

Н. К. Давыдова¹, В. Н. Сергеев¹, Е. Джирбул²

РОЛЬ ГУМУСОВЫХ КИСЛОТ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ “ФЬЮДЖИ” В РАЗРУШЕНИИ КАМНЕЙ, ОБРАЗУЮЩИХСЯ В МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ (ОБЗОР)

¹ ФГБУН 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 “ЭКОС ИТАЛИ”, Горициа ул., 9, Фьюджи (Фрозиноне) 03014, Италия

В 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 Антиколана. 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.

Ключевые слова: гумусовые кислоты; гуминовые кислоты; фульвокислоты; мочекаменная болезнь; минеральная вода “Фьюджи”.

Образование камней в почках и их последующий рост происходит в результате комплексных процессов, происходящих в почках и мочевых путях, и зависит от многих параметров: pH 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 1 года, составляет 10 %, а в последующие 5 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 – 48 мг/дм³) и гумусовых (гуминовых и фульвовых) кислот, поступающих в воду из почвы вулканического происхождения курорта Фьюджи региона Лацио 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, способны разрушать кристаллы оксалата и фосфата кальция путем об-

разования растворимых кальциевых комплексов, в результате чего камни переходят в растворимую форму и естественным образом выводятся из организма человека [5, 7].

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 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 (не растворимы при pH меньше 2), фульвокислоты (растворимы во всем диапазоне pH) и гиматомелановые кислоты, получаемые из гуминовых кислот экстракцией этанолом. Последние растворимы в щелочах, этаноле и нерастворимы в кислотах. Гумусовые кислоты и негидролизующий остаток органического вещества, который невозможно извлечь из почвы растворителями щелочи, кислоты, органическими растворителями (гумин), являются основными компонентами гуминовых веществ (рис. 1) [9].

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

Элементный состав гумусовых кислот. Элементный состав является одной из важнейших характеристик гумусовых кислот (рис. 2), которые 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

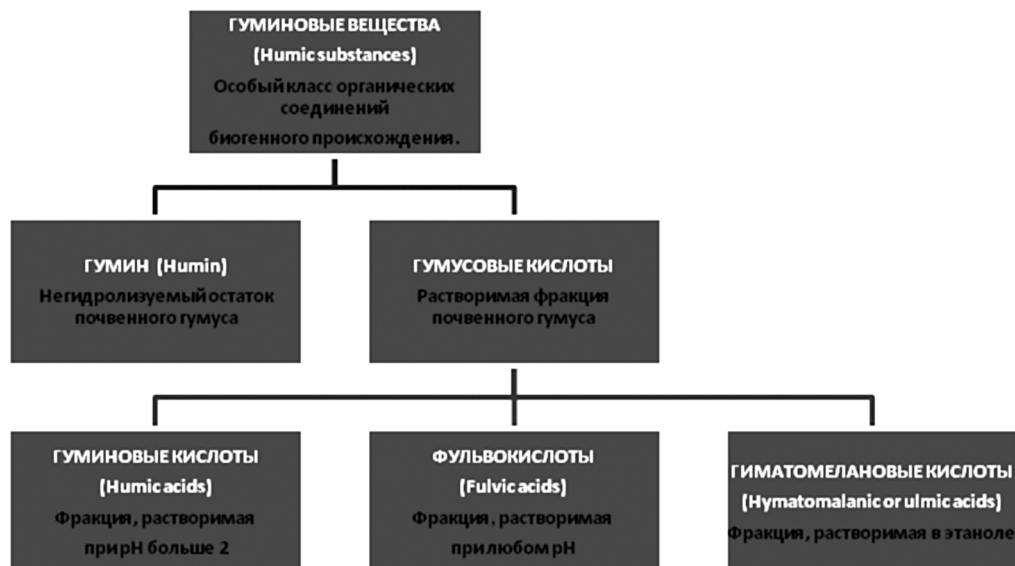


Рис. 1. Основные компоненты гуминовых веществ [9].

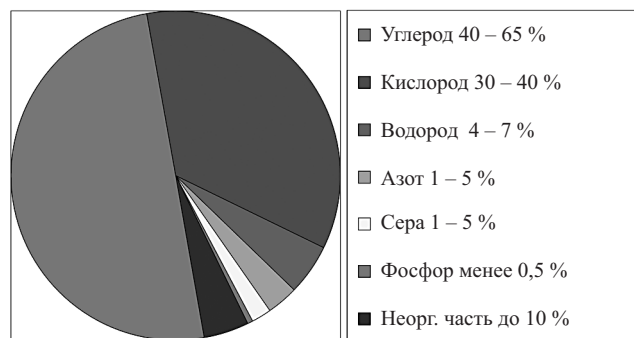


Рис. 2. Элементный состав гумусовых кислот.

составной частью гумусовых кислот являются неорганическая часть (ионы металлов, оксид кремния) и гигроскопическая вода (до 10 %) [9].

Ввиду низкого содержания азота и серы в гумусовых кислотах можно считать, что их химические свойства определяются, в основном, кислородсодержащими функциональными группами: карбоксильными, гидроксильными и др. [9 – 11].

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

Гумусовые кислоты не являются индивидуальными соединениями, а представляют собой сложную смесь макромолекул переменного состава и нерегулярного строения [9], они полидисперсны, молекулярные массы распределены в диапазоне 0,3 – 22 кДа [13, 14]. На основании исследований гумусовых кислот 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].

Гумусовые кислоты 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 гумусовых кислот, 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 гумусовых кислот 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 гумусовых кислот. В качестве примера приведем 3 блок-схемы (рис. 3 – 5).

В данной схеме (рис. 3) автор сделал акцент на представление гидрофобного бензоидного каркаса и некоторых гидрофильных функциональных групп (гидроксильных, карбоксильных и др.). Следует обратить внимание на углеводный остаток, который может

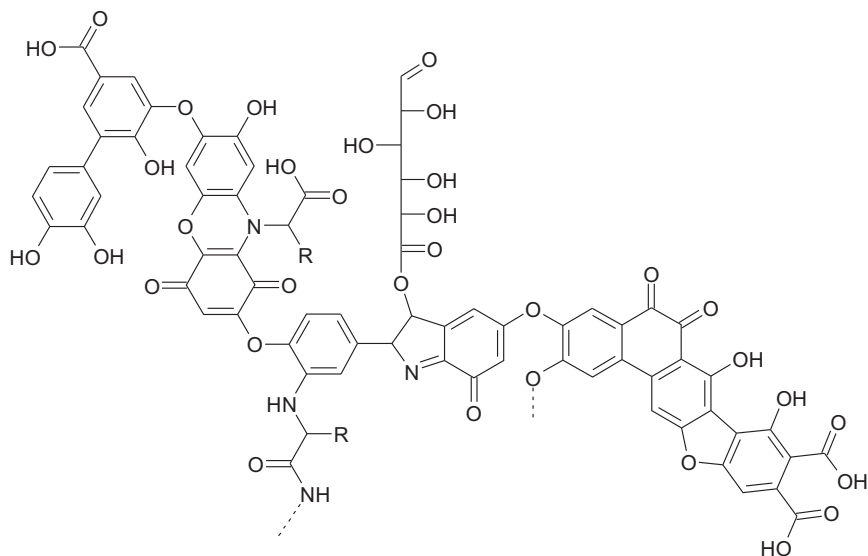


Рис. 3. Пример типичной гуминовой кислоты по Стевенсону Ф. Дж. [19].

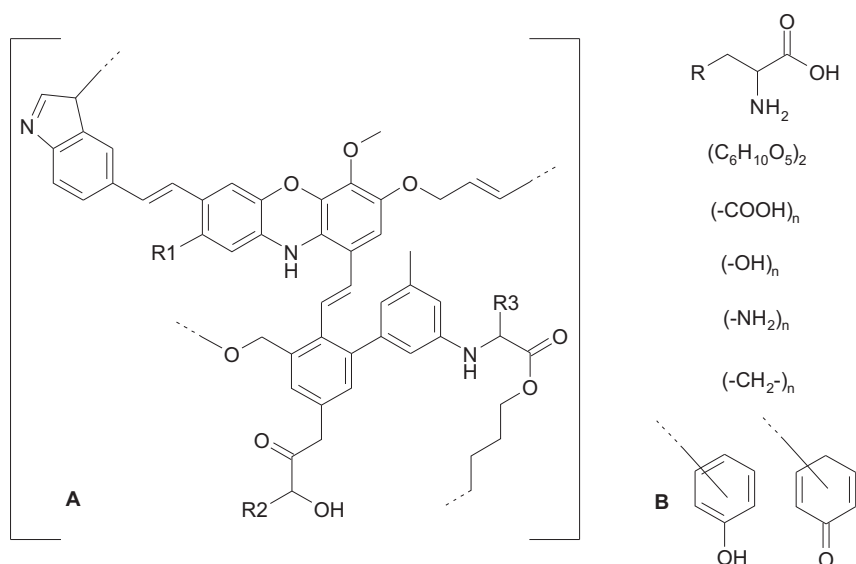


Рис. 4. Гипотетическая формула гуминовой кислоты по Орлову Д. С. [9, 11, 20]: **A** — негидролизуемая часть, **B** — гидролизуемая часть.

быть фрагментом исходного биологического материала вследствие неполной гумификации.

На данной схеме (рис. 4) автор более полно представил функциональные группы (за исключением редких) и подчеркнул нерегулярность строения и гетерогенность структурных элементов гуминовых кислот.

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

Комплексообразующие свойства гумусовых кислот. Гумусовые кислоты 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]. Гумусовые кислоты 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 гумусовые кислоты [9, 20, 21].

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

Особый интерес представляет способность гумусовых кислот, 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

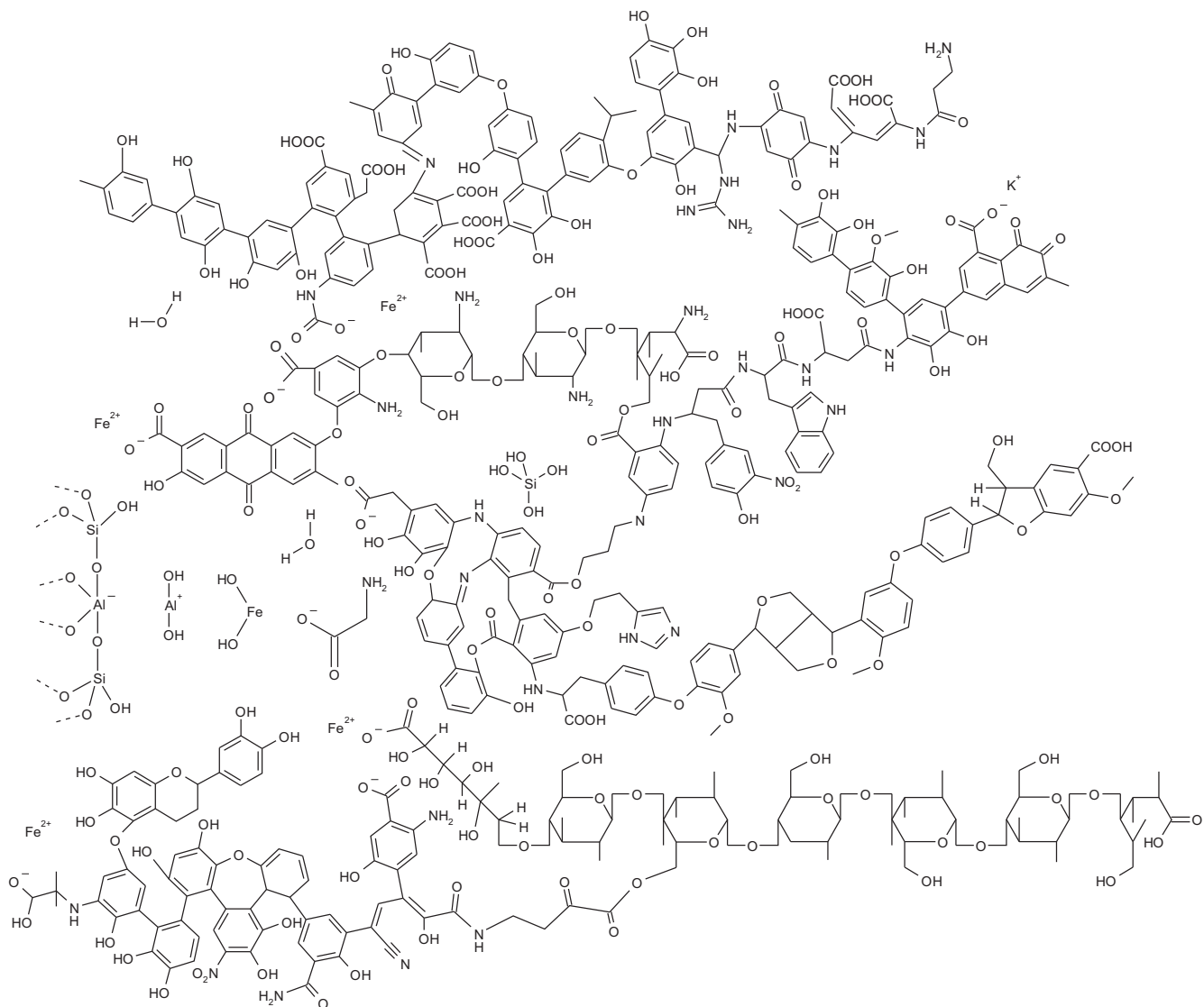


Рис. 5. Модифицированный структурный фрагмент гумусовой кислоты по D. Kleinhempel [13].

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 pH 7,63 (18 °C), т.е. pH воды немного сдвинут в щелочную область. А это значит, что гуминовые кислоты и фульвокислоты находятся в ней частично в виде солей (гуматов и фульватов).

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

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 гумусовых кислот 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 массы оксалатно-кальциевого камня, помещенного в воду “Фьюджи”, с течением времени по результатам опытов *in vitro*, представлена на рис. 7.

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

Ионный состав воды “Фьюджи”

Таблица 1

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

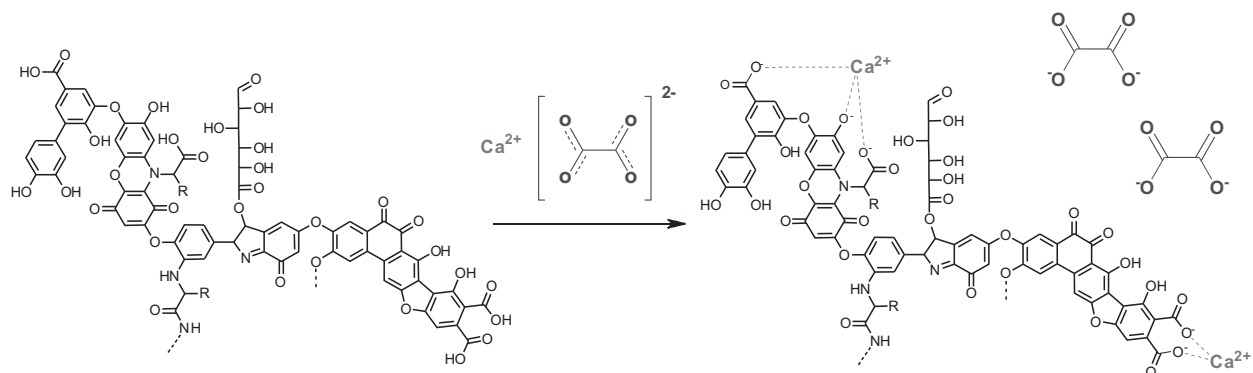


Рис. 6. Схема, иллюстрирующая взаимодействие гумусовой кислоты с оксалатом кальция на примере структурного фрагмента гумусовой кислоты по Стивенсону Ф. Дж. [19].

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 нефролизом, у которых в анамнезе был хотя бы один случай камнеотхождения. В течение первой недели пациенты употребляли ежедневно 2 л водопроводной воды с содержанием кальция 63 ± 8 мг/л. В последующий период пациенты поочередно получали воду “Фьюджи” с содержанием кальция 22 мг/л и воду с содержанием кальция 255 мг/л в количестве 2 л 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 табл. 2.

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 женщины, 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 2 группы. Первая группа из 192 пациентов принимала воду “Фьюджи” с содержанием кальция 15 мг/л (2 л порциями в течение 1 сут), 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 мес (от 14 до 34 мес). 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].

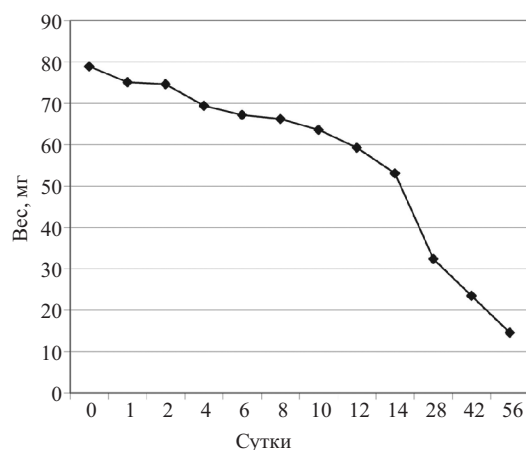


Рис. 7. Динамика растворения оксалатно-кальциевого камня в концентрате (1 : 100) воды “Фьюджи” с течением времени (сут) по результатам опыта *in vitro* [23].

Таким образом, способность к образованию хелатных комплексов с ионами кальция является важным аспектом биологической роли гумусовых кислот. По-

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

Показатель	Тип воды		
	водопроводная	бутилированная жесткая	бутилированная “Фьюджи”
Объем мочи, мл/день	2096 ± 74	2099 ± 85	2147 ± 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.

ступающие в организм при приеме минеральной воды “Фьюджи” гумусовые кислоты, воздействуя на почечные камни, могут разрушать их, образуя растворимые хелатные комплексы, которые выводятся из организма человека естественным путем.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. P. Evan, E. M. Worcester, F. L. Coe, et al., *Urolithiasis*, DOI 10.1007 / s00240-014-0701-0 (2014).
2. Н. А. Лисовая, *Терра Медика*, **1**(9) (2006); http://www.terra-medica.spb.ru / ld1_2006 / lisovaja.htm
3. С. А. Голованов, В. В. Дрожжева, *Эксперимент. и клин. урология*, **2** (2010), <http://scuro.ru / article / kristalloobrazuyushchaya-aktivnost-mochi-pri-oksalatnom-urolitiaze>.
4. Ю. Г. Аляев, М. О. Антонова, Г. М. Кузьмичева и др., *Фундам. исслед.*, **9**(1), 186 – 192 (2012).
5. Ю. Г. Аляев, А. В. Амосов, В. С. Саенко, и др., <http://www.spafiuggi.it / spafiuggi / index.jsp?idz=29>
6. А. В. Кудинов, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Томск (2012).
7. A. Fraioli, S. De Angelis Curtis, G. Ricciuti, et al., *Clin Ter. Nov.-Dec.*, **152**(6), 347 – 351 (2001).
8. N. Calace, G. D’Ascenzo, S. De Angelis Curtis, et al., *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 образов. ж.*, № 2, 56 – 63 (1997).
12. М. В. Зыкова, М. В. Белоусов, А. М. Гурьев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **47**(12), 53 – 56 (2013); *Pharm. Chem. J.*, **47**(12), 675 – 678 (2014).
13. И. В. Перминова, *Автореф. дис. докт. хим. наук*, МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва (2000).
14. I. V. Perminova, F. Frimmel, A. Kudryavtsev, et al., *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, *Eur. J. Soil Sci.*, **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*, **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, Москва (2004), сс. 146 – 162; <http://www.humate-sakhalin.ru / img / documents / 2.pdf>.
22. М. В. Белоусов, Р. Р. Ахмеджанов, М. В. Зыкова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **48**(2), 29 – 31 (2014); *Pharm. Chem. J.*, **48**(2), 97 – 99 (2014).
23. S. De Angelis Curtis, R. Curuni, A. Fraioli, et al., *Nephron.*, **81** Suppl. 1, 98 – 102 (1999).
24. V. Bellizzi, L. De Nicola, R. Minutolo, et al., *Nephron.*, **81**, Suppl. 1, 66 – 70 (1999).
25. F. Di Silverio, G. P. Ricciuti, A. R. D’Angelo, et al., *Eur. Urology*, **37**(2), 145 – 148 (2000).

Поступила 27.08.14

HUMIC ACIDS IN FIUGGI MINERAL WATER AND THEIR ROLE IN DISSOLUTION OF RENAL STONES (REVIEW)

N. K. Davydova^{1*}, V. N. Sergeev¹, and E. Girbul²

¹ Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

² EKOS ITALY Company, Fiuggi (Frosinone) 03014, Italy

* e-mail: davydova@ineos.ac.ru

The review summarizes data on the medicinal effect of Fiuggi water in the treatment and prevention of urolithiasis. Fiuggi water is the natural and pure oligo-mineral water with a strong diuretic effect. Its composition comes from the volcanic soil enriched of humic substances in Anticolana Valley. Humic substances are natural polyelectrolyte macromolecules with complex and disordered molecular structures, which include humic and fulvic acids that are the key ingredients of Fiuggi water. These acids break the crystal lattice of calcium salts (oxalates, phosphates, etc.) in renal stones with the formation of soluble calcium complexes. As a result, the stones are dissolved and naturally eliminated from the human body.

Keywords: humic acids; fulvic acids; urolithiasis; gout; Fiuggi mineral water