

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГУМАТА И ФУЛЬВАТА МАГНИЯ

Зайцева Е.Н., Макаренко Н.В., Дубищев А.В., Аввакумова Н.П., Андриянов Д.А.

*ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, (846) 260-33-67, 13zen31@mail.ru*

Резюме. Актуальной задачей фармакологии в настоящее время является поиск новых лекарственных средств, обладающих разными видами биологической активности, в том числе диуретической. Изучена острая токсичность гумата и фульвата магния, установлено, что оба экспериментальных средства относятся к IV классу токсичности (малоопасные вещества) в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76. Проанализировано действие гумата магния и фульвата магния на почечную экскрецию воды, ионов и креатинина у крыс, установлены диуретические дозы.

Ключевые слова: гумат магния, фульват магния, фуросемид, диуретическая активность, выделительная функция почек, острая токсичность.

**THE STUDY OF ACUTE TOXICITY AND DIURETIC ACTIVITY OF MAGNESIUM
HUMATE AND MAGNESIUM FULVATE**

Zaitceva E.N., Makarenko N.V., Dubishchev A.V., Avvakumova N.P., Andriyanov D.A.

*State budgetary educational institution of higher professional education «Samara state medical University», Ministry of health of Russia, 443099, Samara, Chapaevskaya street, the house 89,
(846) 260-33-67, 13zen31@mail.ru*

Abstract. The actual task of pharmacology is currently a search for new drugs with different biological activities, including a diuretic. Studied acute toxicity of humic substances and fulvate magnesium, it was found that both experimental tools belong to class IV toxicity (low hazardous substances) in accordance with GOST 12.1.007-76. Analyzed the effect of humate magnesium and fulvate magnesium on renal excretion of water, ions and creatinine in rats, installed diuretic doses.

Keywords: magnesium humate, magnesium fulvate, furosemide, diuretic activity, the excretory function of the kidneys, acute toxicity.

Введение

Одной из актуальных задач современной фармакологии и нефрологии является поиск лекарственных средств, обладающих диуретической активностью. Объясняется это нефропротекторными свойствами мочегонных средств, прежде всего за счет усиления почечной экскреции воды, солей, продуктов белкового обмена и токсических веществ [1]. Нас заинтересовали экспериментальные средства природного происхождения гумат магния и фульват магния, полученные из отечественного сырья гуминовых веществ пелоидов на кафедре общей, бионеорганической и биоорганической химии СамГМУ. Данной группе соединений свойственны различные виды биологической активности [2]. Однако, в литературных источниках отсутствуют данные о влиянии металлопроизводных гуминовых и фульвовых кислот на экскреторную функцию почек. В связи с этим представляется интересным изучить острую токсичность и диуретическую активность некоторых экспериментальных средств из этой группы.

Цель настоящего исследования – изучить острую токсичность и диуретическую активность гумата магния и фульвата магния.

Материалы и методы

Объектами нашего исследования явились экспериментальные средства производные гуминовых веществ пелоидов гумат магния и фульват магния. Все опыты были проведены на базе кафедры фармакологии имени ЗДН РФ профессора А.А. Лебедева СамГМУ. Эксперименты по изучению острой токсичности данных препаратов и их влияния на выделительную функцию почек проводились на беспородных крысах альбиносах обоего пола массой 180-220 г. Животные содержались в условиях вивария на обычном рационе при свободном доступе к воде. Всего было проведено 3 серии экспериментов по исследованию острой токсичности металлопроизводных фульвокислот и 9 серий экспериментов по изучению их диуретической активности (из них 4 – контрольных и 5 – опытных серий). В каждой серии по 10 животных.

Для изучения острой токсичности гумата магния и фульвата магния крысам опытных групп однократно внутрибрюшинно вводились соответствующие экспериментальные средства в дозе 2,5 г/кг. Животным контрольной группы вводили внутрибрюшинно 0,9% раствор

натрия хлорида в соответствующем объеме. В первый день животные находились под непрерывным наблюдением. Общая продолжительность эксперимента составила 14 суток.

В опытах по исследованию влияния экспериментальных средств на экскреторную функцию почек intactных крыс вводили подкожно 0,5% растворы препаратов. Гумат магния в дозе 5 мг/кг, а фульват магния в дозах 0,05 мг/кг, 0,1 мг/кг и 1 мг/кг на фоне внутрижелудочного введения водной нагрузки в объеме 3% от массы тела животного при помощи специального устройства [3, 4]. При необходимости препараты разводили стерильным 0,9% раствором натрия хлорида непосредственно перед введением крысам, объем вводимого раствора составлял всегда 0,2 мл/кг. Контрольные животные получали идентичное количество стерильного изотонического раствора натрия хлорида подкожно и аналогичную водную нагрузку внутрижелудочно. После этого крысы рассаживались в обменные клетки на сутки для сбора мочи. Через 24 ч порции мочи собирались, определялся их объем, концентрация натрия и калия методом пламенной фотометрии и креатинина колориметрическим методом [5].

Результаты исследования

В ходе исследования острой токсичности при внутрибрюшинном введении 5% растворов гумата магния и фульвата магния летальных случаев зарегистрировано не было. На протяжении всего времени наблюдения нарушений в поведенческой активности крыс опытных групп и контрольной группы не отмечалось. Масса тела опытных животных не имела достоверных отличий от веса контрольных крыс на протяжении всего эксперимента. Однократное внутрибрюшинное введение гумата магния/фульвата магния в дозе 2,5 г/кг не привело к гибели животных, на основании этого можно сделать вывод о том, что экспериментальные средства относятся к IV классу токсичности (малоопасные вещества) в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76.

В ходе постановки хронических экспериментов по исследованию влияния экспериментальных средств на экскреторную функцию почек были получены следующие результаты. Однократное подкожное введение гумата магния в дозе 5 мг/кг привело к достоверному росту диуреза с $1,49 \pm 0,09$ мл/сут в контроле до $2,67 \pm 0,23$ мл/сут в опыте (на 79%, $p=0,000$), натрийуреза – с $457,84 \pm 56,93$ мкмоль/сут до $827,09 \pm 101,57$ мкмоль/сут (на 81%, $p=0,005$) и креатининуриза – с $1,93 \pm 0,16$ мг/сут до $4,21 \pm 0,37$ мг/сут (на 118%, $p=0,000$), калийурез при этом достоверно снижался с $107,65 \pm 10,50$ мкмоль/сут до $61,10 \pm 10,61$ мкмоль/сут (на 43%, $p=0,006$) (рис. 1). Следовательно, гумат магния в вышеуказанной дозе

оказывал диуретическое действие за счет снижения канальцевой реабсорбции и повышения клубочковой фильтрации, обладал выраженным калийсберегающим действием.

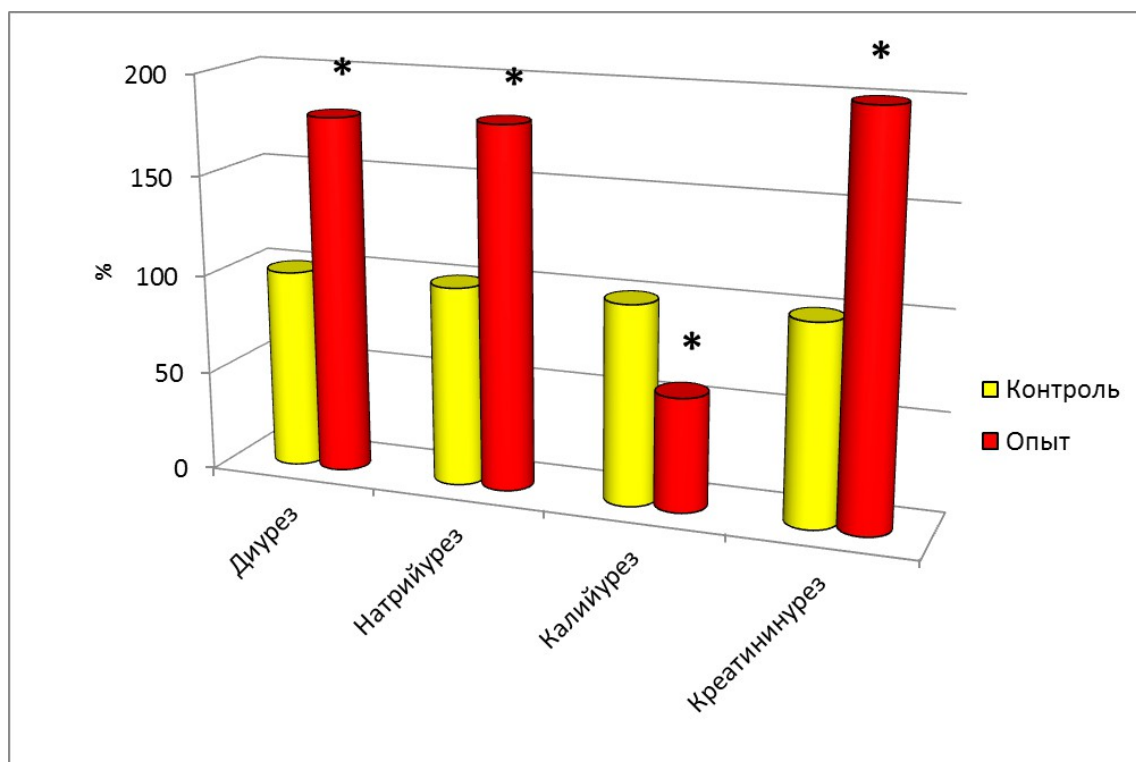


Рисунок 1. Влияние подкожного введения гумата магния в дозе 5 мг/кг на суточную экскреторную функцию почек intactных крыс

Примечание: здесь и далее *- достоверность отличий опытных значений от контрольных показателей.

В тоже время фульват магния в зависимости от используемой дозы оказал разнонаправленное действие на почечную экскрецию воды, электролитов и креатинина. Так данный препарат в минимальной дозе 0,05 мг/кг вызывал значительное достоверное увеличение показателей диуреза с $1,71 \pm 0,11$ мл/сут в контрольной группе до $2,50 \pm 0,20$ мл/сут в опытной группе (на 46%, $p=0,003$) и креатининуреза с $0,20 \pm 0,03$ мг/сут до $0,40 \pm 0,05$ мг/сут (на 100%, $p=0,003$), натрийурез и калийурез при этом имели тенденцию к повышению, но изменялись недостоверно (рис. 2). Значит, фульват магния в минимальной дозе стимулирует диурез преимущественно за счет увеличения клубочковой фильтрации.

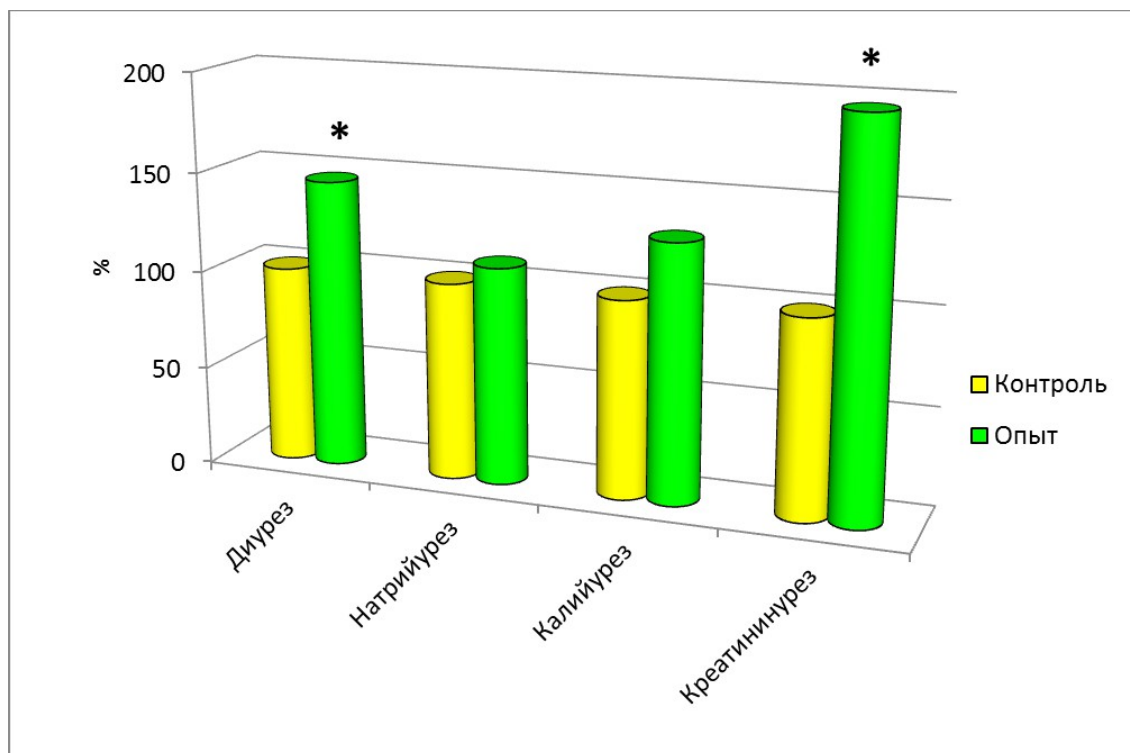


Рисунок 2. Влияние подкожного введения фульвата магния в дозе 0,05 мг/кг на суточную экскреторную функцию почек интактных крыс

Аналогичный препарат введенный в дозе 0,1 мг/кг способствовал менее интенсивному росту показателей диуреза с $1,60 \pm 0,08$ мл/сут в контроле до $1,94 \pm 0,13$ мл/сут в опыте (на 21%, $p=0,049$) и натрийуреза с $401,69 \pm 35,92$ мкмоль/сут до $536,33 \pm 32,62$ мкмоль/сут (на 30%, $p=0,012$), почечная экскреция калия и креатинина повышалась недостоверно (рис. 3). Таким образом, фульват магния в дозе 0,1 мг/кг обладает умеренным диуретическим и натрийуретическим действием исключительно за счет снижения канальцевой реабсорбции воды и натрия.

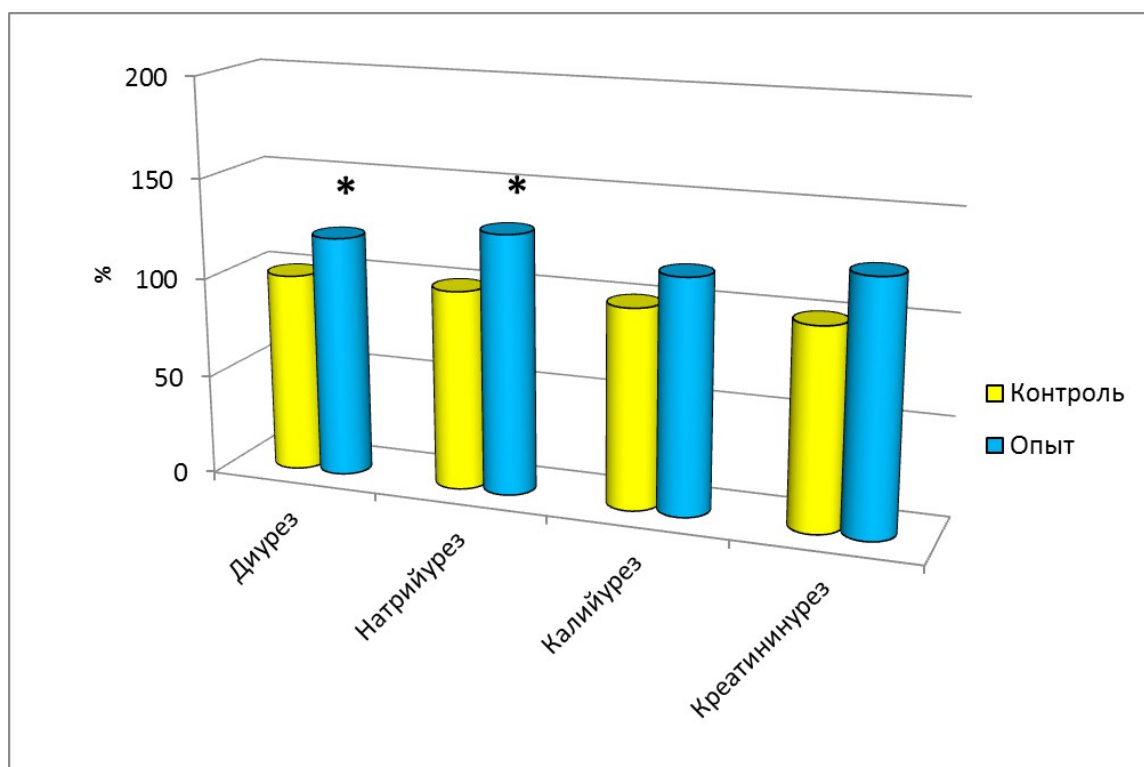


Рисунок 3. Влияние подкожного введения фульвата магния в дозе 0,1 мг/кг на суточную экскреторную функцию почек интактных крыс

В свою очередь максимальная доза фульвата магния 1 мг/кг, введенная подкожно, привела к статистически достоверному выраженному антидиурезу: диурез при этом снизился с $1,60 \pm 0,08$ мл/сут в контроле до $0,96 \pm 0,04$ мл/сут в опыте (на 40%, $p=0,000$), натрийурез – с $401,69 \pm 35,92$ мкмоль/сут до $221,07 \pm 15,65$ мкмоль/сут (на 45%, $p=0,000$), калийурез – с $153,81 \pm 15,98$ мкмоль/сут до $97,51 \pm 7,52$ мкмоль/сут (на 37%, $p=0,005$), креатининурез изменялся недостоверно (рис. 4). Следовательно, фульват магния в максимальной дозе 1 мг/кг при подкожном введении вызывает стойкую реакцию снижения диуреза и салуреза, стимулируя обратную реабсорбцию воды и ионов в почечных канальцах.

В качестве препарата сравнения был взят фуросемид в пороговой дозе 1 мг/кг. При его введении подкожно у животных опытной группы в сравнении с контролем достоверно повышался диурез с $1,98 \pm 0,11$ мл/сут до $2,44 \pm 0,13$ мл/сут (на 23%, $p=0,014$) и натрийурез с $403,68 \pm 32,08$ мкмоль/сут до $529,24 \pm 43,46$ мкмоль/сут (на 31%, $p=0,031$), выделение почками калия и креатинина возрастало недостоверно (рис. 5). Значит, фуросемид в пороговой дозе проявляет умеренные диуретические и натрийуретические свойства.

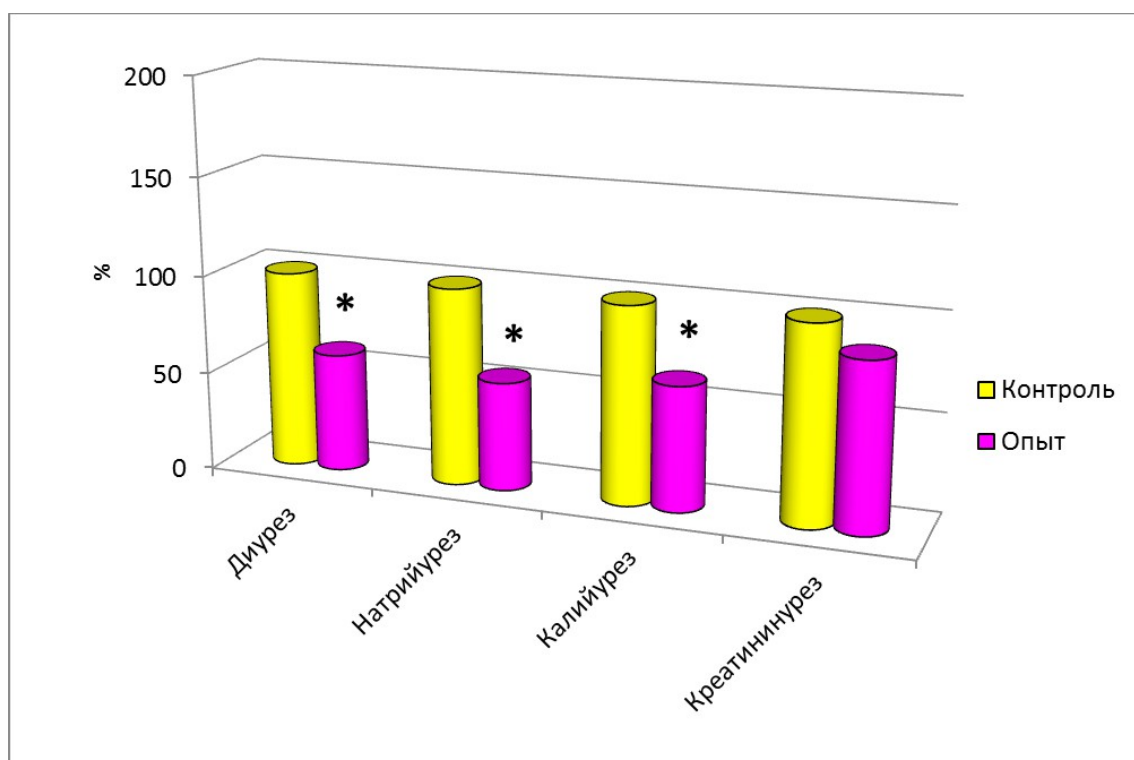


Рисунок 4. Влияние подкожного введения фульвата магния в дозе 1 мг/кг на суточную экскреторную функцию почек intactных крыс

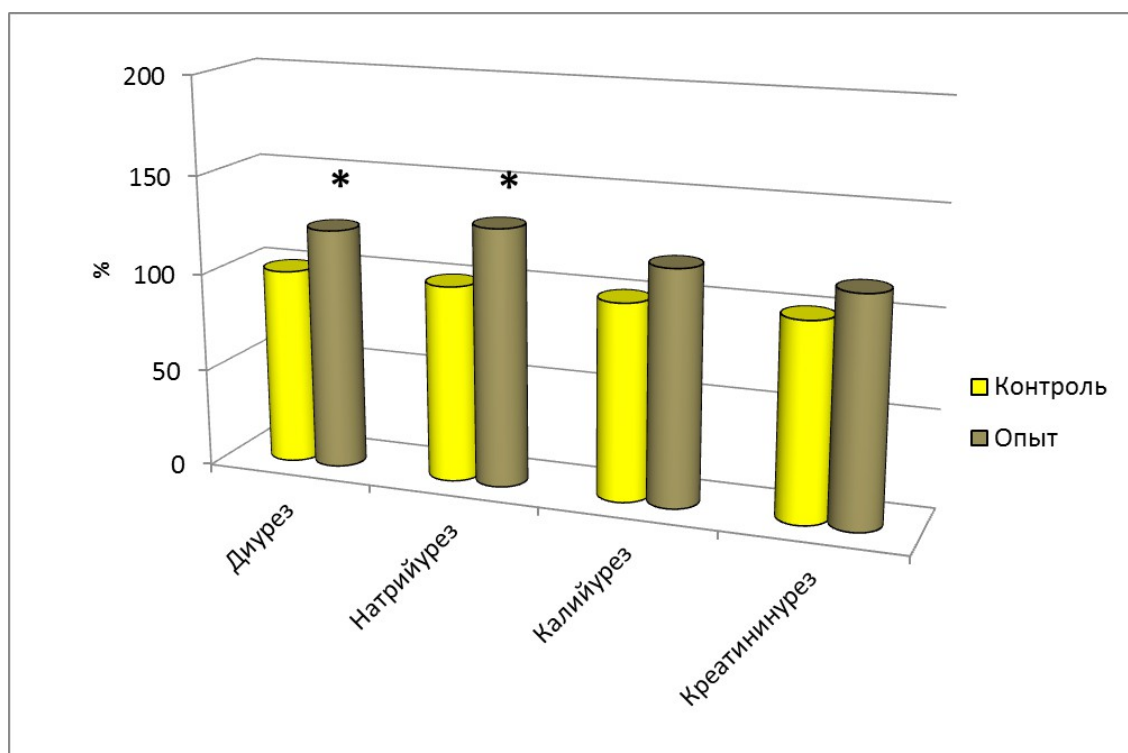


Рисунок 5. Влияние подкожного введения фуросемида в пороговой дозе 1 мг/кг на суточную

экскреторную функцию почек intactных крыс

Обсуждение

При изучении острой токсичности гумата магния и фульвата магния путем однократного внутрибрюшинного введения препаратов в дозе 2,5 г/кг и последующего наблюдения было установлено, что данные экспериментальные средства могут быть отнесены к IV классу токсичности, малоопасные вещества, в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76. Экспериментальным путем также были установлены диуретические дозы для гумата и фульвата магния. Причем гумат магния в дозе 5 мг/кг проявил более выраженные диуретические и креатининуретические свойства, чем препарат сравнения фуросемид в пороговой дозе 1 мг/кг. Фульват магния, в свою очередь, в минимальной дозе 0,05 мг/кг по силе мочегонного действия оказался близок к фуросемиду в пороговой дозе, однако не проявил салуретического эффекта и превзошел по креатининуретическому действию. Магниевое производное фульвовой кислоты в дозе 0,1 мг/кг способствовало диуретической и салуретической реакции, аналогичной фуросемиду в пороговой дозе. Следует также отметить, что магния фульват в дозе, аналогичной фуросемиду, 1 мг/кг, проявил выраженные антидиуретические и антисалуретические свойства.

Выводы

1. В экспериментах на крысах установлено, что гумат и фульват магния относятся к IV классу токсичности, малоопасные вещества, в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76.
2. Магниевое производное гуминовой кислоты, введенное подкожно в дозе 5 мг/кг, обладает выраженными диуретическими и креатининуретическими свойствами, превосходящими по силе препарат сравнения фуросемид в пороговой дозе.
3. Фульват магния в минимальной дозе 0,05 мг/кг аналогично гумату магния в дозе 5 мг/кг стимулирует диурез и креатининурез, однако уступает ему по силе эффекта.
4. Магниевое производное фульвовой кислоты в дозе 0,1 мг/кг повышает диурез и салурез аналогично препарату сравнения фуросемиду в пороговой дозе 1 мг/кг.
5. Фульват магния при подкожном введении в дозе 1 мг/кг статистически достоверно угнетает диурез и салурез в опытах на крысах.

Список литературы

1. Дубищев, А.В. Механизм действия гуминовых кислот на выделительную функцию почек в норме и при гентамициновой нефропатии / А.В. Дубищев, Е.Н. Зайцева, Н.В. Макаренко // Український біофармацевтичний журнал. – 2014. - № 5 (34). - С. 13-15.
2. Аввакумова, Н.П. Биохимические аспекты терапевтической эффективности гумусовых кислот лечебных грязей / Н.П. Аввакумова. – Самара: Перспектива; СамГМУ, 2002. – 124 с.
3. Дубищев, А.В. Мочегонное средство / А.В. Дубищев, Н.П. Аввакумова, Е.Н. Зайцева, Л.Е. Меньших // Патент на изобретение RUS 2456002 . 20.07.2012.
4. Зайцева Е.Н., Зайцев А.Р., Дубищев А.В. Устройство для введения водной нагрузки лабораторным животным // Патент на полезную модель RUS 115651 10.05.2012.
5. Зайцева, Е.Н. Лекарство и гравитация: перспективы исследования эффективности взаимодействия / Е.Н. Зайцева, А.В. Дубищев, Н.П. Аввакумова, Л.Е. Меньших // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2012. - Т. 14, № 5-3. - С. 723-725.