

УДК 615.322-838.7:577

А. В. Дубищев, Е. Н. Зайцева, Н. В. Макаренко

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, Самара, Россия

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ НА ВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК В НОРМЕ И ПРИ ГЕНТАМИЦИНОВОЙ НЕФРОПАТИИ

Важнейшей задачей медицинской и фармацевтической науки является поиск эффективных лекарственных средств на основе природных биологически активных веществ. Это обосновано тем, что лекарственные средства природного происхождения способны оказывать фармакологический эффект при слабой выраженности побочных действий. Наше внимание привлекли иловые сульфидные грязи, распространенные в Российской Федерации. В ходе исследований было установлено, что гуминовые кислоты, гумат магния, фульвокислоты и фульват магния оказывают диуретическое действие. Гуминовые кислоты обладают нефропротекторными свойствами. Данные свойства обусловлены стабилизирующим влиянием препарата на биологические мембраны.

Ключевые слова: гуминовые кислоты; экскреторная функция почек; гентамицин; нефропротекторное действие

ВВЕДЕНИЕ

Пелоидотерапию можно отнести к одному из самых древних способов лечения различных заболеваний, который успешно применяется в настоящее время. Одной из главных проблем на пути разработки теории и практики применения гуминовых кислот является недостаточная изученность биологической активности, которая обуславливает их терапевтическую эффективность [1]. Объектом нашего исследования явились, прежде всего, гуминовые кислоты, выделенные из гуминовых веществ низкоминерализованных иловых сульфидных грязей санатория «Сергиевские минеральные воды» Самарской области, а также гумат магния, фульвокислоты и фульват магния.

Диуретики являются группой лекарственных средств, которые имеют широкую сферу применения: кардиология, урология, нефрология, инфектология и многое другое. Имеющиеся мочегонные средства обладают рядом недостатков и побочных действий. В настоящее время в литературе не освещен вопрос о действии гуминовых веществ пелоидов на экскреторную функцию почек. Не исключается возможность их диуретического эффекта.

Целью исследования является проведение анализа механизма действия гуминовых кислот на экскреторную функцию почек в норме и при гентамициновой нефропатии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В хронических опытах на крысах изучен дозозависимый эффект гуминовых кислот, фульвокислот, гумата магния и фульвата магния на экскрецию воды, натрия, калия, креатинина на фоне внутрижелудочной 3 % водной нагрузки, которая давалась при помощи специального устройства [5]. Возможный нефропротекторный эффект гуминовых кислот был изучен в хронических экспериментах с моделированием гентамициновой нефропатии [6, 7]. Для оценки тяжести почечной недостаточности в моче регистрировалось содержание мочевины и общего белка. Для изучения механизма действия гуминовых кислот на клеточном уровне были использованы модельные опыты на биологических мембранах. Подходящим объектом стали отрезки тонкой кишки, из которых формировались замкнутые сегменты [3]. Изучался эффект на транспорт натрия гентамицина и комбинации гуминовых кислот с гентамицином [4]. Мембранное действие препаратов было исследовано на отмытых эритроцитах с маркером мембранного транспорта флуоресцентным зондом АНС (1-анилино-8-нафталин-сульфонат). Количество АНС, проникшего внутрь эритроцитов, являлось критерием проницаемости мембран.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных экспериментов было установлено, что гуминовые кислоты в дозе 2,5 мг/кг не вызывают достоверного изменения показателей почечной экскреции воды, натрия, калия и креатинина.

Увеличение дозы гуминовых кислот до 5 мг/кг способствовало росту диуреза на 53 %, натриуреза на 42 %, креатининуриза на 55 %, при этом выведение калия уменьшается на 30 %. При введении аналогичного препарата в дозе 7,5 мг/кг отмечалось возрастание почечной экскреции воды на 87 %, натрия и креатинина – на 68 %, калиурез остается сниженным на 27 %. Препарат в дозе 12,5 мг/кг не вызывает достоверного изменения исследуемых показателей выделительной функции почек. Таким образом, анализ дозозависимого эффекта препарата гуминовых кислот показал, что препарат в дозах 5 мг/кг и 7,5 мг/кг оказывает выраженное стимулирующее действие на экскреторную функцию почек, при этом обладает калийсберегающим действием.

Гумат магния, введенный подкожно в дозе 5 мг/кг, проявлял диуретические свойства, увеличивая почечную экскрецию воды (на 42 %), натрия (на 39 %) и креатинина (на 43 %), снижая калиурез (на 58 %) [2].

В свою очередь при исследовании дозозависимого эффекта фульвокислот была выявлена одна рабочая доза 1 мг/кг, которая приводит к росту диуреза (на 61 %), натриуреза (на 54 %), креатининуриза (на 23 %), калиурез при этом снижается (на 31 %). Дозы 2 мг/кг, 3 мг/кг и 5 мг/кг оказались неэффективными.

Фульват магния в дозе 1 мг/кг при однократном подкожном введении на фоне внутрижелудочной водной нагрузки снижал диурез на 40 %, натриурез – на 45 %, калиурез – на 38 %, креатининуриза изменялся недостоверно. В то же время данный препарат, введенный в дозе 0,1 мг/кг, достоверно увеличивал почечную экскрецию воды (на 21 %), натрия (на 30 %) и креатинина (на 25 %) в опытной группе относительно контроля за 24 ч опыта, почечная экскреция калия не изменялась.

Курсовое введение в течение 7 дней гентамицина параллельно с гуминовыми кислотами предупреждало развитие нефротоксичности у животных. При этом показатели диуреза, салуреза и креатининуриза в опытной группе (гентамицин + гуминовые кислоты) по сравнению с контрольной (гентамицин) оставались повышенными на протяжении всего периода исследования, однако выведение белка и мочевины почками достоверно уменьшалось. Это свидетельствует об относительной сохранности почечных канальцев и клубочков у животных опытной группы.

Детальный механизм нефропротекторного действия гуминовых кислот на клеточном уровне был изучен в модельных опытах на отрезках тонкой кишки и эритроцитах. В результате было выявлено усиление переноса натрия от мукозной поверхности кишки к серозной под влиянием изолированного действия гентамицина. При исследовании совместного действия гуминовых кислот и гентамицина на транспорт натрия отмечалось достоверное уменьшение транспортных процессов в течение всего периода инкубации.

Так как транспорт натрия в нефронах может осуществляться двумя путями: через клетки и межклеточные промежутки, предстояло изучить возможность влияния гентамицина и гуминовых кислот на проницаемость мембран в опытах на эритроцитах при помощи специального флуоресцентного зонда АНС. В результате было установлено, что гентамицин существенно увеличивал поступление зонда внутрь эритроцитов. Значит, гентамицин способствовал увеличению сродства молекул зонда АНС к биомембранам, а также его проникновению внутрь эритроцитов. При добавлении в экспериментальную среду гуминовых кислот и гентамицина характеристика транспортных процессов в мембранах эритроцитов меняется. Препарат гуминовых кислот ослабляет перенос флуоресцентного зонда АНС с наружной поверхности эритроцитов внутрь. Таким образом, гуминовые кислоты оказывают стабилизирующее действие на мембраны кишечника и эритроцитов, что лежит, вероятно, в основе их клеточно-мембранного механизма цитопротекторного действия.

ВЫВОДЫ

1. Гуминовые кислоты в дозах 5 и 7,5 мг/кг увеличивают суточную экскрецию воды, натрия, креатинина, уменьшают выделение калия в хронических опытах на крысах.
2. Гумат магния в дозе 5 мг/кг оказывает стимулирующее действие на выделительную функцию почек, обладает калийсберегающим действием.
3. Фульват магния в дозе 0,1 мг/кг вызывает рост диуреза, салуреза и креатининуриза.
4. Гуминовые кислоты оказывают нефропротекторное действие при гентамициновой нефропатии, стимулируют почечную экскрецию воды, электролитов, креатинина, мочевины, уменьшают выделение почками мочевины и белка.
5. Гуминовые кислоты ослабляют транспорт натрия от мукозной поверхности к серозной на отрезках тонкой кишки и уменьшают перенос флуоресцентного зонда АНС через стенку эритроцитов в модельных экспериментах.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Аввакумова Н. П. Биохимические аспекты терапевтической эффективности гумусовых кислот лечебных грязей / Н. П. Аввакумова. – Самара: Перспектива; СамГМУ, 2002. – 124 с.
2. Дубищев А. В. Пат. № 2456002 РФ Мочегонное средство / А. В. Дубищев, Н. П. Аввакумова, Е. Н. Зайцева, Л. Е. Меньших. Заявка № 2011109970/15. – Заявл.: 16.03.11. Оpubл.: 20.07.12. – Бюл. № 20.
3. Дубищев А. В. Механизм действия серотонина и онданстерона на целлюлярный и парацеллюлярный транспорт натрия в нефронах / А. В. Дубищев, Е. Н. Зайцева // Конф. с междунар. участи-

- ем [«Фармация и общественное здоровье»]: сб. матер. конф. – Екатеринбург, 2008. – С. 112-114.
4. Дубищев А. В. Новое представление о механизме регуляции канальцевого транспорта натрия в нефронах / А. В. Дубищев, Е. Н. Зайцева // «Актуальные вопросы последипломного образования и здравоохранения»: юбилейный сб. науч. работ. – Самара, 2008. – С. 89.
5. Зайцева Е. Н. Пат. на полезную модель № 115651 РФ Устройство для введения водной нагрузки лабораторным животным / Е. Н. Зайцева, А. Р. Зайцев, А. В. Дубищев. Заявка № 2011138631/13. – Заявл.: 20.09.11. Оpubл.: 10.05.12. – Бюл. № 13.
6. Кодакова М. Н. Влияние растительных препаратов на экскреторную функцию почек при острой почечной недостаточности / М. Н. Кодакова, А. В. Дубищев // «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции»: сб. науч. трудов. – Вып. 64. – Пятигорск, 2009. – С. 440-442.
7. Панин В. П. Анализ эффективности фитопрепаратов при острой почечной недостаточности по критерию NO-экскреторной активности / В. П. Панин, А. В. Дубищев, В. А. Куркин // «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции»: сб. науч. трудов. – Вып. 64. – Пятигорск, 2009. – С. 442-445.

УДК 615.322-838.7:577

О. В. Дубищев, О. М. Зайцева, Н. В. Макаренко

МЕХАНІЗМ ДІЇ ГУМІНОВИХ КИСЛОТ НА ВИДІЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК У НОРМІ ТА ПРИ ГЕНТАМІЦИНОВІЙ НЕФРОПАТІЇ

Найважливішим завданням медичної і фармацевтичної науки є пошук нових ефективних лікарських засобів на основі природних біологічно активних речовин. Це зумовлено тим, що лікарські засоби природного походження здатні чинити фармакологічний ефект при слабкій виразності побічної дії. Нашу увагу привернули розповсюджені в Російській Федерації мулові сульфідні грязі. У ході досліджень було встановлено, що гумінові кислоти, гумат магнію, фульвокислоти та фульват магнію чинять діуретичну дію. Гумінові кислоти мають нефропротекторні властивості, зумовлені стабілізуючим впливом препарату на біологічні мембрани.

Ключові слова: гумінові кислоти; екскреторна функція нирок; гентаміцин; нефропротекторна дія

UDC 615.322-838.7:577

A. V. Dubishchev, E. N. Zaitceva, N. V. Makarenko

THE MECHANISM OF ACTION OF HUMIC ACIDS ON EXCRETORY FUNCTION OF KIDNEYS IN NORM AND AT THE GENTAMYCIN NEPHROPATHY

The most important problem of medical and pharmaceutical science is the search of effective medicines on the basis of natural biologically active agents. It is proved by that medicines of a natural origin are capable to render pharmacological effect at weak expressiveness of collateral actions. Our attention was drawn by the fir-tree sulphidic dirt widespread in the Russian Federation. In the research it was established that humic acids, a humate of magnesium, fulvic acids and fulvate of magnesium have diuretics effect. Humic acids possess nephroprotective action. These properties are caused by stabilizing influence of the preparation on biological membranes.

Key words: humic acids; excretory function of kidneys; gentamycin; nephroprotective action

Адрес для переписки:

РФ, 443079, г. Самара, ул. Гагарина, д. 18.

E-mail: 13zen31@mail.ru.

ГБОУ ВПО СамГМУ МЗ РФ

Поступила в редакцию 23.05.2014 г.