

УДК 615.099.08+615.322-57.084.1

ИЗУЧЕНИЕ АНТИТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СОЛЕЙ ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

А.В. БУЗЛАМА¹
Ю.Н. ЧЕРНОВ²
Ю.М. ДРОНОВА²
М.А. АСТАНИНА²

¹⁾ Воронежский
государственный
университет

²⁾ Воронежская
государственная
медицинская академия
им.Н.Н. Бурденко

e-mail:
buzlamaa@yandex.ru

Статья посвящена экспериментальным доклиническим исследованиям антитоксической активности объектов природного происхождения – солей гуминовых кислот, получаемых из лигнина, сапропелей и леонардита. Исследования проведены на 5 моделях интоксикаций 2-х различных категорий: психотропными лекарственными веществами (клозапин, гексенал и мединал); индукторами свободно-радикального окисления (окисленная олеиновая кислота и мезоксалиломочевина). Установлено, что наибольшую антитоксическую активность проявляет лигногумат, причем степень его эффективности на модели гексеналового сна (снижение длительности сна на 59,7%) сопоставима с эталоном сравнения – препаратом эссенциальных фосфолипидов. При отравлении клозапином лигногумат повышает выживаемость животных (на 33,4%), улучшает клиническое состояние, снижает проявления цитолиза гепатоцитов (снижение АлАТ до нормальных значений через 96 часов), наиболее эффективной является схема комбинированной терапии, включающая лигногумат и поливинилпирролидон. При интоксикации окисленной олеиновой кислотой и мезоксалиломочевинной лигногумат дозозависимо и с учетом схемы введения повышает выживаемость животных (максимально на 40-60%), предотвращает снижение массы тела в раннем посттоксическом периоде. Таким образом, дезинтоксикационная активность лигногумата обусловлена способностью повышать антитоксическую функцию печени и антирадикальными свойствами.

Ключевые слова: гуматы, гуминовые вещества, отравления, интоксикации, фармакология.

Введение. Поиск новых дезинтоксикационных лекарственных средств является актуальной задачей современной фармакологии, так как с каждым годом увеличивается перечень известных токсических соединений всех категорий, в том числе сохраняется высокая частота встречаемости интоксикаций лекарственными веществами [5]. Одним из наиболее широко применяемых дезинтоксикационных средств группы адсорбентов является лигнин [6], содержащийся например, в таком известном лекарственном препарате как полифепан. Продуктами гидролиза лигнина являются гуминовые вещества их соли (гуматы), однако в настоящее время монокомпонентные лекарственные препараты солей гуминовых кислот не зарегистрированы в РФ. Известна способность гуминовых веществ связывать различные субстраты, что обычно характеризуется как дезинтоксикационная активность, реализующаяся на физическом уровне (адсорбция), а так же путем химических и физико-химических взаимодействий (ионообмен, комплексообразование и др.) [1]. Следует предположить большую эффективность и больший антитоксический спектр активности гуминовых веществ по сравнению с простыми физическими адсорбентами. Однако, комплексообразующие свойства гуминовых веществ известны в основном из области химии и агрохимии. Напротив, в отношении организма млекопитающих и человека свидетельства их антитоксического действия крайне ограничены, включая, например, экспериментальные данные о способности торфяного гумата натрия снижать гибель животных при интоксикациях стрихнином, фенилгидразином и тетрахлорметаном [3]. В связи с вышеизложенным, актуальным представляется дальнейшее изучение различных компонентов антитоксической активности солей гуминовых кислот.

Цель исследования – изучение антитоксической активности солей гуминовых кислот различного происхождения на экспериментальных моделях интоксикаций токсическими агентами двух различных категорий: 1 – психотропными

лекарственными веществами (клозапин, барбитураты – гексенал и мединал); 2 – индукторами процессов свободно-радикального окисления (окисленная олеиновая кислота и мезоксалиломочевина).

Выбор моделей интоксикаций клозапином и барбитуратами обусловлен высоким удельным весом отравлений психотропными средствами в общей структуре лекарственных отравлений [5], что свидетельствует о необходимости дальнейшего поиска лекарственных средств антитоксического действия. Выбор моделей свободно-радикальной патологии обусловлен с одной стороны – универсальностью механизма свободно-радикального повреждения клеток при различных патологических процессах, в т.ч. при острых отравлениях психотропными средствами, включая клозапин [4] и, с другой стороны, сведениями об антиоксидантной активности солей гуминовых кислот [8].

Материалы и методы исследования. Объектами исследования являлись: раствор солей гуминовых кислот, получаемых при гидролизе лигнина (экспериментальный препарат, условно названный лигногумат), натриевые и калиевые соли гуминовых кислот, получаемые из бурого угля (гумат леонардита), натриевые соли гуминовых кислот, получаемые из придонных пресноводных грязей (сапропелевый гумат). Исследования проведены в экспериментах на 350 лабораторных животных, из них 220 крыс и 130 мышей.

Для моделирования отравлений психотропными средствами использовали: интоксикацию атипичным нейрелептиком клозапином (субстанция-порошок Азалептин, производства ОАО «Органика», Россия); модели наркотического сна, вызываемого барбитуратами – 5,5-диэтилбарбитуратом натрия (субстанция-порошок Мединал, производства «Усолье-Сибирский ХФЗ», Россия) и 1,5-диметил-5 (циклогексен-1-ил)-барбитуратом натрия (порошок Гексенал, производства «Рижский ХФЗ», Латвия). Модель гексеналового сна [7] использовали в качестве скрининговой тест-модели, позволяющей выбрать из трех изучаемых объектов один наиболее перспективный для дальнейших исследований. В качестве моделей интоксикаций, связанных с активацией свободно-радикальных процессов в организме были выбраны интоксикация мезоксалиломочевинной и окисленной олеиновой кислотой. Окисленную олеиновую кислоту получали по методу Ю.Б. Кудряшова, 1964 [2] из цис-9-октадеценовой кислоты (кислота олеиновая, производства ЗАО «Вектон», Россия). Мезоксалиломочевину (химический реактив Аллоксана тетрагидрат, производства «Sigma-Aldrich Chemie GmbH», Швейцария) вводили в виде 3,0% водного раствора. Для получения острых интоксикаций экспериментально подбирали дозы токсикантов, приближающиеся к LD₅₀.

Животные находились в условиях вивария при равнозначных стандартных параметрах содержания и кормления. Исследования проводились при соблюдении общепринятых международных принципов по гуманному обращению с лабораторными животными согласно Хельсинской декларации и Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986). Эвтаназию животных осуществляли передозировкой хлороформного наркоза. Математическая обработка результатов проводилась методами медико-биологической статистики с расчетом средних значений, ошибки среднего и достоверности изменений при помощи t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования. Скрининг антитоксической активности экспериментальных препаратов солей гуминовых кислот проводили на модели «гексеналовая проба», позволяющей по способности сокращать длительность наркотического сна определить влияние препаратов на антитоксическую функцию печени. Исследования проведены на 30 белых беспородных крысах самцах массой тела 320,5±5,0 г; 5 групп (по 6 животных в каждой), из которых 1 являлась контрольной (здоровые животные, которым вводили только гексенал), 4 группы – опытных. Одна опытная группа – для препарата сравнения, в качестве которого выбрали эталонный гепатопротектор, содержащий эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) – препарат Эссенциале Н (производства «A.Nattermann and Cie., GmbH», Германия). Три опытных группы для изучаемых экспериментальных препаратов – гумата леонардита, сапропелевого гумата и лигногумата. Гексенал вводили в виде 4,0% водного раствора

однократно внутривенно в дозе 60,0 мг/кг, что эквивалентно объему 0,35 мл/300 г массы тела крысы. ЭФЛ вводили в виде официального раствора однократно подкожно за 24 часа до введения гексенала в дозе 80,0 мг/кг. Изучаемые препараты вводили в виде водных растворов 1,0% концентрации в дозе 10,0 мг/кг однократно за 40 минут до введения гексенала; гуamat леонардита и сапропелевый гуamat – перорально; лигногуamat – внутримышечно. Основным критерий эффективности – продолжительность сна, которую определяли как разницу между временем засыпания и временем пробуждения. Дополнительный критерий – длительность периода засыпания (латентный период сна – $T_{лат}$), которую рассчитывали как разницу во времени между введением гексенала и регистрацией собственно сна. Время засекали при помощи секундомера. Препарат считали обладающим антитоксической активностью в случае, если он обеспечивал снижение длительности сна по сравнению с контрольной группой животных. Общее время непрерывного наблюдения – 120 минут. Установлено, что средняя длительность гексеналового сна у здоровых животных контрольной группы составила $73,57 \pm 11,66$ мин. При этом в контрольной группе максимальная длительность сна не превышала 120 минут, длительность латентного периода сна составляла $5,00 \pm 0,43$ мин, причем достоверных значимых различий по $T_{лат}$ между контрольной и опытными группами выявлено не было. Препарат-эталон сравнения ЭФЛ обеспечивал достоверное снижение длительности сна на 58,1% по сравнению с контролем (табл. 1). На фоне влияния гуамата леонардита выявлено снижение длительности сна на 41,8%, при применении сапропелевого гуамата – на 31,8%, что незначительно уступает эффективности ЭФЛ. Под воздействием лигногуамата выявлено достоверное снижение длительности сна на 59,7%, что сопоставимо с эффектом эталона сравнения – ЭФЛ. Кроме того, при клинических наблюдениях за животными данной опытной группы установлено, что 33,3% животных (2 из 6 подопытных) не уснули вообще. Таким образом, на модели гексеналового сна доказана способность гуамата леонардита, сапропелевого гуамата и лигногуамата снижать длительность наркотического сна, вызываемого барбитуратами, что характеризует их антитоксическую активность. Наиболее выраженный антитоксический эффект характерен для лигногуамата, причем степень его эффективности сопоставима с эффектом эталона сравнения – препаратом эссенциальных фосфолипидов. В связи с вышеизложенным, в качестве перспективного объекта для дальнейшего изучения антитоксической активности был выбран именно лигногуamat.

Таблица 1

Влияние гуминовых препаратов на длительность «гексеналового сна»

Показатель	Контроль	Эталон сравнения – ЭФЛ	Гуamat леонардита	Лигногуамат	Сапропелевый гуamat
$T_{лат}$, мин	$5,00 \pm 0,43$	$5,98 \pm 0,34$	$5,80 \pm 1,35$	$4,75 \pm 0,25$	$5,33 \pm 0,56$
разница с контролем, %	–	+19,6	+16,0	-5,0	+6,7
Длительность сна, мин.	$73,57 \pm 11,66$	$30,8 \pm 2,96^{**}$	$42,80 \pm 9,42$	$29,67 \pm 11,96^*$	$50,17 \pm 14,47$
разница с контролем, %	–	-58,1	-41,8	-59,7	-31,8
Кол-во уснувших животных, %	100,0	100,0	100,0	66,6	100,0

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – достоверность различий при сравнении с контролем.

На модели мексеналового сна целью исследования являлось подтверждение способности солей гуминовых кислот влиять на антитоксическую функцию печени и индуцировать метаболизм производного барбитуровой кислоты длительного действия – мексенала. Исследования проведены на 20 самцах белых мышей массой тела $20,5 \pm 5,6$ г; 3 группы – интактная ($n=7$, здоровые животные), контрольная ($n=6$, вводили мексенал без введения других веществ), опытная ($n=7$, вводили лигногуamat до



введения медунала). Медунал вводили в виде 1,0% водного раствора в дозе 250,0 мг/кг однократно подкожно, что соответствует максимальной терапевтической дозе для человека. Животным опытной группы вводили лигногумат в дозе 10,0 мг/кг однократно внутримышечно за 1 час до введения медунала. Оценку эффективности проводили по способности уменьшать длительность медуналового сна. Установлено, что в контрольной группе животных длительность латентного периода сна составила $29,00 \pm 1,70$ минут, общая длительность сна не превышала 24 часов, через 4 часа количество проснувшихся животных составило 20,0%. Лигногумат вызывал незначительное снижение $T_{лат}$ на 3,9%. Через 4 часа на фоне применения лигногумата выявлена тенденция к увеличению количества проснувшихся животных на 8,6%, при этом общая длительность сна животных, проснувшихся в течение первых 4-х часов являлась достоверно меньшей на 21,5%, чем в контроле (табл. 2). Через 18 часов все животные (100,0%) опытной и контрольной групп пробудились самостоятельно, летальности не выявлено. Таким образом, подтверждена способность лигногумата уменьшать продолжительность наркотического сна, вызываемого медуналом, что следует расценивать как проявление его антитоксических свойств.

Таблица 2

Влияние лигногумата на длительность «медуналового сна»

Показатель	Контроль	Лигногумат
$T_{лат.}$, мин	$29,00 \pm 1,70$	$27,86 \pm 2,07$
разница с контролем, %	–	-3,9
Кол-во проснувшихся животных через 4 ч, %	20,0	28,6
Длительность сна животных, проснувшихся в течение 4-х часов, мин.	$190,50 \pm 14,50$	$149,50 \pm 13,50^*$
разница с контролем, %	–	-21,5

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий при сравнении с контролем.

На модели отравления нейрорептиком клозапином целью исследования являлось подтверждение антитоксических свойств лигногумата при отравлениях психотропными средствами. Исследования проведены на 60 самцах белых крыс массой тела $180,0 \pm 20,0$ г; 5 групп по 12 голов в каждой. Интоксикацию моделировали путем введения клозапина однократно внутрижелудочно в виде 2,5% раствора на пропиленгликоле в дозе 200,0 мг/кг, приближающейся к LD_{50} . Контрольной группе животных после введения клозапина не вводили никакие вещества. Одной из опытных групп животных вводили препарат-эталон сравнения, в качестве которого использовали средство базисной дезинтоксикационной терапии – поливинилпирролидон (препарат Гемодез, производства ОАО «Биохимик», Россия) в дозе 6,0 мг/кг внутривенно трехкратно через 2 ч, 24 ч и 48 ч после отравления. Животным 3-х других опытных групп на фоне базисной терапии поливинилпирролидоном дополнительно вводили лигногумат двукратно внутримышечно через 2 ч и 48 ч после отравления в дозах 50,0 мг/кг, 25,0 мг/кг или 12,5 мг/кг. Критерий эффективности – выживаемость животных. Установлено, что в контрольной группе острая интоксикация клозапином вызывала гибель 66,7% животных. Препарат базисной терапии поливинилпирролидон в монотерапии предотвращал гибель животных на 16,7%, равное предотвращение летальности выявлено при комбинации поливинилпирролидона с лигногуматом в дозе 25,0 мг/кг. Комбинированная терапия поливинилпирролидоном и лигногуматом в дозе 50,0 мг/кг повысила выживаемость на 8,4%. Наиболее эффективной оказалась схема комбинированной терапии, включающая поливинилпирролидон и лигногумат в дозе 12,5 мг/кг, что обеспечило значительное повышение выживаемости животных на 33,4% (табл. 3).

Дополнительно, на модели острой интоксикации клозапином проводили оценку влияния лигногумата на общее клиническое состояние животных и потенциальное влияние на предотвращение повреждения функций печени, вызываемых клозапином. Исследование проведено на 60 крысах-самцах массой $180,5 \pm 15,0$ г, 3 группы по 20 голов в каждой – контрольная и 2 опытных (для эталона сравнения и лигногумата).



Для оценки влияния на общее клиническое состояние животных определяли продолжительность токсического сна и степень угнетения рефлексов положения (оценивали по 4-балльной шкале через 12 ч после введения клозапина, т.е. в период развернутой клинической картины отравления).

Таблица 3

Влияние лигногумата на выживаемость животных при интоксикации клозапином

Группа	Выживаемость, %
Контроль (интоксикация клозапином)	33,3
Эталон сравнения (поливинилпирролидон)	50,0
Комбинированная терапия – схема 1 (поливинилпирролидон+лигногумат 50,0 мг/кг)	41,7
Комбинированная терапия – схема 2 (поливинилпирролидон+лигногумат 25,0 мг/кг)	50,0
Комбинированная терапия – схема 3 поливинилпирролидон+лигногумат 12,5 мг/кг)	66,7

Состояние функции печени оценивали по активности фермента аланинаминотрансфераза (АлАТ) в сыворотке крови, забор крови проводили из хвостовой вены через 24 и 96 часов после введения клозапина. Схема моделирования интоксикации являлась аналогичной предыдущему эксперименту, препаратом-эталонем сравнения так же являлся поливинилпирролидон (схему см. выше). Опытной группе животных после введения клозапина на фоне базисной терапии поливинилпирролидоном вводили лигногумат в оптимальной дозе, выбранной по результатам предыдущего этапа исследований – 12,5 мг/кг двукратно внутримышечно через 2 ч и 48 ч после отравления. Установлено, что на фоне базисной терапии поливинилпирролидоном продолжительность сна снизилась на 13,3%, сопоставимый результат получен при комбинированной терапии поливинилпирролидоном и лигногуматом – продолжительность сна уменьшилась на 18,4% по сравнению с контролем. Степень угнетения рефлексов положения на фоне базисной терапии поливинилпирролидоном являлась достоверно меньшей на 11,5% по сравнению с контролем, в группе комбинированной терапии (поливинилпирролидон и лигногумат) – достоверно меньшей на 20,3%. Установлено, что через 24 ч после получения модельного отравления в контрольной группе животных активность АлАТ являлась повышенной на 37,4% по сравнению с нормальными значениями в интактной группе, что следует интерпретировать как неспецифический маркер синдрома цитолиза гепатоцитов, индуцированного клозапином. На фоне базисной терапии поливинилпирролидоном выявлено повышение АлАТ на 33,1%, в группе комбинированной терапии поливинилпирролидоном и лигногуматом – на 29,6%. Через 96 ч активность АлАТ в контрольной группе достоверно превышала нормальные значения на 15,0%, на фоне монотерапии поливинилпирролидоном – на 8,4% сравнению с интактом, тогда как при использовании лигногумата соответствовала нормальным значениям. Таким образом, на модели отравления клозапином установлено, что дополнительное назначение лигногумата на фоне базисной терапии поливинилпирролидоном позволяет снизить летальность, улучшить клиническое состояние животных и уменьшить явления цитолиза гепатоцитов, что в целом следует интерпретировать как проявление антитоксической активности лигногумата.

На модели интоксикации окисленной олеиновой кислотой исследования проведены на 110 белых мышах самцах массой тела $19,0 \pm 3,5$ г; 11 групп по 10 мышей в каждой – 1 контрольная, 1 интактная и 9 опытных групп, различающихся дозами и схемой введения лигногумата по отношению к токсиканту. Экспериментально подобрана доза окисленной олеиновой кислоты, приближающаяся к ЛД₅₀ (вызывающая 50-60%-ную смертность животных в течение 3-х суток), которая составила 25,0 мл/кг (объем 0,5 мл на 20 г массы тела мыши). Мышам интактной группы вводили однократно внутрибрюшинно неизмененную олеиновую кислоту, в данной группе летальный эффект отсутствовал при наблюдении в течение 3-х суток. Животным контрольной группы однократно внутрибрюшинно вводили окисленную олеиновую кислоту в дозе 25,0 мл/кг. Животным опытных групп вводили 5,0% водный раствор лигногумата в дозах 1,0, 10,0, и 100,0 мг/кг, однократно внутримышечно по трем различным схемам – за 1, 6 или 24 часа до введения окисленной олеиновой кислоты. Эффективность лигногумата оценивали по способности предотвращать

гибель животных. Общая продолжительность наблюдений – 72 часа. Установлено, что в контрольной группе в результате токсического действия окисленной олеиновой кислоты гибель животных наблюдается начиная с 18 часов и постепенно увеличивается, достигнув 60,0% летальности через 3-е суток. Введение лигногумата за 1 час до окисленной олеиновой кислоты оказалось неэффективным, т.к. защитный эффект начинал проявляться лишь через 60-70 часов, составив 10-20% для малых доз препарата, что вероятно связано со слишком коротким периодом, прошедшим от момента введения препарата до остро токсического воздействия. Введение лигногумата за 6 часов до токсиканта привело к снижению летальности на 10,0% (для дозы 10,0 мг/кг). Наиболее выраженный антитоксический эффект наблюдался при введении лигногумата в дозе 1,0 мг/кг за 24 часа до введения окисленной олеиновой кислоты, эффективность начинала проявляться через 30 часов (снижение летальности на 20,0%), достигая максимума через 70 часов – снижение летальности составило 40,0% (Рис. 1). Полученный результат можно расценивать как весьма существенный с учетом того, что токсикант применялся в дозе порядка ЛД₅₀. Повышение дозы до 10,0 и 100,0 мг/кг не приводило к повышению выживаемости, однако обеспечивало более раннее проявление защитного эффекта (через 24 часа). Таким образом, при интоксикации окисленной олеиновой кислотой выявлены антитоксические свойства лигногумата, наиболее выраженные при введении в малой дозе 1,0 мг/кг за 24 часа до окисленной олеиновой кислоты и проявляющиеся в течение 3 суток, увеличение дозы существенно не повышает эффективность препарата.

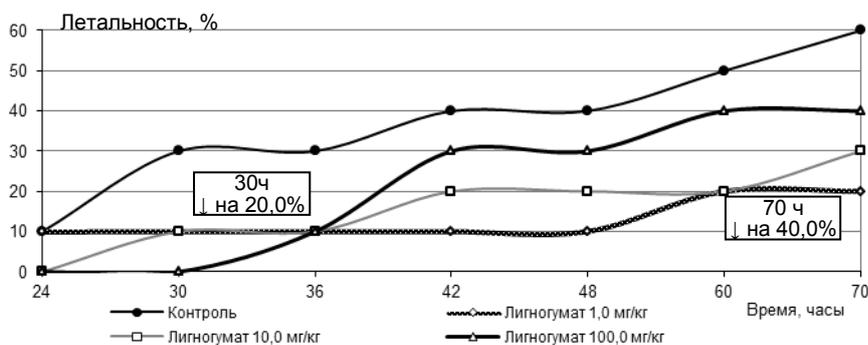


Рис. 1. Динамика выживаемости животных при введении различных доз лигногумата за 24 часа до окисленной олеиновой кислоты

На модели острой интоксикации мезоксалиломочевинной исследования проведены на 70 белых крысах самцах массой тела 160,0±25,5 г; 6 групп по 10 животных в каждой. Интоксикацию воспроизводили путем введения мезоксалиломочевины однократно подкожно в дозе приближающейся к ЛД₅₀ – 150,0 мг/кг. Животным 6 опытных групп вводили лигногумат в дозе 10,0 мг/кг однократно внутримышечно по 6 различным схемам: профилактические схемы введения – за 7, 4, 3 и 1 сутки до введения мезоксалиломочевины, лечебные схемы введения – через 1 и 24 часа после введения токсиканта. Контрольным животным через 24 часа после введения мезоксалиломочевины однократно внутримышечно вводили соответствующий объем стерильного раствора натрия хлорида 0,9%. Критерии оценки – выживаемость и изменение массы тела животных (измерялась до введения токсиканта и на 14 сутки эксперимента). Общая длительность эксперимента – 14 дней. Установлено, что общетоксическое воздействие мезоксалиломочевины вызывает гибель 60,0% животных контрольной группы начиная с 3-х по 7-е сутки после введения токсиканта (табл. 4). Схемы с введением лигногумата за 4 и 3 суток до введения токсиканта оказались не эффективными, так как летальность в данных опытных группах равнялась таковой в контроле. Средняя степень эффективности выявлена для схем с введением лигногумата через 1 час после мезоксалиломочевины (выживаемость составила 70,0%) и при введении лигногумата за 24 часа до токсиканта (выживаемость – 60,0%). Максимальной эффективностью обладает лигногумат, применяемый через 24 часа после токсиканта и за 7 суток до токсиканта, обеспечивая 100,0% выживаемость животных, что на 60,0% больше чем в контроле.



Таблица 4

Влияние лигногумата на выживаемость животных при острой интоксикации мезоксалиломочевинной

Группы	Выживаемость, %
Контроль	40,0
Профилактические схемы введения – до введения мезоксалиломочевинной	
Лигногумат за 7 суток	100,0
Лигногумат за 4 суток	40,0
Лигногумат за 3 суток	40,0
Лигногумат за 1 сутки	60,0
Лечебные схемы введения – после введения мезоксалиломочевинной	
Лигногумат через 1 час	70,0
Лигногумат через 24 часа	100,0

Установлено, что к 14 дню наблюдений в контрольной группе животных снижение массы тела составило 19,9% по сравнению с исходным. Схемы с профилактическим введением лигногумата за 7, 4 и 3 суток до мезоксалиломочевинной оказались малоэффективны. На фоне применения лигногумата за 24 часа до мезоксалиломочевинной наблюдалось предотвращение снижения массы тела на 14,2% по сравнению с контролем, при введении препарата через 1 час после токсиканта – на 12,6%. Введение лигногумата через 24 часа после мезоксалиломочевинной оказалось наиболее эффективным, так как полностью предотвращало снижение массы тела и более того обеспечило ее нарастание на 5,3% по отношению к исходным значениям по группе, что является физиологичным для животных данного возраста. Таким образом, при интоксикации мезоксалиломочевинной установлены антитоксические свойства лигногумата в дозе 10,0 мг/кг при его введении через 24 часа после мезоксалиломочевинной, что подтверждается повышением выживаемости животных и предотвращением снижения массы тела в посттоксическом периоде.

Обсуждение результатов, выводы. Выявлена способность солей гуминовых кислот снижать длительность наркотического сна, вызываемого барбитуратами (мединалом и гексеналом), что характеризует способность являться индукторами ферментов микросомальной монооксигеназной системы гепатоцитов семейства цитохрома P450 подсемейства CYP1A, осуществляющих как известно метаболизм барбитуратов. Наибольшую антитоксическую активность проявляет лигногумат в дозе 10,0 мг/кг, причем степень его эффективности на модели гексеналового сна (достоверное снижение длительности сна на 59,7%) сопоставима с эталоном сравнения – препаратом эссенциальных фосфолипидов.

На модели острого отравления нейрорептиком клозапином установлено, что дополнительное назначение лигногумата в дозе 12,5 мг/кг на фоне базисной терапии поливинилпирролидоном позволяет снизить летальность (на 33,4%), улучшить клиническое состояние животных и уменьшить явления цитолиза гепатоцитов.

На модели интоксикации окисленной олеиновой кислотой установлено, что лигногумат дозозависимо и с учетом схемы введения обладает антитоксическим эффектом, что подтверждается повышением выживаемости животных (максимально в малой дозе 1,0 мг/кг – на 40,0%). В связи с тем, что как известно, воздействие окисленной олеиновой кислоты в высоких дозах аналогично влиянию радиотоксинов при лучевой болезни вызывает индукцию свободно-радикальной патологии, приводящую к летальному исходу [2], антитоксические свойства лигногумата на данной модели связаны с его антирадикальной активностью, обусловленной наличием в структуре функциональных групп с восстановительными свойствами.

При острой интоксикации мезоксалиломочевинной установлена способность лигногумата повышать выживаемость (в дозе 10,0 мг/кг – на 60,0%) и обеспечивать предотвращение снижения массы тела животных в раннем посттоксическом периоде. В связи с тем, что основным механизмом общетоксического действия

мезоксалиломочевинины является способность восстанавливаться до диалуронозой кислоты, которая, самоокисляется до H_2O_2 , O_2^- и OH^- , индуцирующих апоптоз клеток, имеющих слабую антиоксидантную защиту [9], антиоксидантные свойства лигногумата на данной модели так же вероятно связаны с его антирадикальной активностью.

В целом, выявлены антиоксидантные свойства солей гуминовых кислот (особенно лигногумата) в отношении отравлений психотропными лекарственными веществами и индукторами процессов свободно-радикального окисления. Механизмами антиоксидантной активности солей гуминовых кислот при данных типах отравлений вероятно являются способность стимулировать антиоксидантную функцию печени и антирадикальная активность.

Литература

1. Адсорбционная способность в ряду гумусовых кислот пелоидов / Н.П. Аввакумова [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2006. – Т.6, вып.6. – Ч.2. – С. 1060-1065.
2. Гончаренко, Е.Н. О механизме радиомиметического действия окисленной олеиновой кислоты на организм животного / Е.Н. Гончаренко, Ю.Б. Кудряшов // Научные доклады Высшей школы. Биологические науки, 1964. – №2. – С. 88-90.
3. Лотош, Т.Д. Экспериментальные основы и перспективы использования препаратов гуминовых кислот из торфа в медицине и сельскохозяйственном производстве / Т. Д. Лотош // Биологические науки. – 1991. – №10. – С. 99-103.
4. Окислительный стресс в неотложной токсикологии / Белова М.В., Ильяшенко К.К., Лужников Е.А. / Общая реаниматология. – 2009. – Т. 5. – № 6. – С. 40-44.
5. Острые отравления лекарственными средствами и наркотическими веществами / Е. Ю. Бонитенко [и др.] / Под ред. Ю.Ю. Бонитенко, С.П. Нечипоренко. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. – 440 с.
6. Применение энтеросорбента лигносорб в комплексной терапии различных патологических состояний: обзор по публикациям в журнале "Эфферентная терапия" за 1995-2005 гг. / В. П. Леванова [и др.] // Эфферентная терапия. – 2006. – Том 12, N 3. – С. 12-18.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
8. Федько, И.В. К вопросу об использовании биологически активных гуминовых веществ в медицине / И.В. Федько, М.В. Гостищева, Р.Р. Исмадова // Химия растительного сырья. – 2005. – №1. – С. 49-52.
9. Szkudelski, T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas / T. Szkudelski // Physiol. Res. – 2001. – Vol. 50, № 6. – P. 537-546.

THE EXPERIMENTAL STUDYING OF HUMIC ACID SALT'S ANTITOXIC PROPERTIES

A.V. BUZLAMA¹
U.N. CHERNOV²
U.M. DRONOVA²
M.A. ASTANINA²

¹⁾ Voronezh State University

²⁾ Voronezh State Medical
Academ named after
N.N. Burdenko

e-mail: buzlamaa@yandex.ru

The article concerns experimental preclinical investigation of natural substance's antitoxic properties – humic acid salt's, derived from lignin, sapropel and leonardit. The investigation performed using 5 models of intoxications from 2 types: psychotropic pharmaceutical substances (clozapine, hexenal and barbital sodium); free-radical oxidation inductors (oxidized oleic acid, 2,4,5,6-tetraoxypyrimidine). It was estimated that major antitoxic properties exhibit lignohumat, and the intensity of it's efficiency on the hexenal sleep model (sleep duration decrease on 59,7%) is comparable with the essential phospholipids preparation. During clozapine poisoning lignohumat increase animal's survival rate (on 33,4%), improve it's clinical state, reduce hepatocyte's cytolysis markers (normalize alanine aminotransferase in about 96 hours), the most effective is combined therapy (lignohumat and polivinilpirrolidon). In oxidized oleic acid and 2,4,5,6-tetraoxypyrimidine intoxication lignohumat dose-dependent and according to introduction scheme increase animal's survival rate (on 40-60% maximal), prevent body weight's decrease during post-toxic period. Thus, lignohumat's disintoxication activity is conditioned by it's ability to enhance the liver's antitoxic ability and it's antiradical features.

Key words: humic acid salt's, humic substances, poisoning, intoxication, pharmacology.