткам разных органов и систем, а природное происхождение – безопасность, отсутствие токсических свойств в широких концентрациях, мягкое воздействие на метаболические процессы на клеточном, органном и системном уровнях. Ввиду этого ГВ применяются в качестве гепатопротекторов, противовоспалительных, иммуномодулирующих [17], антигипоксантных, антиоксидантных [18, 19], дезинтоксикационных, противоаллергических средств [20].

Одной из причин, объясняющих повышенный интерес к многопрофильному изучению данного класса природных биомолекул, является способность ГВ за счет электронодонорных групп выступать в качестве полидентантных лигандов и замедлять миграцию металлов-токсикантов в природных биосредах. При

этом в ряде работ установлена высокая корреляционная зависимость между токсичностью металла и степенью его связывания гуминовыми веществами [21, 22]. То есть ГВ могут выступать не только в качестве эффективных хелатных сорбентов [23], но и играть роль носителей биогенных металлов, в частности железа, в легкодоступной комплексной форме, что наряду с отсутствием в организме ферментативных систем, их метаболизирующих, способствует пролонгации терапевтического эффекта.

Целью настоящего исследования явилась оценка степени влияния железосодержащих активных фармацевтических субстанций (АФС) на основе комплексов гидроксида Fe(III) с ГВ на гематологические показатели на модели острой постгеморрагической и алиментарной анемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные образцы железосодержащих АФС на основе ГВ (комплексы гидроксида Fe(III) с ГВ и полимальтозатом) были синтезированы на базе лаборатории природных гуминовых систем кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова: ГК-Fe³⁺ (с гуматом калия), ГК-ПМ-Fe³⁺ (с гуматом калия и полимальтозатом (1:1)), ФК-Fe³⁺ (с фульвокислотами) и ФК-ПМ-Fe³⁺ (с фульвокислотами и полимальтозатом (1:1)). Первый этап исследования – скрининг антианемических свойств веществ с целью поиска наиболее эффективных кандидатных препаратов для коррекции острой постгеморрагической анемии (ОПА) выполнен на 30 самках крыс линии Вистар конвенциональной категории массой 270–310 г. Содержание, уход и обращение с животными осуществляли в соответствии с рекомендациями международных этических комитетов. Эксперименты, осуществленные в рамках текущего исследования, соответствовали этическим нормам и принципам биомедицинских исследований и были одобрены этическим комитетом СибГМУ (протокол № 8461/1 от 05.11.2020).

Животные на первом этапе были рандомизированы на шесть экспериментальных групп, в каждой из которых ОПА была вызвана кровопотерей (объем образца отобранной биожидкости составлял 1,5% от массы тела) [24]. Для расчета дозы вводимого железа проводили межвидовой перенос доз [25]. Животным первой группы (контроль, $n = 5$) в течение 5 сут после острой кровопотери ежедневно внутрижелудочно вводили очищенную воду в объеме $1 \pm 0,1$ мл. Вторая группа внутрижелудочно получала референтный препарат – сироп «Феррум Лек» (Словения) в дозе 17 мг/кг в пересчете на элементарное железо ($n = 5$ – положительный контроль, контроль-3). Животным

третьей, четвертой, пятой и шестой групп ($n = 5$) в течение 5 сут ежедневно внутрижелудочно вводили железосодержащие АФС на основе ГВ (ГК-Fe³⁺, ГК-ПМ-Fe³⁺, ФК-Fe³⁺, ФК-ПМ-Fe³⁺ соответственно) в дозе 17 мг/кг в пересчете на элементарное железо. Кровь из хвостовой вены у животных всех групп отбирали на 6-е сут (эвтаназия – удушье CO₂). Далее биологический материал подвергали гематологическому анализу по показателям: уровень гемоглобина (HGB), г/л; содержание эритроцитов (RBC), $\times 10^3$ /мкл; гематокрит (HCT), %. Содержание железа в сыворотке определяли спектрофотометрически (реактивы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), спектрофотометр СФ-2000 (Россия)).

На втором этапе исследования изучали влияние наиболее эффективных препаратов на основе ГВ, выявленных в ходе первого эксперимента, на течение ЖДА. Для эксперимента было задействовано 23 самки крыс линии Вистар конвенциональной категории массой 216–256 г. В течение 4,5 мес часть животных (пять особей) имела неограниченный доступ к полнорационному корму с обычным содержанием железа (76,8 мкг/г), остальные 18 самок имели *ad libitum* питание с низким содержанием данного микроэлемента (28,2 мкг/г). По прошествии 4,5 мес у всех животных установили основные гематологические показатели (см. выше). После этого пяти животным на протяжении 14 сут внутрижелудочно вводили очищенную воду в объеме $1 \pm 0,1$ мл. Остальные животные с развившейся у них анемией разделили на три группы ($n = 6$). В последующие 2 нед эксперимента они продолжали получать рацион с низким содержанием железа на фоне ежедневного внутрижелудочного введения референтного препарата – сиропа «Феррум Лек», ГК-Fe³⁺ и ФК-Fe³⁺ соответственно. Содержание железа в препарате «Феррум Лек», ГК-Fe³⁺ и ФК-Fe³⁺ составило 17 мг/кг в пересчете на элементарное железо. После этого отбирали кровь из хвостовой вены (удушьем CO₂) и устанавливали морфологические и биохимические показатели (см. выше).

Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Использовали методы непараметрической статистики: критерии Фридмана и Краскела – Уоллиса. Для каждой выборки вычисляли среднее значение величины признака X и ошибку средней величины SE . Различия между наблюдениями/группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа данных установлено, что острая кровопотеря у крыс контрольной группы привела к падению исследуемых гематологических по-

казателей. При этом данные показатели при применении очищенной воды в продолжении эксперимента не достигли соответствующих исходных значений. У группы лабораторных животных положительного контроля (после ОПГА получали референтный пре-

парат «Феррум Лек») наблюдали значительное увеличение показателей содержания HGB, HCT, уровня RBC по сравнению с животными группы контроля, однако повышения показателей до исходного уровня также не было достигнуто ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели клинического лабораторного анализа крови после 5-х сут эксперимента, $X \pm SE$								
Группа	До курсового введения (контроль-1)				После курсового введения			
	HGB, г/л	HCT, %	RBC, $\times 10^3$ /мкл	Fe, мкМ/л	HGB, г/л	HCT, %	RBC, $\times 10^3$ /мкл	Fe, мкМ/л
Вода, $n = 5$ (контроль-2)	176,9 \pm 2,0	45,1 \pm 0,8	8,1 \pm 0,1	61,7 \pm 2,2	149,4 \pm 2,1*	43,2 \pm 0,5*	7,4 \pm 0,1*	47,3 \pm 1,7*
«Феррум Лек», $n = 5$ (контроль-3)	189,4 \pm 5,3	46,6 \pm 1,8	8,5 \pm 0,4	64,0 \pm 8,9	158,4 \pm 6,9*	45,8 \pm 2,1	7,6 \pm 0,3	44,4 \pm 2,9
ГК-Fe ³⁺ , $n = 5$	178,8 \pm 3,9	47,0 \pm 2,3	8,4 \pm 0,4	74,4 \pm 6,4	158,4 \pm 7,1*	45,8 \pm 2,1	7,6 \pm 0,4	51,6 \pm 5,8*
ГК-ПМ-Fe ³⁺ , $n = 5$	191,1 \pm 13,3	43,6 \pm 1,6	7,8 \pm 0,3	56,3 \pm 7,0	146,0 \pm 2,9*	42,6 \pm 0,8	7,1 \pm 0,3	38,8 \pm 7,3
ФК-Fe ³⁺ , $n = 5$	182,1 \pm 6,1	43,9 \pm 3,5	7,9 \pm 0,6	60,6 \pm 2,2	145,3 \pm 8,4*	42,6 \pm 2,3	7,2 \pm 0,6	48,0 \pm 7,1
ФК-ПМ-Fe ³⁺ , $n = 5$	172,1 \pm 3,0	43,5 \pm 2,8	7,9 \pm 0,4	58,7 \pm 3,9	143,6 \pm 6,8*	41,4 \pm 1,9	7,1 \pm 0,4	51,1 \pm 4,4

* $p < 0,05$ с группой контроль-1 (критерий Фридмана); # $p < 0,05$ с группой контроль-2 (критерий Краскела – Уоллиса); ^ $p < 0,05$ с группой контроль-3 (критерий Краскела – Уоллиса).

Ежедневное внутрижелудочное введение исследуемых АФС в дозе 17 мг/кг в течение 5 сут после моделирования ОПГА также приводило к частичной нормализации гематологических показателей. Следует отметить, что исследуемые вещества ГК-Fe³⁺ и ФК-Fe³⁺ при курсовом внутрижелудочном введении продемонстрировали большую эффективность в коррекции последствий экспериментальной ОПГА в сравнении с образцами железосодержащих АФС ГК-ПМ-Fe³⁺ и ФК-ПМ-Fe³⁺, что выражалось в более значительном повышении уровней исследуемых гематологических показателей. При этом все исследуемые образцы железосодержащих АФС на основе ГВ действуют подобно препарату положительного контроля «Феррум Лек», что приводит к эффективной нормализации гематологических показателей лабораторных животных. Значимых отличий между эффективностью исследуемых веществ, а также референтного препарата не обнаружено.

Ежедневное внутрижелудочное введение АФС ГК-Fe³⁺ и ФК-Fe³⁺, а также препарата сравнения «Феррум Лек» в течение 14 сут в дозе 17 мг/кг в пересчете на элементарное железо приводило к восстановлению концентраций сывороточного железа до исходных значений ($p < 0,05$) (табл. 2). Следует отметить, что курсовое введение АФС ГК-Fe³⁺ увеличивало концентрацию сывороточного железа по сравнению с «Феррум Лек» в виде устойчивой тенденции ($p > 0,05$) (см. табл. 2). Однако введение исследуемых веществ и препарата сравнения в течение 14 сут не позволило достичь восстановления концентрации гемоглобина и уровня гематокрита до контрольных значений ($p < 0,05$) (см. табл. 2). Также следует отметить, что курсовое 14-кратное введение препарата «Феррум Лек», ГК-Fe³⁺ и ФК-Fe³⁺ в дозе 17 мг/кг не оказывало влияния на массу тела крыс, абсолютную и относительную массу печени и селезенки в модели алиментарной анемии ($p > 0,05$).

Таблица 2

Показатели клинического лабораторного анализа крови после 14-х сут эксперимента, $X \pm SE$								
Группа	После моделирования анемии				После курсового введения			
	HGB, г/л	HCT, %	RBC, $\times 10^6$ /мкл	Fe, мкМ	HGB, г/л	HCT, %	RBC, $\times 10^6$ /мкл	Fe, мкМ
Вода, $n = 5$	198,8 \pm 3,2	59,6 \pm 0,9	10,3 \pm 0,2	64,5 \pm 1,6	197,8 \pm 4,5^	59,5 \pm 1,7^	9,7 \pm 0,3	67,3 \pm 1,1
«Феррум Лек», $n = 6$	170,6 \pm 6,7	51,1 \pm 2,2	10,0 \pm 0,4	25,4 \pm 5,8	169,6 \pm 3,2#	50,3 \pm 0,9#	9,5 \pm 0,3	60,6 \pm 8,0*
ГК-Fe ³⁺ , $n = 6$	180,8 \pm 5,7	53,6 \pm 1,7	10,0 \pm 0,4	34,1 \pm 3,7	172,0 \pm 1,9#	51,3 \pm 0,6#	9,4 \pm 0,1	75,0 \pm 6,7*
ФК-Fe ³⁺ , $n = 6$	164,8 \pm 11,7	50,1 \pm 3,3	10,2 \pm 0,5	20,4 \pm 5,5	166,0 \pm 1,7#	49,7 \pm 0,7#	9,3 \pm 0,2	62,3 \pm 7,9*

* $p < 0,05$ с группой «После моделирования анемии» (критерий Фридмана); # $p < 0,05$ с группой «Вода» (критерий Краскела – Уоллиса); ^ $p < 0,05$ с группой «Феррум Лек» (критерий Краскела – Уоллиса).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлено, что ежедневное внутривенное введение исследуемых АФС после моделирования ОПГА способствовало частичной нормализации гематологических показателей. Среди исследуемых четырех образцов наиболее выражено повышают гемоглобиновый фонд, эритроцитоз и сывороточное железо два железосодержащих образца АФС: ГК-Fe³⁺ и ФК-Fe³⁺. При этом действие всех образцов железосодержащих АФС на основе ГВ подобно препарату положительного контроля «Феррум Лек» (значимых отличий между эффективностью исследуемых веществ, а также референтного препарата не обнаружено).

На модели хронической алиментарной анемии показана антианемическая активность комплексов гидроксида Fe(III), стабилизированных гуминовыми кислотами и фульвокислотами. При этом обе активные фармацевтические субстанции (ГК-Fe³⁺, матрица которой представлена 100% гуматом калия, и ФК-Fe³⁺, матрица которой представлена 100% фульвокислотами) проявляют сопоставимую активность. Полученные результаты подтверждают перспективность использования ГВ в качестве лигандов с целью получения АФС для нормализации железодефицитных состояний.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Левина А.А., Цибульская М.М., Минина Л.Т., Цветаева Н.В. Соотношение между основными микроэлементами (Fe, Cu, Zn) при анемиях различной этиологии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;7:45–48.
2. Powers J.M., Buchanan G.R., Adix L., Zhang S., Gao A., McCavit T.L. Effect of low-dose ferrous sulfate vs iron polysaccharide complex on hemoglobin concentration in young children with nutritional iron-deficiency anemia. *JAMA*. 2017;137(22):2297–2304. DOI: 10.1001/jama.2017.6846.
3. Чилова Р.А., Мурашко А.В., Вечорко В.И., Чушков Ю.В., Королев В.С. Профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и кормящих женщин. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;15:1092–1095.
4. Атаджанян А.С., Зайнулина М.С., Малаховская Е.А. Сравнительная эффективность внутривенных и таблетированных препаратов железа у беременных с анемией. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(2):23–32.
5. Jose A., Mahey R., Sharma J.B., Bhatla N., Saxena R., Kalaivani M. et al. Comparison of ferric carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy- randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):54. DOI: 10.1186/s12884-019-2200-3.
6. Lepanto M.S., Luigi R., Cutone A., Conte M.P., Paesano R., Valenti P. Efficacy of lactoferrin oral administration in the treatment of anemia and anemia of inflammation in pregnant and non-pregnant women: an interventional study. *Front Immunol*. 2018;9:2121. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02123.
7. Lasocki S., Asfar P., Jaber S., Ferrandiere M., Kerforne T., Asehnoune K. et al. Impact of treating iron deficiency, diagnosed according to hepcidin quantification, on outcomes after a prolonged ICU stay compared to standard care: a multicenter, randomized, single-blinded trial. *Crit. Care*. 2021;25(1):62. DOI: 10.1186/s13054-020-03430-3.
8. Cappellini M.D., Musallam K.M., Taher A.T. Iron deficiency anaemia revisited. *J. Intern. Med*. 2020;287(2):153–170. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.09012.x10.1111/joim.13004.
9. Кононова С.В., Кузин В.Б., Ловцова Л.В., Зуева И.А., Ганенков А.А. Фармакологические и клинико-экономические аспекты применения лекарственных препаратов железа (обзор). *Медицинский альманах*. 2010;3(12):197–201.
10. Гороховская Г.Н., Юн В.Л. Железодефицитные состояния в практике терапевта. Особенности дефицита железа и профилактики железодефицитных анемий. *Медицинский совет*. 2014;2:85–92.
11. Андреичев Н.А., Андреичева Е.Н. Дифференциальная диагностика анемий, связанных с обменом железа. *Российский медицинский журнал*. 2016;22(4):213–221.
12. Лукина Е.А., Ледина А.В., Роговская С.И. Железодефицитная анемия: взгляд гематолога и гинеколога. Оптимизируем диагностику и лечебную тактику. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(4):248–253.
13. Савченко Т.Н., Агаева М.И. Анемия и беременность. *РМЖ. Мать и дитя*. 2016;15:971–975.
14. Струтынский А.В. Диагностика и лечение железодефицитных анемий. *Трудный пациент*. 2013;11(12):38–43.
15. Егорова Н.А., Канатникова Н.В. Железо, его метаболизм в организме человека и гигиеническое нормирование в питьевой воде. Обзор литературы. Часть 1. *Гигиена и санитария*. 2020;99(4):412–417.
16. Perminova I.V. From green chemistry and nature-like technologies towards ecoadaptive chemistry and technology. *Pure Appl. Chem*. 2019;91(5):851–864. DOI: 10.1515/pac-2018-1110.
17. Trofimova E.S., Danilets M.G., Ligacheva A.A., Sherstoboev E.Y., Zykova M.V., Tsupko A.V. et al. Immunomodulating properties of humic acids extracted from oligotrophic sphagnum magellanicum peat. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;170(4):461–465. DOI: 10.1007/s10517-021-05088-5.
18. Братишко К.А., Зыкова М.В., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Дрыгунова Л.А., Перминова И.В. и др. Гуминовые кислоты торфа – перспективные биологически активные вещества с антиоксидантной активностью для разработки протекторных средств. *Химия растительного сырья*. 2021;1:287–298.
19. Zykova M.V., Logvinova L.A., Bratishko K.A., Yusubov M.S., Romanenko S.V., Schepetkin I.A. et al. Physicochemical characterization and antioxidant activity of humic acids isolated from peat of various origins. *Molecules*. 2018;23(4):753. DOI: 10.3390/molecules23040753.
20. Trofimova E.S., Ligacheva A.A., Danilets M.G., Sherstoboev E.Y., Zykova M.V., Logvinova L.A. et al. Anti-allergic properties of humic acids isolated from pine-sphagnum-cotton sedge peat. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022;172(3):324–327. DOI: 10.1007/s10517-022-05385-7.

21. Аввакумова Н.П. Гуминовые вещества – фактор защиты биосистем от экотоксикантов. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2009;11(1-2):197–201.
22. Буйко Е.Е., Зыкова М.В., Иванов В.В., Братишко К.А., Уфандеев А.А., Григорьева И.О. и др. Антиоксидантная активность серебросодержащих бионаноконпозиций на основе гуминовых веществ в культуре клеток. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):46–53.
23. Панкратов Д.А., Анучина М.М., Константинов А.И., Перминова И.В. Анализ динамики взаимодействия веществ угля с металлическим железом. *Журнал физической химии*. 2019;93(7):992–1001.
24. Остроушко А.А., Тонкушина М.О., Гагарин И.Д., Гржегоржевский К.В., Данилова И.Г., Гетте И.Ф. Способ коррекции постгеморрагической анемии. Патент РФ. 2018: 2671077 С1.
25. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(1):19–28.

Вклад авторов

Братишко К.А., Уфандеев А.А., Буйко Е.Е., Рабцевич Е.С., Кузнецова М.В. – проведение эксперимента, анализ и интерпретация полученных данных. Логвинова Л.А. – анализ и интерпретация полученных данных, составление черновика рукописи. Иванов В.В. – формулировка цели и задач, проведение эксперимента, анализ и интерпретация полученных данных. Жиркова А.М. – синтез и модификация исследуемых соединений. Зима А.П., Белоусов М.В. – формулировка цели и задач, анализ и интерпретация полученных данных. Перминова И.В. – формирование идеи, синтез и модификация исследуемых соединений. Зыкова М.В. – формирование идеи, формулировка цели и задач, критический пересмотр и внесение замечаний в рукопись, презентация опубликованной работы.

Информация об авторах

Братишко Кристина Александровна – ст. преподаватель, кафедра химии, СибГМУ, г. Томск, kr-1295@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6571-4061>

Логвинова Людмила Анатольевна – канд. хим. наук, ст. преподаватель, кафедра химии, СибГМУ, г. Томск, ludmila_logvinova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0167-7043>

Иванов Владимир Владимирович – канд. биол. наук, руководитель Центра доклинических исследований, СибГМУ, г. Томск, ivanovvv1953@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-9348-4945>

Жиркова Анастасия Михайловна – мл. науч. сотрудник, научно-исследовательская лаборатория природных гуминовых систем, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза, МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва, nastya12349@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6571-4061>

Уфандеев Александр Анатольевич – мл. науч. сотрудник, Центр доклинических исследований, СибГМУ, г. Томск, ufandeev@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-3837-1179>

Буйко Евгений Евгеньевич – лаборант, Центра доклинических исследований, СибГМУ, г. Томск, Россия, buykoevgen@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6714-1938>

Зима Анастасия Павловна – д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, zima2302@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-9034-7264>

Рабцевич Евгения Сергеевна – канд. хим. наук, ассистент, кафедра химии, СибГМУ; инженер-исследователь, испытательная лаборатория «Аналитический центр геохимии и природных систем», НИ ТГУ, г. Томск, Россия, evgenia882-a@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9275-4453>

Кузнецова Мария Викторовна – студентка, 6-й курс, медико-биологический факультет, СибГМУ, г. Томск, mary35889@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-2446-9108>

Белоусов Михаил Владимирович – д-р фармацевт. наук, зав. кафедрой фармацевтического анализа, СибГМУ, г. Томск, mvb63@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2153-7945>

Перминова Ирина Васильевна – д-р хим. наук, профессор, зав. научно-исследовательской лабораторией природных гуминовых систем, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза, МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва, iregminova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-9084-7851>

Зыкова Мария Владимировна – д-р фармацевт. наук, доцент, зав. кафедрой химии, СибГМУ, г. Томск, Россия, gmv2@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1973-8983>

✉ Логвинова Людмила Анатольевна, ludmila_logvinova@mail.ru

Поступила в редакцию 22.12.2021;
одобрена после рецензирования 08.02.2022;
принята к публикации 09.06.2022