

## ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МЕТАЛЛОПРОИЗВОДНЫХ ГУМИНОВЫХ, ФУЛЬВОВЫХ И ГУМУСОВЫХ КИСЛОТ

© 2015 Н.В. Макаренко, Е.Н. Зайцева, А.В. Дубищев, Д.А. Андриянов

Самарский государственный медицинский университет

Статья поступила в редакцию 21.10.2015

Диуретики широко используются в медицине, как в виде основного, так и сопутствующего лечения. В научной литературе отсутствуют данные о действии гуминовых веществ пелоидов на экскреторную функцию почек. Однако, не исключается возможность их мочегонного эффекта. Следовательно, представляется актуальным анализ влияния пелоидопрепаратов, полученных из отечественных природных источников, на экскреторную функцию почек. Целью настоящего исследования явился анализ острой токсичности и диуретической активности магниевых производных гуминовых, фульвовых и гумусовых кислот.

### ВВЕДЕНИЕ

Диуретики являются одной из самых часто применяемых групп лекарственных средств, они используются практически во всех отраслях медицины. Но, как и всем лекарственным препаратам, мочегонным препаратам присущ ряд побочных эффектов. Значит, поиск новых лекарственных средств, обладающих диуретической активностью, является актуальным.

Лечение пелоидопрепаратами – один из самых старых методов лечения различных заболеваний, успешно применяемый и в наши дни. Однако, биологическая активность гуминовых веществ пелоидов и препаратов, получаемых из них, является малоизученной [1]. Интересен тот факт, что сегодня в научной литературе отсутствуют данные о действии лекарственных средств на основе пелоидов на экскреторную функцию почек. Поэтому объектом нашего исследования явились оригинальные препараты магниевые производные гуминовых, фульвовых и гумусовых кислот, изготовленные на кафедре общей, бионеорганической и биоорганической химии под руководством профессора Н.П. Аввакумовой.

**Целью работы** явилось исследование влияния магниевых производных гуминовых,

фульвовых и гумусовых кислот на экскреторную функцию почек.

**Материалы и методы.** Для изучения острой токсичности опытным животным вводились однократно внутривенно соответствующие экспериментальные средства в дозе 2,5 г/кг, контрольным крысам – 0,9% раствор натрия хлорида в соответствующем объеме. В первые сутки за животными велось непрерывное наблюдение. Длительность эксперимента составила 14 суток. Всего было поставлено 4 серии опытов (3 опытные и 1 контрольная).

Изучение действия экспериментальных препаратов на выделительную функцию почек проводили на белых беспородных крысах обоего пола массой 180-220 г. Животные находились в условиях вивария на стандартном рационе при свободном доступе к воде. Все контрольные и опытные группы включали в себя по десять животных. Всего было проведено 12 серий экспериментов (6 контрольных и 6 опытных серии). Исследуемые препараты вводили подкожно: гуминовое производное магния (в дозах 5 мг/кг и 7,5 мг/кг), фульвовое производное магния (в дозах 0,05 мг/кг и 0,1 мг/кг), гумусовое производное магния (в дозах 0,1 мг/кг и 1 мг/кг) на фоне внутривенного введения водной нагрузки в объеме 3% от массы тела животного [3]. Препарат разводили стерильным изотоническим раствором натрия хлорида непосредственно перед введением животным так, чтобы объем вводимого подкожно препарата составлял всегда 0,2 мл/кг. Крысы контрольной группы получали аналогичное количество стерильного изотонического раствора натрия хлорида подкожно и идентичный объем водной нагрузки внутривенно. После введения препаратов животных помещали в обменные клетки для сбора мочи на 24 ч. Спустя сутки пробы мочи собирались, определялся их объем, концентрация

*Макаренко Надежда Викторовна, аспирант кафедры фармакологии имени ЗДН РФ профессора А.А. Лебедева.*

*Зайцева Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии имени ЗДН РФ профессора А.А. Лебедева. E-mail: 13zen31@mail.ru.*

*Дубищев Алексей Владимирович, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии имени ЗДН РФ профессора А.А. Лебедева.*

*Андриянов Дмитрий Александрович, студент стоматологического факультета, 5 курса, 561 группы, победитель конкурса УМНИК 2015 от кафедры фармакологии имени ЗДН РФ профессора А.А. Лебедева*

натрия, калия (методом пламенной фотометрии на пламенном анализаторе жидкости ПАЖ-2) и креатинина (колориметрическим методом на фотоколориметре КФК-3) [4].

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДЫ

При исследовании острой токсичности магниевых производных гуминовых, фульвовых и гумусовых кислот летальных случаев выявлено не было. За все время наблюдения отклонений в поведении крыс контрольной и опытных групп не отмечалось. Вес опытных животных также не имел достоверных отличий от веса контрольных крыс на протяжении всего эксперимента. Одно-

кратное внутрибрюшинное введение всех экспериментальных средств в дозе 2,5 г/кг не привело к гибели животных, на основании этого можно сделать вывод о том, что препараты относятся к IV классу токсичности (малоопасные вещества) в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76.

При подкожном введении экспериментального средства гумат магния в дозе 5 мг/кг параллельно с внутрижелудочной 3% водной нагрузкой отмечалось достоверное возрастание диуреза на 87%, натрийуреза – на 89%, креатининуриза – на 129% в опытной группе относительно водного контроля, а также снижение калийуреза – на 41% (рис. 1). Следовательно, препарат в указанной дозе стимулирует диурез, как за счет повышения

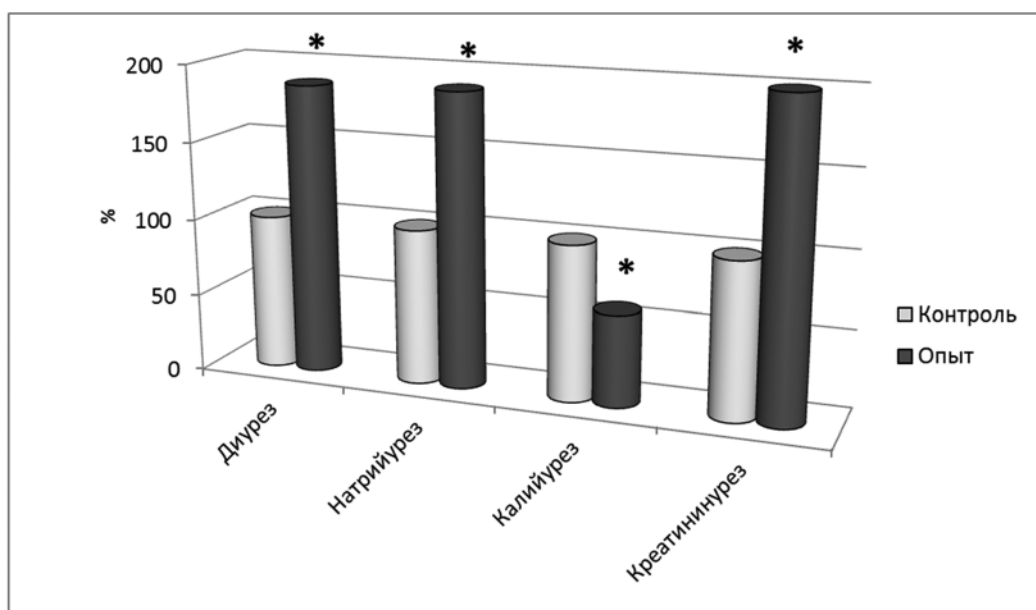


Рис. 1. Влияние подкожного введения гумата магния в дозе 5 мг/кг на почечную экскрецию воды, электролитов и креатинина

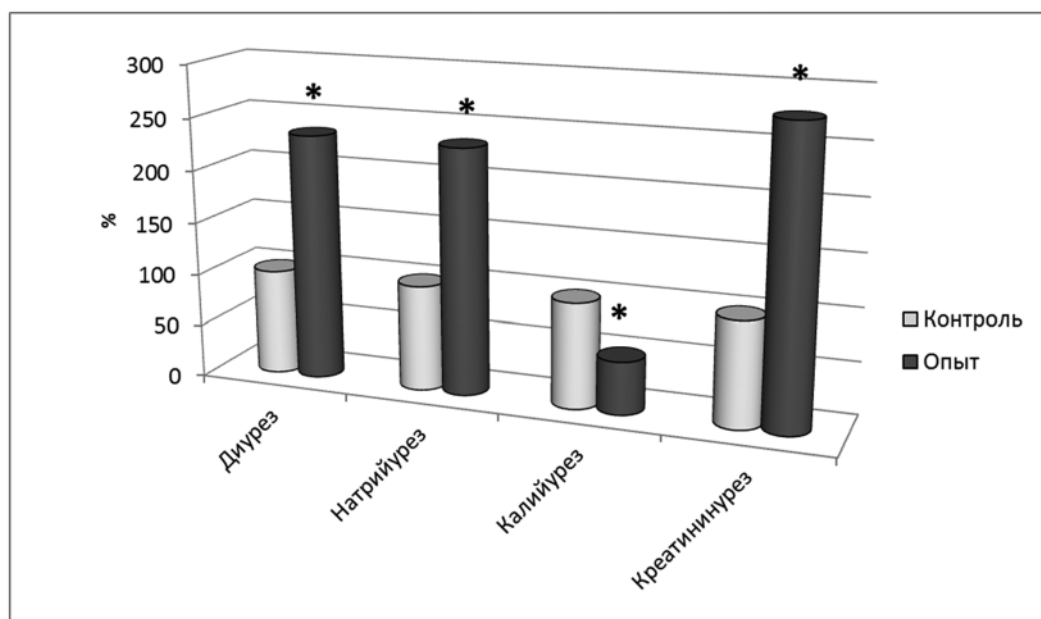
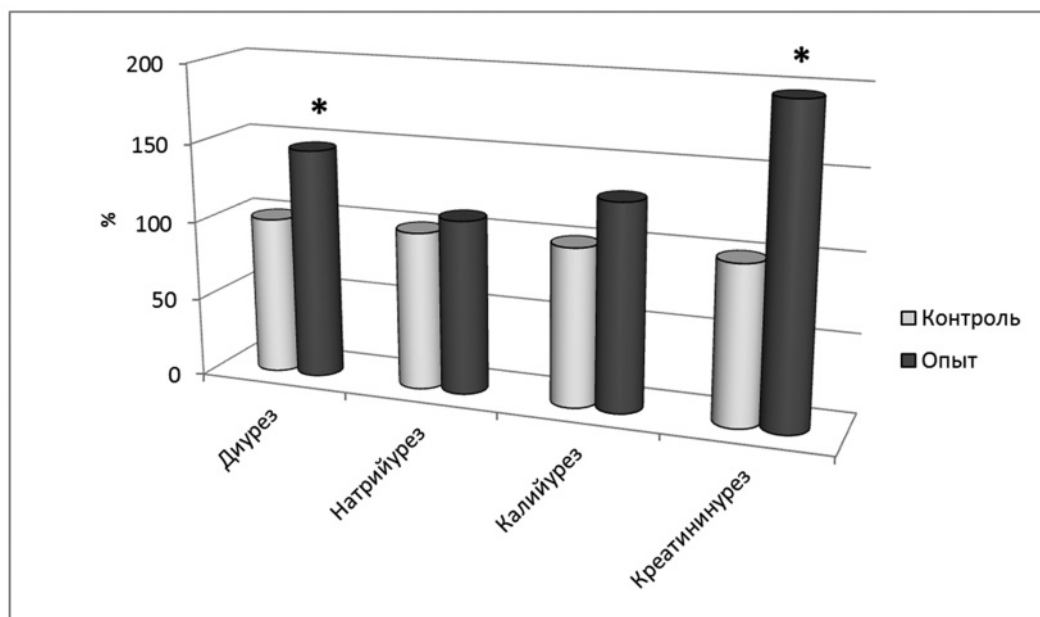
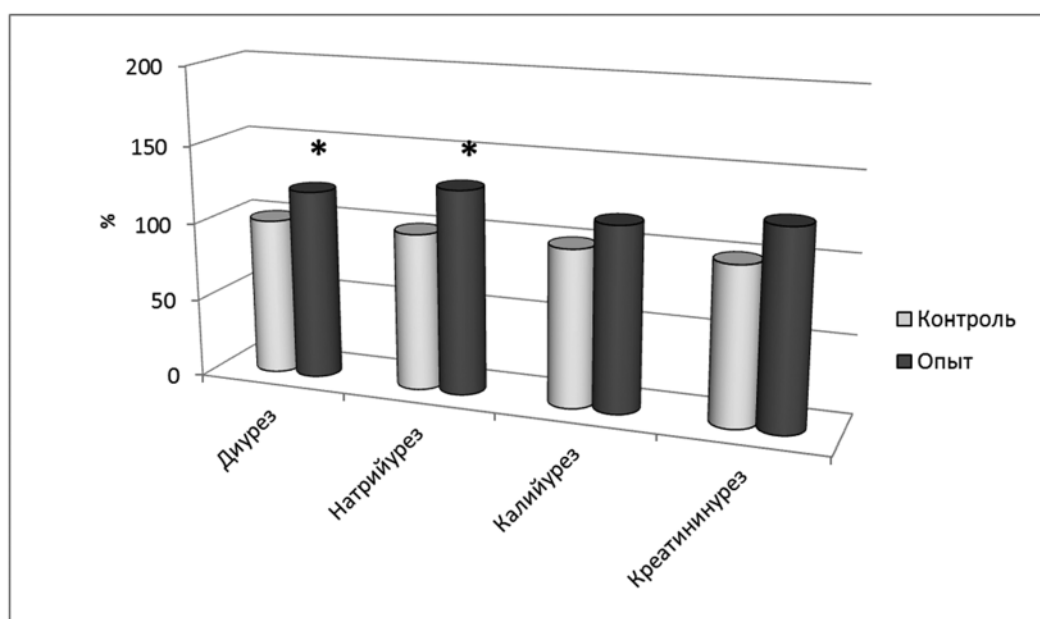


Рис. 2. Влияние подкожного введения гумата магния в дозе 7,5 мг/кг на почечную экскрецию воды, электролитов и креатинина



**Рис. 3.** Влияние подкожного введения фульвата магния в дозе 0,05 мг/кг на почечную экскрецию воды, электролитов и креатинина



**Рис. 4.** Влияние подкожного введения фульвата магния в дозе 0,1 мг/кг на почечную экскрецию воды, электролитов и креатинина

клубочковой фильтрации, так и за счет снижения канальцевой реабсорбции, кроме того, обладает калийсберегающим действием [2].

Введение гуминового производного магния подкожно в дозе 7,5 мг/кг опытными животными привело к выраженному достоверному росту показателей почечной экскреции: диуреза – на 134%, натрийуреза – на 133% и креатининурез – на 177% в опытной группе животных относительно водного контроля; в то же время калийурез снижался на 50%. Значит, увеличение диуреза происходит как за счет клубочкового, так и за счет канальцевого компонента (рис. 2).

В свою очередь, фульват магния в дозе 0,05

мг/кг на фоне внутрижелудочной 3% водной нагрузки достоверно повышал диурез на 46% и креатининурез – на 96% относительно водного контроля преимущественно за счет повышения клубочковой фильтрации (рис. 3)

Введение фульвового производного магния в дозе 0,1 мг/кг опытными животными вызывало достоверный рост показателей выделительной функции почек: диуреза – на 21%, натрийуреза – на 30% и креатининурез – на 25% как за счет повышения клубочковой фильтрации, так и за счет снижения канальцевой реабсорбции (рис. 4).

В то же время гумусовое производное магния при подкожном введении в дозе 0,1 мг/кг привело

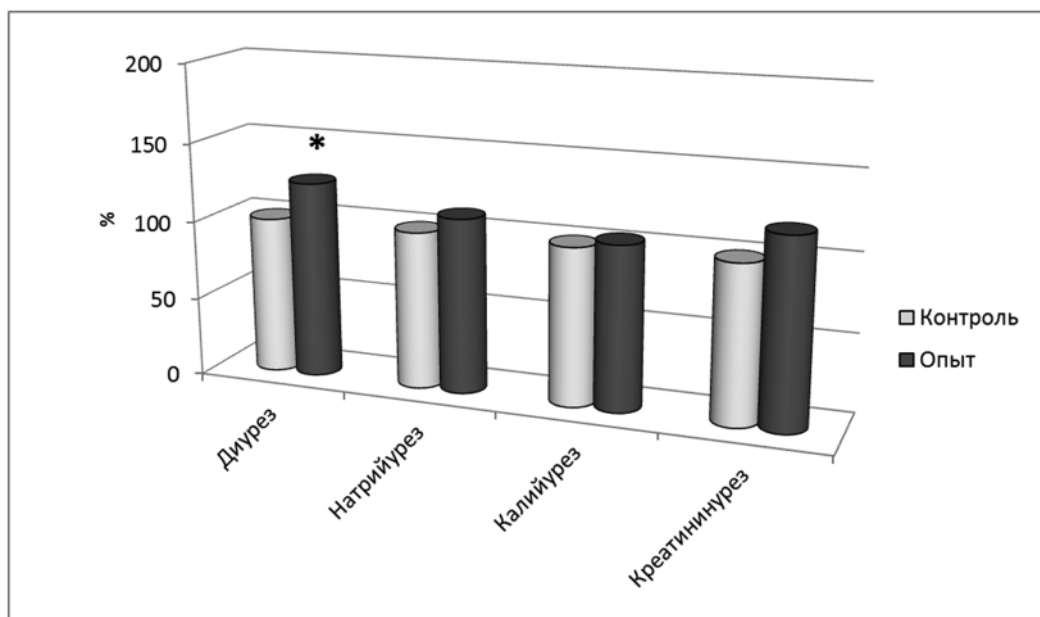


Рис. 5. Влияние подкожного введения гумусового производного магния в дозе 0,1 мг/кг на почечную экскрецию воды, электролитов и креатинина

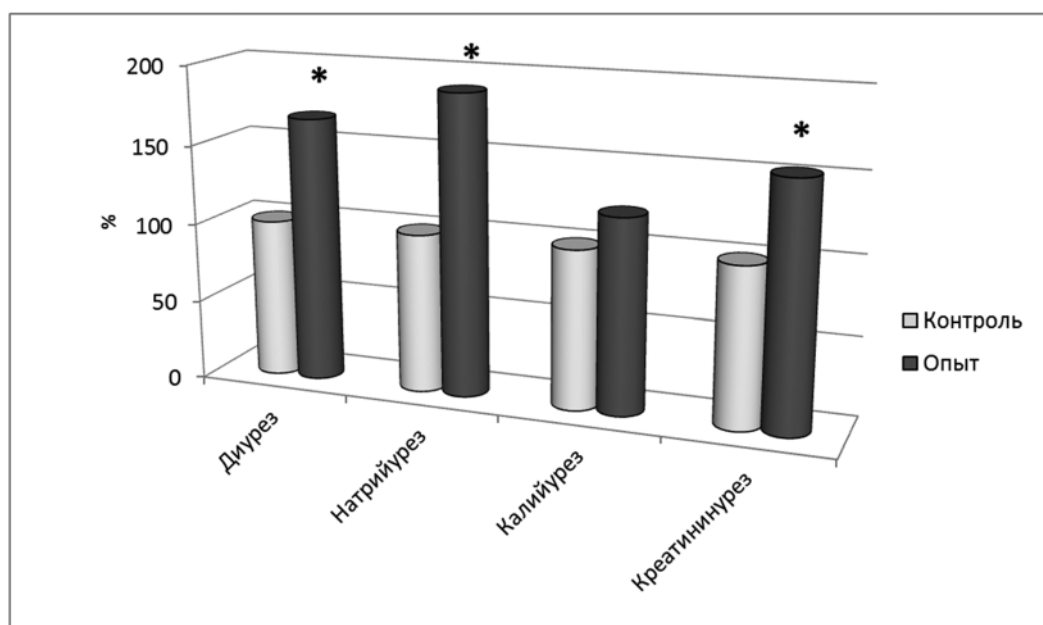


Рис. 6. Влияние подкожного введения гумусового производного магния в дозе 1 мг/кг на почечную экскрецию воды, электролитов и креатинина

к изолированному возрастанию почечной экскреции воды в опытной группе животных на 25% относительно значений водного контроля (рис. 5).

Однако, введение гумусового производного магния в дозе 1 мг/кг у животных опытной группы вызвало выраженное повышение диуреза – на 67%, натрийуреза – на 89% и креатининуреза на 53%, калийурез при этом изменялся незначительно (рис. 6). Таким образом, введение данного препарата в вышеуказанной дозе стимулирует диурез путем повышения клубочковой фильтрации и снижения канальцевой реабсорбции.

Следовательно, магниевые производные и гуминовых, и фульвовых, и гумусовых кислот

проявляют диуретические свойства. Диапазон диуретических доз для магниевых производных отдельных кислот различен. Так, гумат магния проявляет наиболее выраженные диуретические свойства в дозе 7,5 мг/кг, фульват магния – в дозе 0,05 мг/кг, а гумусовое производное магния – в дозе 1 мг/кг.

Диуретические свойства этих экспериментальных средств, по нашему мнению, нуждаются в более детальном изучении в острых и модельных экспериментах на биологических моделях для уточнения механизма их действия.

#### Выводы:

- 1) Однократное подкожное введение гумата

магния экспериментальным животным в дозе 7,5 мг/кг приводит к выраженному росту диуреза, а в дозе 5 мг/кг – к умеренному увеличению диуреза за счет клубочкового и канальцевого компонента.

2) Разовая подкожная инъекция фульвата магния крысам в дозе 0,05 мг/кг способствует росту диуреза преимущественно на счет увеличения клубочковой фильтрации, а в дозе 0,1 мг/кг – росту диуреза исключительно за счет снижения канальцевой реабсорбции.

3) Однократное подкожное введение магниевого производного гумусовых кислот в дозе 1 мг/кг вызывает изолированный умеренный рост диуреза, а в дозе 0,1 мг/кг – значительное увеличение диуреза, как за счет клубочкового, так и за счет канальцевого компонента.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Аввакумова Н.П.* Биохимические аспекты терапевтической эффективности гумусовых кислот лечебных грязей. Самара: Перспектива; СамГМУ, 2002. 124 с.
2. *Дубищев А.В., Аввакумова Н.П., Зайцева Е.Н., Меньших Л.Е.* Мочегонное средство. Патент на изобретение *RUS 2456002*. 20.07.2012.
3. *Зайцева Е.Н., Зайцев А.Р., Дубищев А.В.* Устройство для введения водной нагрузки лабораторным животным. Патент на ПИМ *RUS 115651*. 10.05.2012.
4. *Зайцева Е.Н.* Способ получения диуреза у лабораторных животных. Патент на изобретение *RUS 2494703*. 10.10.2013

## THE STUDY OF ACUTE TOXICITY AND DIURETIC ACTIVITY OF METAL DERIVATIVES OF HUMIC, FULVIC, AND HUMUS ACIDS

© 2015 N.V. Makarenko, E.N. Zaitceva, A.V. Dubishchev, D.A. Andriyanov

Samara State Medical University

Diuretics are widely used in medicine, both as primary and concomitant treatment. There are no scientific data on the effects of humic substances peloids on the excretory function of the kidneys. However, the possibility of their diuretic effect can't be excluded. Therefore, it seems urgent to analyze the impact of peloids, produced from domestic natural sources, on the excretory function of the kidneys.

The aim of the present study was to analyze the influence of the magnesium derivative of humic, fulvic, and humus acids on excretory function of the kidneys. The study of acute toxicity and diuretic activity of experimental means was performed on white outbred rats. To study the acute toxicity of experimental drugs were administered once intraperitoneally at a dose of 2,5 g/kg. For the analysis of the diuretic activity of these drugs were administered subcutaneously: humic derivative of magnesium in doses of 7,5 and 5 mg/kg, fulvic derivative of magnesium in a dose of 0,05 mg/kg and 0,1 mg/kg, humus derivative of magnesium at a dose of 0,1 mg/kg and 1 mg/kg on the background of the water load in the amount of 3% of body weight of animal 24 h of the experiment. It was found out that all studied funds belong to the IV class of toxicity and contribute significantly to the growth of diuresis.

*Keywords:* kidney; excretory kidney function; metal derivatives of humic, fulvic, humus acids; diuresis; saluresis; creatininuresis.

*Nadezhda Makarenko, Postgraduate Student of Department of Pharmacology.*

*Elena Zaitseva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Pharmacology.*

*E-mail: 13zen31@mail.ru.*

*Aleksei Dubishchev, Doctor of Medical Sciences, Professor, The Head of Department of Pharmacology.*

*Dmitrii Andriyanov, Student of Dental Department, the 5th Course, Group 561, the Winner of the Contest UMNİK 2015 from the Department of Pharmacology.*