

УДК 615.322-838.7:577

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ГУМИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ ПЕЛОИДОВ НА ЭКСКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК

© 2010 А.В. Дубищев, Л.Е. Меньших

Самарский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 03.10.2010

В работе изучено влияние трех препаратов гуминовых веществ пелоидов: гумусовые кислоты, гиматомелановые кислоты и фульвокислоты на почечную экскрецию воды, электролитов, креатинина в хронических экспериментах на крысах. Все исследуемые препараты в определенных дозах способны стимулировать выведение воды, натрия, креатинина, задерживать в организме калий. Препараты могут быть перспективными для дальнейшей разработки в качестве мочегонных средств с калийсберегающими свойствами.

Ключевые слова: *гуминовые вещества пелоидов, экскреторная функция почек, калийсберегающий эффект*

Поиск биологически активных веществ природного происхождения для получения на их основе лекарственных препаратов является актуальной задачей. Пелоидотерапию можно отнести к одному из самых древних способов лечения различных заболеваний, который успешно применяется в настоящее время. Биологическую активность гуминовых веществ люди стали использовать еще в древние века в виде грязелечения. К лечебным грязям (пелоидам) относятся природные органоминеральные коллоидные образования различного генеза, обладающие большой пластичностью, высокой теплоемкостью и медленной теплоотдачей, содержащие терапевтически активные вещества и живые микроорганизмы [5, 6]. Грязелечение применяется при патологиях опорно-двигательного аппарата, периферической и центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, ЛОР-органов, в гинекологии и андрологии [1, 3]. Однако влияние лечебных грязей на почки до настоящего времени не изучалось. Одной из трудных проблем на пути создания и применения пелоидопрепаратов гуминового ряда является недостаточная изученность гуминовых веществ. Объектом нашего исследования явились гуминовые вещества кислотной природы, выделенные из низкоминерализованных иловых сульфидных грязей санатория «Сергиевские минеральные воды» Самарской области. Были получены гумусовые кислоты, а также их компоненты – фульвокислоты

гиматомелановые кислоты, которые исследованы на диуретическую активность. Установлено, что препараты гуминовых веществ низкоминерализованных иловых сульфидных грязей относятся к IV классу токсичности, обладают противовоспалительной, антиоксидантной активностями [2]. В этой связи разработка диуретических препаратов на основе гуминовых веществ представляется практически важной.

**Цель исследования.** Провести анализ влияния гуминовых веществ пелоидов на экскреторную функцию почек.

**Методы исследования.** В хронических опытах на крысах изучен дозозависимый эффект препаратов на экскрецию воды, натрия, калия, креатинина. Контрольным животным в желудок вводилась водопроводная вода из расчета 3% от массы тела. Опытным крысам парентерально назначались препараты: гумусовые кислоты в дозах 1 мг/кг, 3 мг/кг, 5 мг/кг; гиматомелановые кислоты в дозах 2 мг/кг, 3 мг/кг, 5 мг/кг, 7,5 мг/кг; фульвокислоты в дозах 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 5 мг/кг. Кроме препаратов, этим крысам внутрь вводилась вода в суммарном количестве, равном объему жидкости контрольных животных. Крысы помещались в обменные клетки на сутки для сбора мочи. Регистрировался суточный объем мочи. Экскреция натрия и калия определялась методом пламенной фотометрии, креатинина – фотозлектроколориметрически.

**Результаты исследования, их обсуждение.** Оказалось, что гумусовые кислоты в дозе 1 мг/кг не оказывают влияния на экскрецию воды, натрия, калия, но увеличивают выведение из организма креатинина с  $0,73 \pm 0,09$  до  $1,18 \pm 0,19^*$  мг/сутки. Это свидетельствует о возможности препарата увеличивать клубочковую

*Дубищев Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии*

*Меньших Людмила Евгеньевна, аспирантка. E-mail: Lyudik13@mail.ru*

филтрацию. Возрастание дозы до 3 мг/кг приводит к уменьшению диуреза с  $2,67 \pm 0,1$  до  $2,12 \pm 0,19^*$  мл/сутки, калиуреза с  $111,25 \pm 15,03$  до  $68,68 \pm 13,54^*$  мкМ/сутки и креатининуриза с  $5,39 \pm 0,47$  до  $4,01 \pm 0,39^*$  мг/сутки, при этом натриурез не меняется. В целом выявляется антидиуретический эффект. Гумусовые кислоты в дозе 5 мг/кг также дают не однозначные результаты: увеличивают экскрецию воды с  $1,22 \pm 0,12$  до  $1,58 \pm 0,12^*$  мл/сутки и натрия с  $113,09 \pm 19,51$  до  $191,68 \pm 24,63^*$  мкМ/сутки (табл. 1). В тоже время, препарат уменьшает

выведение калия с  $92,73 \pm 8,67$  до  $69,3 \pm 3,07^*$  мкМ/сутки и креатинина с  $2,38 \pm 0,25$  до  $1,65 \pm 0,19^*$  мг/сутки. Следовательно, с увеличением дозы гумусовых кислот начинает проявляться экскреторный эффект. Так как, по критерию выделения креатинина клубочковая филтрация уменьшается, то возрастание натриуреза можно объяснить блокадой канальцевого транспорта натрия. Характерно, что гумусовые кислоты в указанной дозе оказывают калийсберегающее действие, что является положительным свойством препарата [4].

**Таблица 1.** Влияние внутримышечного введения гумусовых кислот в дозе 5 мг/кг на суточную экскреторную функцию почек ( $M \pm m, n=10$ )

Условия опытов	Диурез, мл	Экскреция натрия, МкМ	Экскреция калия, мкМ	Экскреция креатинина, мг
контроль	$1,22 \pm 0,12$	$113,09 \pm 19,51$	$92,73 \pm 8,67$	$2,38 \pm 0,25$
опыт	$1,58 \pm 0,12^*$	$191,68 \pm 24,63^*$	$69,3 \pm 3,07^*$	$1,65 \pm 0,19^*$

Примечание: по тексту, здесь и далее \* - разница достоверна по сравнению с контрольной группой

Так как гумусовые кислоты представляют собой многокомпонентную систему, в которую входят ряд других кислот, было бы интересно связать экскреторный эффект с действием определенной составляющей структуры. Гиматомелановые кислоты, входящие в состав гумусовых кислот, исследованы в дозах 2 мг/кг, 3 мг/кг и 7,5 мг/кг. Препарат в дозе 2 мг/кг вызывал только увеличение диуреза с  $1,43 \pm 0,10$  до  $1,58 \pm 0,10^*$  мл/сутки. Остальные показатели изменялись не достоверно. Гиматомелановые кислоты в дозе 3 мг/кг приводят к суточной задержке калия с  $106,74 \pm 10,74$  до  $68,58 \pm 6,89$  мкМ/сутки. Другие показатели экскреторной функции почек не изменяются. Только в дозе 5 мг/кг препарат отчетливо стимулирует выделение из организма воды с  $1,07 \pm 0,01$  до  $2,24 \pm 0,25^*$  мл/сутки, натрия с  $112,44 \pm 10,38$  до  $301,24 \pm 48,06^*$  мкМ/сутки, креатинина с  $1,74 \pm 0,09$  до  $4,41 \pm 0,74^*$  мг/сутки и угнетает выделение калия с  $49,76 \pm 4,68$  до

$23,47 \pm 4,68^*$  мкМ/сутки (табл. 2). При дальнейшем увеличении дозы до 7,5 мг/кг выделительная функция почек ослабляется: экскреция натрия, калия, креатинина уменьшается соответственно с  $502,87 \pm 40,8$  до  $352,32 \pm 42,29^*$  мкМ/сутки, с  $66,03 \pm 10,69$  до  $34,73 \pm 6,32^*$  мкМ/сутки, с  $1,76 \pm 0,32$  до  $0,96 \pm 0,16^*$  мг/сутки. Следовательно, гиматомелановые кислоты вызывают оптимальный диуретический, натриуретический и креатининуретический эффекты в дозе 5 мг/кг с выраженным антикалиуретическим действием.

Фульвокислоты фармакологически активны в дозе 1 мг/кг, они увеличивают экскрецию воды с  $0,96 \pm 0,07$  до  $1,55 \pm 0,11^*$  мл/сутки, натрия с  $188,06 \pm 34,32$  до  $289,75 \pm 33,71^*$  мкМ/сутки, креатинина с  $2,66 \pm 0,19$  до  $3,26 \pm 0,20^*$  мг/сутки, но уменьшает выведения калия с  $68,23 \pm 7,62$  до  $46,77 \pm 6,57^*$  мкМ/сутки (табл.3). Другие дозы препарата - 2 мг/кг, 3 мг/кг, 5 мг/кг практически не эффективны.

**Таблица 2.** Влияние внутримышечного введения гиматомелановых кислот в дозе 5 мг/кг на суточную экскреторную функцию почек ( $M \pm m, n=10$ )

Условия опытов	Диурез, мл	Экскреция натрия, МкМ	Экскреция калия, мкМ	Экскреция креатинина, мг
контроль	$1,07 \pm 0,01$	$112,44 \pm 10,38$	$49,76 \pm 4,68$	$1,74 \pm 0,09$
опыт	$2,24 \pm 0,25^*$	$301,24 \pm 48,06^*$	$23,47 \pm 4,68^*$	$4,41 \pm 0,74^*$

**Таблица 3.** Влияние внутримышечного введения фульвокислот в дозе 1 мг/кг на суточную экскреторную функцию почек ( $M \pm m, n=10$ )

Условия опытов	Диурез, мл	Экскреция натрия, МкМ	Экскреция калия, мкМ	Экскреция креатинина, Мг
контроль	$0,96 \pm 0,07$	$188,06 \pm 34,32$	$68,23 \pm 7,62$	$2,66 \pm 0,19$
опыт	$1,55 \pm 0,11^*$	$289,75 \pm 33,71^*$	$46,77 \pm 6,57^*$	$3,26 \pm 0,20^*$

Грязевые процедуры оказывают на организм разностороннее воздействие. Они положительно влияют на трофику тканей, синтез белков, нейрофизиологический статус, стимулируют функции иммунной системы. Доказаны их антимикробный и противовирусный эффекты [7], стимулирующее влияние на кровообращение [8], противоопухолевое действие, противовоспалительный эффект [9]. Учеными предпринимаются попытки выделения из пелоидов биологически активных фракций и создания на их основе пелоидопрепаратов, которые, не уступая в терапевтической активности, позволили бы уменьшить количество противопоказаний, сделать лечение дозированным. Высокая и многообразная активность гумусовых кислот обусловлена прежде всего большим набором функциональных групп макромолекул, способных к образованию электровалентных и ковалентных связей, внутрикомплексных соединений. В настоящее время установлено стимулирующее действие почвенных гуматов на микроорганизмы, растительные и животные ткани. Данные многих авторов подтверждают, что гуминовые вещества повышают противовоспалительную и противоопухолевую активность тканей. Гумусовые кислоты являются катализаторами конденсаторных реакций. Они также оказывают стимулирующее действие на активность ферментов, снимают поражения, вызванные пестицидами, способствуют заживлению кожных дефектов, обладают бактерицидным действием, оказывают профилактическое действие при болезнях, вызванных авитаминозами и нарушением обмена веществ. Некоторые авторы высказывают предложения использовать гумусовые кислоты как адсорбирующие, косметические средства и биологически активные добавки к пище. В.П. Соловьева установила высокую биологическую активность гуминовых веществ на специальных фармакологических тестах [10]. Гумусовые кислоты являются безвредными для организма [10].

Трудным вопросом теории пелоидотерапии является раскрытие механизма лечебного действия. Доказано, что пелоиды, отличающиеся по химическому составу, вызывают различные ответные реакции организма, но до сих пор даже в научно-исследовательских институтах пелоиды различного состава применяются без знания основных факторов их действия. Исследований влияния отдельных компонентов грязей на организм проводилось не достаточно, сведения о роли отдельных факторов в том или ином проявлении лечебного эффекта носят противоречивый характер. Роль химического фактора в эффекте грязелечения с изучением механизма этого действия лишь в

единичных работах [11]. Некоторые авторы считают, что ответственность за физиологическую активность гумусовых кислот несут те структуры, которые определяют их основные свойства, позволяющие выделить их в отдельный класс химических соединений. По их мнению, таким свойствам в первую очередь относятся наличие полисопряженных поликонденсированных структур с общим электронным облаком, наличие электронодонорных и электроноакцепторных свойств. По мнению других авторов, их биологическая активность связана с наличием в их молекулах свободных радикалов, которые способны тормозить окисление, сопровождающее многие патологические и воспалительные процессы. Исходя из выше сказанного следует, что гумусовые кислоты являются реакционноспособными соединениями и обладают широким спектром биологического действия. В литературе не встретилось сведений о влиянии фульвокислот и гиматомелановых кислот пелоидов на биохимические процессы.

**Выводы:** сложный состав гумусовых кислот оказывает разнонаправленное действие на экскреторную функцию почек. Указанный эффект определяется и используемыми дозами. Гиматомелановые и фульвокислоты в определенных дозах способны стимулировать выделение почками воды, натрия, креатинина. Характерно, что все исследуемые кислоты, входящие в состав гумусовых кислот, обладают калийсберегающими свойствами. Исходя из полученных результатов, гиматомелановые, фульвокислоты могут быть перспективными для дальнейшей разработки в качестве мочегонных средств с калийсберегающими свойствами.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Аганов, А.И.* Специфические органические вещества лечебных грязей как источник пелоидопрепаратов гуминового ряда: Автореф. дис... докт. биол. наук. Самара, 1999. 46 с.
2. *Аввакумова, Н.П.* Перспективы применения препаратов гуминовых кислот в медицинской практике / *Н.П. Аввакумова, М.А. Семлюнова, Ю.В. Романтеева* и др. // Выпускник фармацевтического ВУЗа (факультета) в прошлом, настоящем и будущем: Материалы междунар. науч. - практ. конф., посвящ. 85-летию академии. СПб., 2004. С. 157-159.
3. *Романтеева, Ю.В.* Химико-фармацевтическая характеристика биологически активных веществ гуминового ряда: Автореф. дис... канд. фарм. наук. – Самара, 2007. С. 3-5.
4. *Дубищев, А.В.* Фармакологическая активность гуминовых веществ пелоидов / *А.В. Дубищев, Л.Е. Меньших* // Материалы VIII международной конференции Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы. Минск, 2010. С. 132-134.

5. *Требухов, Я.А.* Требования к изучению месторождений лечебных грязей (1 часть) // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2000. №5. С. 39-42.
6. *Адилов, В.Б.* Минеральные воды европейской территории России / *В.Б. Адилов, А.В. Дубовский, В.И. Зотова* // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 1997. №6. С. 38-44.
7. *Дегтяренко, В.И.* Противовирусная активность гуминовых веществ Куяльницкой грязи / *В.И. Дегтяренко, В.Ф. Зеваков* и др. / Пелоидотерапия распространенных заболеваний. Пятигорск, 1985. С. 40-45.
8. *Баранцева, Л.П.* Лабораторно-биохимическое обоснование применения пелоидотерапии в комплексе санаторного лечения больных с патологией сердечно - сосудистой системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2002. 22 с.
9. *Knopf, D.* Indikationsprofil der Rheumatioid Arthritis-für die antiphlogistische Wirkimg der Moorkurorttherapie / *D. Knopf, H. Walther, B. Puchta* // *Z. Physijtherapie*. 1989. Bd.41. №1. S. 37-45.
10. *Соловьева, В.П.* Влияние комплекса гуминовых кислот торфа на фагоцитарную активность лейкоцитов // Химия гумусовых кислот в природе и перспективе использования в народном хозяйстве. Тюмень, 1981. 80 с.
11. *Лещинский, А.Ф.* Комплексное использование лекарственных средств и физических лечебных факторов при различной патологии / *А.Ф. Лещинский, В.С. Улащик*. – Киев, 1989. 240 с.

## RESEARCH OF INFLUENCE THE HUMIN SUBSTANCES OF PELOIDS ON EXCRETORY FUNCTION OF NEPHROS

© 2010 A.V. Dubishchev, L.E. Menshikh

Samara State Medical University

In work influence of three preparations the humin substances of peloids is studied: humic acids, hymatomelane acids and fulvic acids on renal egestion of water, electrolytes, creatinine in chronic experiments on rats. All researched preparations are capable to stimulate egestion of water, sodium, creatinine in the certain doses, to detain potassium in the organism. Preparations can be perspective for the further development as diuretics with potassium-saving properties.

Key words: *humin substances of peloids, excretory function of nephros, potassium-saving effect*