

Роль гумусовых кислот минеральной воды «Фьюджи» в разрушении камней, образующихся в мочевыделительной системе (обзор).

Давыдова Н.К.¹, Сергеев В.Н., Джирбул Е.²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН), Вавилова ул., 28, Москва 119991, РОССИЯ. E-mail: davydova@ineos.ac.ru

² Компания «ЭККОС ИТАЛИ», ул.Горициа 9, Фьюджи (Фрозиноне) 03014, ИТАЛИЯ. . E-mail: fiuggiru@gmail.com

Образование камней в почках и их последующий рост происходит в результате комплексных процессов, происходящих в почках и мочевых путях, и зависит от многих параметров: рН мочи, наличия центров кристаллообразования, соотношения между инициаторами и ингибиторами процесса образования кристаллов, концентрации оксалатных, фосфатных, уратных анионов, катионов кальция и др [1-3].

Известно, что вероятность рецидива мочекаменной болезни у пациентов после удаления камней современными методами литотрипсии, находившихся без лечения в течение года, составляет 10%, а в последующие пять лет рецидив мочекаменной болезни случается у 50% пациентов, прошедших лечение [4].

Большой объем выделяемой жидкости и снижение концентрации в моче таких литогенных ионов, как кальций, оксалаты, ураты и др., могут предотвращать образование почечных камней и сокращать риск возникновения повторного заболевания [5,6-].

Однако немаловажную роль играет и качество потребляемой воды. В этой связи особый интерес представляет минеральная вода «Фьюджи», которая обладает уникальным химическим составом, характеризующимся низким содержанием солей кальция, магния, натрия, калия (табл.1), низкой минерализацией (150-200 мг/дм³), а также наличием в своем составе диоксида кремния (12-15 мг/дм³) и гумусовых (гуминовых и

фульвовых) кислот, поступающих в воду из почвы этого региона Италии. Высокая пористость туфовых пород способствует проникновению растворимых гумусовых кислот из почвенного слоя в подземные водные источники, тем более что глубина водоносного слоя составляет всего 8-20 м. Гуминовые кислоты и фульвокислоты, растворенные в воде, способные разрушать кристаллы оксалата и фосфата кальция путем образования растворимых фосфатных и оксалатных комплексов, в результате чего камни переходят в растворимую форму и естественным образом выводятся из организма человека [5,7].

Таблица 1. Ионный состав воды Фьюджи.

Наименование ионов	Формула	Количество, мг/дм ³
Кальций	Ca ²⁺	15-25
Натрий, калий	Na ⁺ , K ⁺	5-10
Магний	Mg ²⁺	5-10
Хлорид	Cl ⁻	7-10
Сульфат	SO ₄ ²⁻	<5
Гидрокарбонат	HCO ₃ ⁻	90-110

Присутствие гуминовых кислот и фульвокислот в минеральной воде Фьюджи подтверждено аналитическими и хроматографическими методами исследования, а также методами ядерно-магнитного резонанса и инфракрасной спектроскопии [8].

Гумусовые кислоты (ГК) представляют собой высокомолекулярные органические азотсодержащие оксикарбоновые кислоты, образующиеся в процессе гумификации.

В зависимости от растворимости в кислотах и щелочах гумусовые кислоты подразделяют на гуминовые кислоты (ГнК, нерастворимы при рН меньше 2), фульвокислоты (ФК, растворимы во всем диапазоне рН) и гематомелановые кислоты, получаемые из гуминовых кислот экстракцией этанолом. Последние растворимы в щелочах, этаноле и нерастворимы в кислотах. ГК и негидролизуемый остаток

органического вещества, который невозможно извлечь из почвы растворами щелочи, кислоты, органическими растворителями (гумин), являются основными компонентами гуминовых веществ (рис.1).



Рис.1. Основные компоненты гуминовых веществ [9] .

Особенностью гуминовых веществ и ГК, в частности, является их полидисперсность, нерегулярность строения и нестехиометрический состав.

Элементный состав гумусовых кислот.

Элементный состав является одной из важнейших характеристик ГК (рис.2). ГК состоят, в основном, из следующих элементов: углерод (40-65%), кислород (30-40%) и водород (4-7%). Содержание азота и серы находится на уровне 1-5%, а содержание фосфора не превышает 0.5% [10]. Обязательной составной частью ГК являются неорганическая часть (ионы металлов, оксид кремния) и гигроскопическая вода (до 10%) [9].

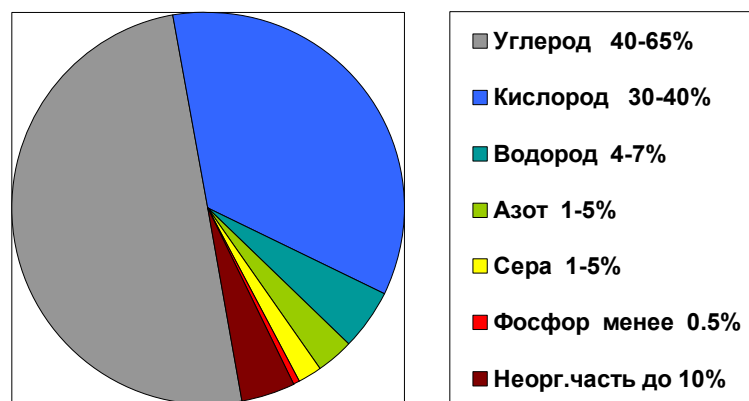


Рис.2. Элементный состав гумусовых кислот.

Ввиду низкого содержания азота и серы в ГК можно считать, что химические свойства ГК определяются, в основном, кислород-содержащими функциональными группами: карбоксильными, гидроксильными и др. [9-11].

Строение гумусовых кислот.

Точных химических формул для любых гуминовых веществ, а, следовательно, и для ГК, не существует. Химическая структура ГнК может существенно различаться в зависимости от происхождения торфа, что затрудняет прогнозирование их свойств по общим элементам структуры и обуславливает необходимость стандартизации каждого из образцов ГнК различного происхождения [12].

ГК не являются индивидуальными соединениями, а представляют собой сложную смесь макромолекул переменного состава и нерегулярного строения [9]. ГК полидисперсны, молекулярные веса распределены в диапазоне 0.3-22 кДа [13, 14]. На основании исследований ГК методом гель-проникающей хроматографии также предложена модель, в которой небольшие молекулы могут образовывать супрамолекулярные структуры посредством дисперсионных взаимодействий, водородных связей и т.д. [14-17]. Исследование гуминовых веществ методом капиллярного

электрофореза подтверждает однотипность их строения и позволяет отнести их к полиэлектролитам с различной выраженностью заряженных фрагментов [18].

ГК не могут быть представлены точной структурной формулой. Все предложенные к настоящему моменту варианты имеют характер гипотетических блок-схем, так как невозможно точно определить расположение атомов и функциональных групп в неоднородной смеси переменного состава.

Тем не менее, в строении и свойствах всех ГК, независимо от происхождения, имеется много общего. Например, они имеют однотипный ИК- спектр в области 3600-600 см⁻¹ [18]. В их составе присутствуют гидрофобные ароматические группы, а также углеводные фрагменты, гидроксильные, карбоксильные, азотсодержащие и другие функциональные гидрофильные группы. Наличие в макромолекулах ГК гидрофильной и гидрофобной составляющих обуславливает их способность к комплексообразованию с ионами металлов и другими классами органических соединений за счет возникновения донорно-акцепторных и водородных связей, электростатического и ван-дер-ваальсового взаимодействия и др.

В литературе описано несколько десятков вариантов блок-схем, описывающих структуру и свойства ГК. В качестве примера приведем три блок-схемы (рис.3, 4, 5):

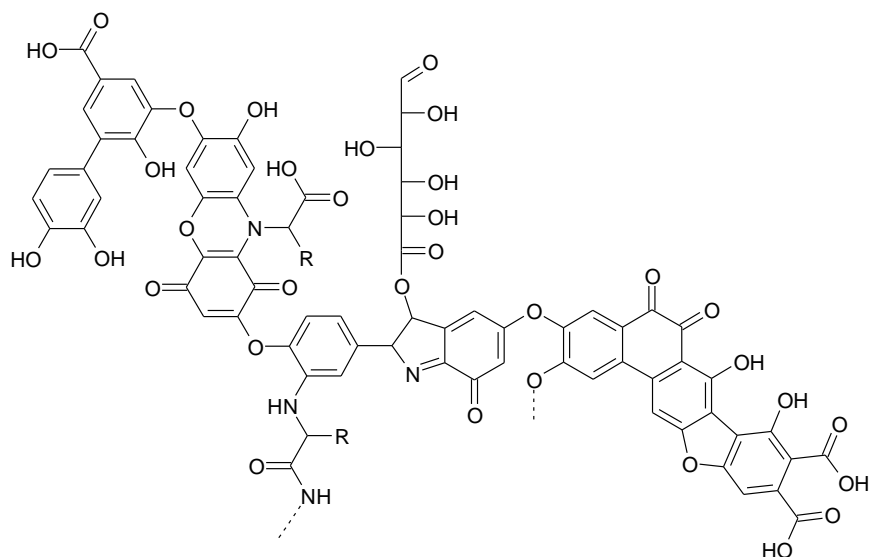


Рис. 3. Пример типичной гуминовой кислоты по Стевенсону Ф.Дж. [19].

В данной схеме автор сделал акцент на представление гидрофобного бензоидного каркаса и некоторых гидрофильных функциональных групп (гидроксильных, карбоксильных, карбонильных). Следует обратить внимание на углеводный остаток, который может быть фрагментом исходного биологического материала вследствие неполной гумификации.

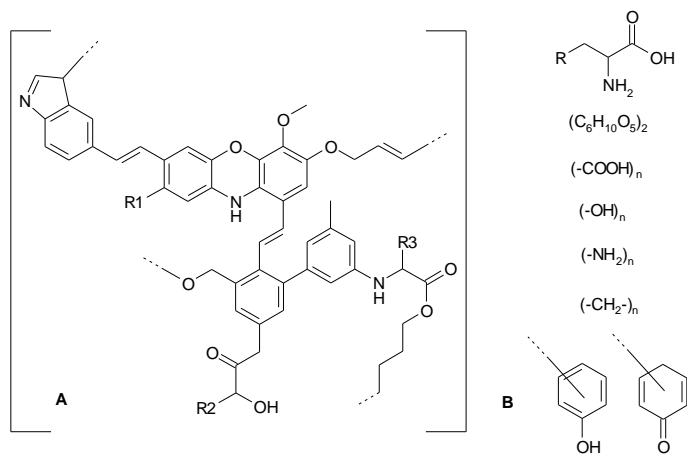


Рис.4. Гипотетическая формула гуминовой кислоты по Орлову Д.С. [9,11, 20].

А – негидролизуемая часть, В – гидролизуемая часть

На данной схеме автор более полно представил функциональные группы (за исключением редких) и подчеркнул нерегулярность строения и гетерогенность структурных элементов ГнК.

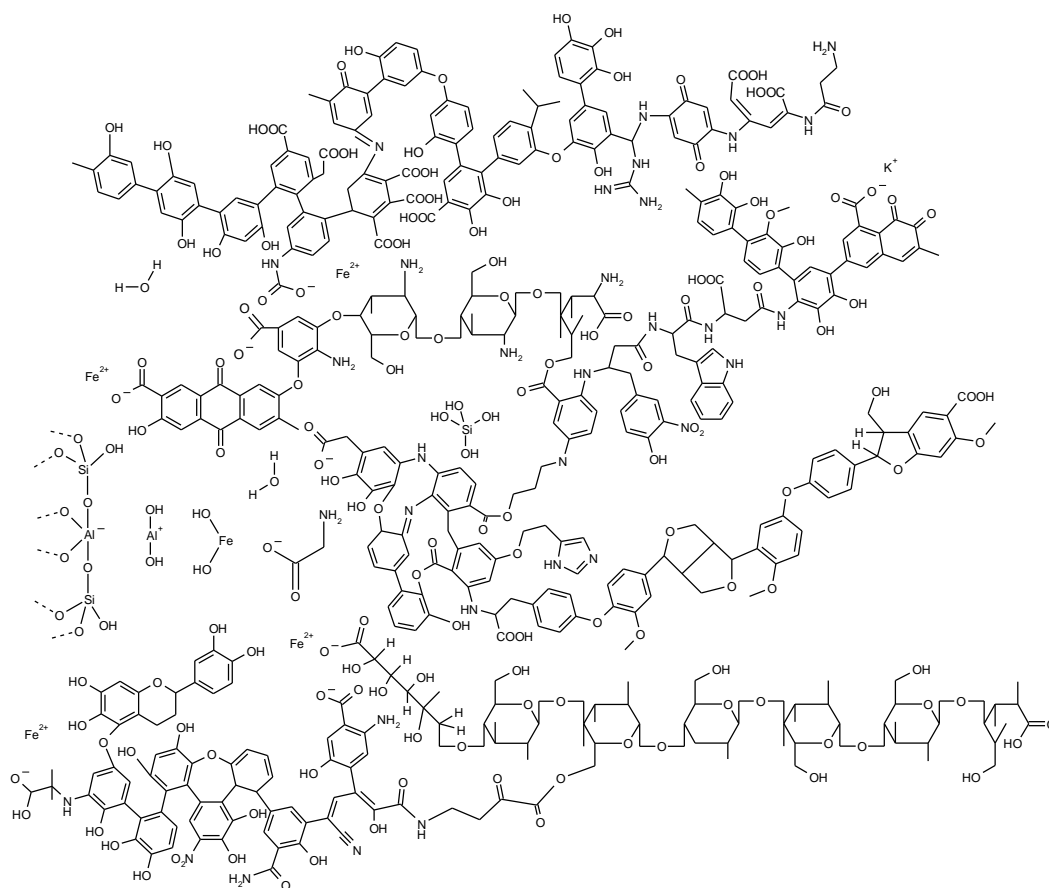


Рис.5 Модифицированный структурный фрагмент гумусовой кислоты по D. Kleinhempel [13].

На блок-схеме, изображенной на рис.5, показана и неорганическая часть (ионы металлов, оксиды кремния, алюминия), которая также присутствует в составе ГК [10, 13].

Комплексообразующие свойства гумусовых кислот.

ГК относятся к наиболее реакционноспособной части гуминовых веществ. Благодаря наличию карбоксильных, гидроксильных, карбонильных групп и ароматических фрагментов они могут вступать в ионные, донорно-акцепторные и

гидрофобные взаимодействия, т.е. могут образовывать комплексы как с металлами, так и с различными классами органических веществ [9,20]. ГК взаимодействуют с тяжелыми металлами с образованием растворимых и нерастворимых гуматов как за счет карбоксильных и гидроксильных групп, так и за счет сорбции металлов на твердые ГК [9,20,21].

. Установлено, что ГнК оказывают выраженное антигипоксическое действие, обусловленное их протекторными антиоксидантными свойствами, предотвращающими свободнорадикальное повреждение клеток и органелл в условиях гипоксии [22].

Особый интерес представляет способность ГК, присутствующих в минеральной воде «Фьюджи», разрушать камни в почках, солевые отложения в суставах, растворяя оксалаты, фосфаты, ураты кальция и др. Этот процесс происходит не только из-за наличия в составе макромолекулы карбоксильных и гидроксильных групп. В структуре гумусовых кислот присутствуют металлсвязывающие центры, по которым также происходит взаимодействие с катионами металлов [13].

Вода «Фьюджи» имеет рН 7.63 (18°C), т.е. рН воды немного сдвинут в щелочную область. А это значит, что ГнК и ФК находятся в ней частично в виде солей (гуматов и фульватов).

Пространственно-сближенное расположение таких групп в молекулах ГК делает возможным образование прочных хелатных комплексов с ионами металлов, в частности, кальция – одного из основных элементов, входящих в состав почечных камней. (рис.6).

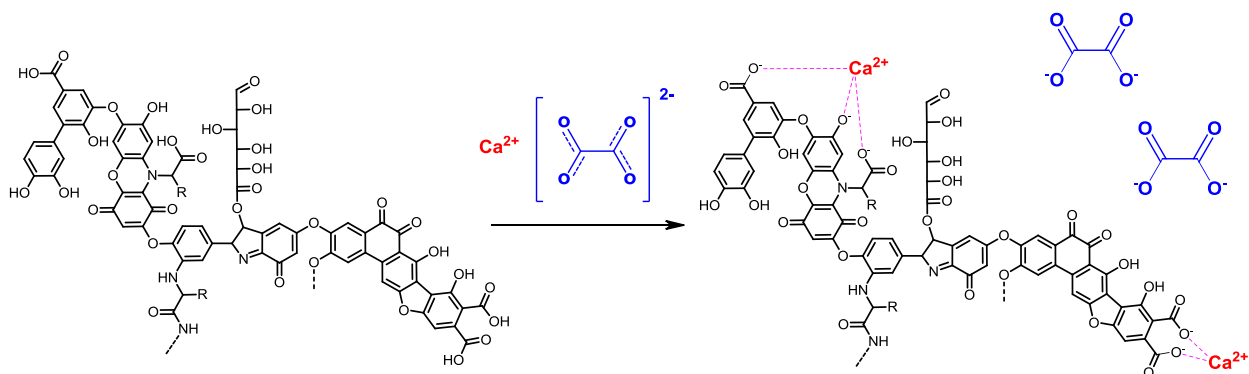


Рис. 6. Схема, иллюстрирующая взаимодействие гумусовой кислоты с оксалатом кальция на примере структурного фрагмента гумусовой кислоты по Стевенсону Ф.Дж. [19]

Экспериментально установлен факт растворения оксалатов кальция в минеральной воде Фьюджи как *in vitro*, так и *in vivo* [5,7,23,24]. Этот факт можно объяснить способностью ГК к образованию комплексов с такими ионами, как Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} и из-за наличия в их структуре гидроксильных и карбоксильных групп.

Было изучено влияние воды Фьюджи на растворение почечных камней, состоящих из оксалата кальция [5,7,23,]. Диаграмма, иллюстрирующая изменение веса оксалатно-кальциевого камня, помещенного в воду Фьюджи, с течением времени по результатам опытов *in vitro*, представлена на рис.7.

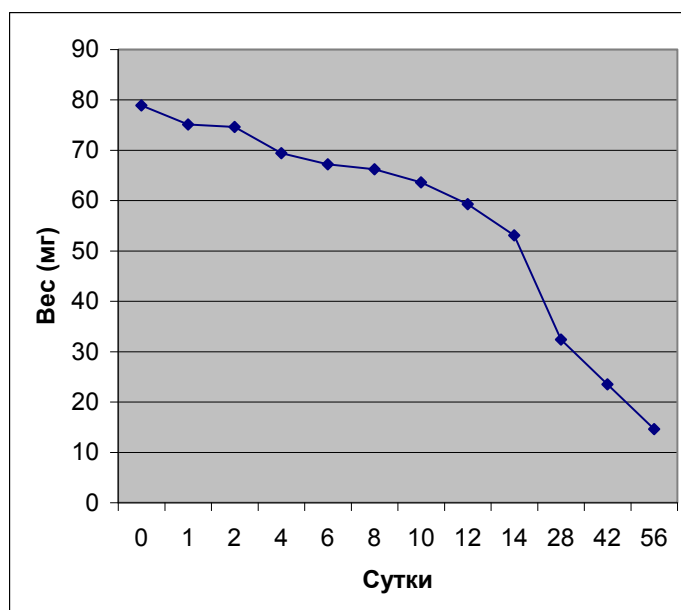


Рис.7. Динамика растворения оксалатно-кальциевого камня в воде Фьюджи с течением времени (сутки) по результатам опыта *in vitro* [23] .

Данные по растворению оксалатно-кальциевых камней в воде Фьюджи *in vitro* подтверждены исследованиями *in vivo*.

В исследовании, проводившемся в течение 3 недель, принимали участие 18 пациентов (7 мужчин и 11 женщин, средний возраст 46 ± 3 года, вес 70 ± 3 кг) с идиопатическим кальциевым нефролиазом, у которых в анамнезе был хотя бы один случай камнеотхождения. В течение первой недели пациенты употребляли ежедневно 2 литра водопроводной воды с содержанием кальция 63 ± 8 мг/л. В последующий период пациенты поочередно получали воду «Фьюджи» с содержанием кальция 22 мг/ мл и воду с содержанием кальция 255 мг/л в количестве 2л в день. В течение всего периода исследования в рационе питания пациентов были продукты, обеспечивающие суточное потребление 800 мг кальция, 180 мЭкв натрия, 1200 мг фосфора, 1,2 г/кг белка и 35 ккал/кг массы тела. Данные анализа мочи пациентов по окончании каждой из 3 недель в зависимости от типа употребляемой воды приведены в таблице 2.

Таблица 2. Данные анализа мочи пациентов в зависимости от типа употребляемой воды [24].

	Тип воды		
	водопроводная	бутилированная жесткая	бутилированная «Фьюджи»
Объем мочи, л/день	2,096 ±74	2,099 ±85	2,147±43
pH	6.13±0.18	6.25 ±0.21	6.76±0.22 *
Мочевая кислота, мг/л	223±24	260 ±27	355±55 **
Ca ⁺² , мг/л	99±7	95±11	152±13 ***
Оксалат анион, мг/л	13±1	16±2	14±1
Цитрат анион, мг/л	249±36	254±37	278±44
Mg ⁺² , мг/л	47±5	35±6	47±3

* $p < 0,05$ в сравнении с другими группами, ** $p < 0,05$ в сравнении с группой, употреблявшей водопроводную воду, *** $p < 0,05$ в сравнении с группой, употреблявшей жесткую воду.

Полученные данные показывают, что употребление воды «Фьюджи» снижает риск камнеобразования [5,24].

Прием воды «Фьюджи» после перенесенной дистанционной ударно-волновой литотрипсии сокращал рецидив образования кальциевых камней на 6%. Исследования проводились на 384 пациентах (231 мужчин, средний возраст 28,3 года; 153 женщин, средний возраст 40,8 лет), у которых были выявлены рецидивирующие идеопатические кальциевые камни (3 случая за последние 4 года или 2 за последние 3 года) после литотрипсии. Пациенты были разделены на две группы. Первая группа из 192 пациентов принимала воду «Фьюджи» с содержанием кальция 15 мг/л (2л порциями в течение суток), вторая группа из 192 пациентов пила водопроводную воду с содержанием кальция 55 - 130 мг/л в том же объеме и той же кратности. Пациенты придерживались диеты со средним содержанием кальция. Исследования проводились, в среднем, в течение 19 месяцев (от 14 до 34 месяцев). В данный период повторное образование камней произошло у 32 (17%) из 192 пациентов первой группы, получавших воду «Фьюджи» и у 44 (23%) из 192 пациентов второй группы, употреблявших водопроводную воду [25].

Таким образом, способность к образованию хелатных комплексов с ионами кальция является важным аспектом биологической роли гумусовых кислот. Поступающие в организм при приеме минеральной воды «Фьюджи» ГК воздействуют на почечные камни, разрушают их, образуя растворимые хелатные комплексы, в результате чего камни выводятся из организма человека естественным путем.

Литература

1. A. P. Evan, E. M. Worcester, F. L. Coe, J. W. Jr, J. E. Lingeman, Urolithiasis, DOI 10.1007/s00240-014-0701-0 (2014).
2. Н.А.Лисовая, Терра Медика, 1(9), 2006,
http://www.terramedica.spb.ru/ld1_2006/lisovaja.htm
3. С.А. Голованов, В.В. Дрожжева, Экспериментальная и клиническая урология, 2 (2010),
<http://ecuro.ru/article/kristalloobrazuyushchaya-aktivnost-mochi-pri-oksalatnom-urolitiaze>
4. Ю.Г.Аляев, М.О.Антонова, Г.М.Кузьмичева, В.И.Руденко, Д.В.Мельников, Фундаментальные исследования, 9(1), 186-192 (2012).
5. Ю.Г.Аляев, А.В.Амосов, В.С.Саенко, П.А.Шестиперов, Д.В.Мельников,
<http://kamney.net/nauchnye-materialy/stati-i-issledovaniya/voda-fiuggi-v-metafilaktike-mochekamennoj-bolezni.html>
6. Кудинов А. В. Фармакологические пути снижения пресыщения мочи в коррекции экспериментального оксалатного нефролитиаза. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук, Томск, 2012.
7. A. Fraioli, S. De Angelis Curtis, G.Ricciuti, A.Serio, G. D'Ascenzo, Clin Ter. Nov-Dec, 152(6), 347-51 (2001).

8. N.Calace, G.D'Ascenzo, S.De Angelis Curtis, M.Delfini, A.Fraioli, B.M. Petronio, *Nephron* 81 Suppl.1, 93-97. (1999).
9. Д.С. Орлов, *Химия почв*, Издательство МГУ, Москва (1992).
10. D.Kleinhempel, *Albrecht-Thaer-Archiv*, 14(1), 3-14 (1970).
11. Д.С.Орлов, *Соросовский образовательный журнал*, № 2, 56-63 (1997).
12. М.В.Зыкова, М.В.Белоусов, А.М.Гурьев, Р.Р.Ахмеджанов, М.С.Юсубов, *Хим.-фарм. Журнал*, 47 (12), 53-56 (2013).
13. И.В.Перминова, *Анализ, классификация и прогноз свойств гумусовых кислот: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук*, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва (2000).
14. I.V.Perminova, F.Frimmel, A.Kudryavtsev, N.Kulikova, G.Abbt-Braun, S.Hesse, V.S.Petrosyan, *Environ. Sci. Technol.*, 37, 2477-2485 (2003).
15. A.Piccolo, S.Nardi and G.Concheri, *Chemosphere*, 33(4), 595-602. (1996).
16. A.Piccolo, S.Nardi and G.Concheri, *European Journal of Soil Science*, 47(3), 319-328 (1996).
17. P.Conte, A.Piccolo, *Chemosphere*, 38(3), 517-528 (1999).
18. Н.П.Авакумова, *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*, т.11, № 1(2), 197-201 (2009).
19. F.J.Stevenson, *Humus Chemistry: Genesis, Composition, Reactions*, John Wiley & Sons, New York, (1994).
20. Д.С.Орлов, *Гумусовые кислоты почв*, Изд-во МГУ, Москва (1974).
21. И.В. Перминова, Д.М. Жилин, *Зеленая химия в России*, Изд-во Моск. Ун-та, 146-162 (2004), <http://www.humate-sakhalin.ru/img/documents/2.pdf>
22. М.В.Белоусов, Р.Р.Ахмеджанов, М.В.Зыкова, А.Н.Арбузов, А.М.Гурьев, М.С.Юсубов, *Хим.-фарм.журнал*, 48(2), 29-31 (2014).

23. S. De Angelis Curtis, R.Curuni, A.Fraioli, , B.M.Petronio, G.Ricciuti, G. D'Ascenzo, Nephron., 81 Suppl.1, 98-102 (1999).
24. V.Bellizzi, L. De Nicola, R.Minutolo, D.Russo, B.Cianciaruso, M.Andreucci, G.Conte, V.E.Andreucci, Nephron, 81 Suppl.1, 66-70 (1999).
25. F. Di Silverio, G.P.Ricciuti, A.R. D'Angelo, A. Fraioli, G. Simeoni, European Urology, 37(2), 145-148 (2000).

Химико-фармацевтический журнал Том 48, № 9 (2014) Давыдова

<http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/2660>

Абстракт. В настоящем обзоре приведены данные о высокой эффективности воды «Фьюджи» в лечении и профилактике мочекаменной болезни. Вода «Фьюджи» - это натуральная, олигоминеральная вода, обладающая сильным диуретическим эффектом. В ее состав входят гумусовые вещества, которыми обогащена почва долины Анतिकолана. Гумусовые вещества, будучи природными макромолекулами со сложной и неупорядоченной молекулярной структурой, включают в себя гуминовые кислоты и фульвокислоты, которые являются ключевыми компонентами воды «Фьюджи». Эти кислоты могут разрушать кристаллическую решетку солей кальция (оксалаты, фосфаты и т.д.) в почечных камнях, образуя растворимые кальциевые комплексы. В результате чего камни растворяются и естественным путем выводятся из организма человека.

Humic acids in the Fiuggi mineral water and their role in the dissolution of renal stones and salts deposits in the joints (review).

Nadejda Davydova¹, Vladimir Sergeev, Eugenia Girbul²

¹A.N.Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences (INEOS RAS), Vavilova Str., 28, Moscow 119991, RUSSIA

² Company «EKOS ITALY», Via Gorizia 9, Fiuggi (Frosinone) 03014, ITALIA

In the review, a medicinal effect of Fiuggi water in the treatment and prevention of urolithiasis is reported. Fiuggi water is a natural and pure oligomineral water of a very strong diuretic effect. Its composition comes from the volcanic soil enriched of humic substances in Anticolana Valley. Humic substances being natural polyelectrolyte macromolecules with complex and disordered molecular structures comprise humic and fulvic acids that are the key ingredients of Fiuggi water. These acids demolish the crystal lattice of the calcium salts (oxalate, phosphate etc) in renal stones by the formation of soluble calcium complexes. As a result, the stones are dissolved and eliminated from the human body naturally.

Химико-фармацевтический журнал Том 48, № 9 (2014) Давыдова
<http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/2660>