

X. НОРМАН

ВЛИЯНИЕ ГУМИЗОЛЯ НА ФОСФОРНЫЙ ОБМЕН СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

Препарат эстонской морской грязи гумизоль, по данным клинических наблюдений [1, 2, 3, 5, 6, 10, 12, 15], оказывает выраженное лечебное действие при ряде хронических заболеваний, главным образом, суставов. В лечебном действии этого препарата имеется некоторое сходство с действием хаапсалуской морской грязи, которая служит сырьем для его получения. При применении гумизоля [2, 3, 12, 15], так же как при грязелечении [13], наблюдается общая реакция организма, возникающая обычно через некоторое время после начала лечения.

Для успешного применения гумизоля в лечебной практике, необходимо знать действие его на различные системы и органы больного, в том числе на сердце.

Из данных литературы известно, что в процессе лечения хаапсалуской морской грязью происходят изменения в сердечной деятельности, на что указывают увеличение минутного объема сердца и электрокардиографические сдвиги [17]. Данных же о влиянии гумизоля на сердце мы в литературе не встречали.

Большую помощь в изучении влияния гумизоля на сердце могли бы оказать биохимические исследования, так как функциональная деятельность этого органа очень тесно связана с протекающими в нем биохимическими процессами, в частности, с фосфорным обменом.

Наибольшее значение для сердца имеет обмен макроэргических фосфорных соединений — аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и креатинфосфата (КФ), являющихся основными источниками энергии для сократительной деятельности сердечной мышцы. В связи с этим было бы интересно проследить влияние гумизоля на обмен указанных соединений, тем более, что при некоторых патологических состояниях наблюдаются его нарушения [4, 7, 8, 11 и др.].

Встречаются указания [3], что те больные, у которых наблюдается тиреотоксикоз, плохо переносят гумизоль. С другой стороны, известно также, что при тиреотоксикозе трата макроэргических фосфорных соединений в сердечной мышце увеличена, а концентрация их понижена [11].

Исходя из вышеизложенного, мы поставили перед собой задачу выяснить влияние гумизоля на некоторые стороны фосфорного обмена сердечной мышцы как при нормальном состоянии организма, так и при экспериментальном тиреотоксикозе.

Материал и методика исследований

Опыты проводились на морских свинках весом 400—600 г, среди которых было 20 здоровых и 29 тиреотоксикозных. Тиреотоксикоз вызывался пероральным введением тироксина (в течение 10 дней по 1,0 мг и в течение 14 и 21 дня по 0,1 мг ежедневно). О развитии тиреотоксикоза свидетельствовало снижение веса тела животного.

Гумизоль вводился в дозах, соответствующих терапевтической дозе для человека, т. е. 3 γ /кг фракции гуминовых кислот (ГФ) и в три раза выше ее (10 γ /кг ГФ). В первом случае препарат вводился в течение 11 и 21 дня, во втором случае — в течение 14 дней.

При тиреотоксикозе гумизоль начинали вводить либо одновременно с началом введения тироксина (при 21-разовом введении гумизоля), либо на неделю позже.

Для исследования фосфорного обмена использовался радиоактивный изотоп фосфора (^{32}P). Животным вводили подкожно в паховую область 0,5—1,0 мл физиологического раствора хлористого натрия, содержащего индикаторную дозу меченного по фосфору двузамещенного фосфорнокислого натрия ($\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$, 2000—3800 $\mu\text{мг/мин}$ на 1 г веса тела). Через два часа животное забивалось, и по возможности быстро извлекалось сердце, которое помещалось на лед, разрезалось ножницами и отжималось между фильтровальной бумагой. Затем отвешивали примерно 1 г сердечной мышцы и растирали ее в течение 20 минут с кварцевым песком в охлажденной ступке, добавив 5 мл охлажденного 5%-ного раствора трихлоруксусной кислоты. После этого смесь переносили в охлажденную центрифужную пробирку и центрифугировали в течение 10 минут.

В центрифугате определяли радиоактивность и концентрацию фосфора во фракциях общего кислоторастворимого фосфора, неорганического фосфора (НФ) и макроэргических соединений (АТФ + КФ). При этом концентрация и радиоактивность неорганического фосфора определялись в изобутаноловом экстракте фосфорномолибденовой соли [10]. Таким же образом, но после 15-минутного гидролиза с 2 н. HCl при 100°C определялись концентрация и радиоактивность суммы макроэргических соединений и неорганического фосфора. Показатели макроэргических соединений определялись по разности.

Для исследования общего фосфора использовалась сырая ткань. Концентрация общего фосфора и общего кислоторастворимого фосфора определялась после минерализации колориметрическим методом [14].

Данные относительно общего кислотонерастворимого фосфора были получены расчетным путем по разности между показателями общего фосфора и общего кислоторастворимого фосфора.

Для указанных фосфорных фракций вычислялись следующие показатели: концентрация фосфора в мг на 1 г ткани, относительная активность (ОА) — активность фосфорной фракции по отношению к активности НФ, удельная активность (УА) — активность фосфорной фракции по отношению к введенной активности на 1 г веса тела животного и к концентрации фосфора и, наконец, относительная удельная активность (ОУА) — отношение УА фосфорной фракции к УА неорганического фосфора.

Полученный экспериментальный материал был обработан по методу вариационной статистики. При проверке достоверности выводов пользовались t -тестом.

Результаты исследования

Влияние различных доз гумизоля на фосфорный обмен сердечной мышцы здоровых морских свинок можно проследить по таблице, где приведена средняя концентрация фосфора в исследованных фракциях кислоторастворимых фосфорных соединений и представлены показатели включения в них ^{32}P (ОА, УА и ОУА).

В показателях обмена общего фосфора и общей фракции кислотонерастворимых фосфорных соединений достоверных сдвигов не было обнаружено, если не считать, что средняя концентрация фосфора во фракции кислотонерастворимых соединений несколько повысилась, хотя статистически это оказалось недостаточно достоверным.

Как видно из таблицы, после кратковременного введения гумизоля (14 раз по 10 γ /кг ГФ и 11 раз по 3 γ /кг ГФ) содержание общего кисло-

Концентрация фосфора и показатели включения ^{32}P в состав общей фракции кислоторастворимых фосфорных соединений, макроэргических соединений и неорганического фосфора сердечной мышцы у здоровых морских свинок в норме и после введения гумизоля

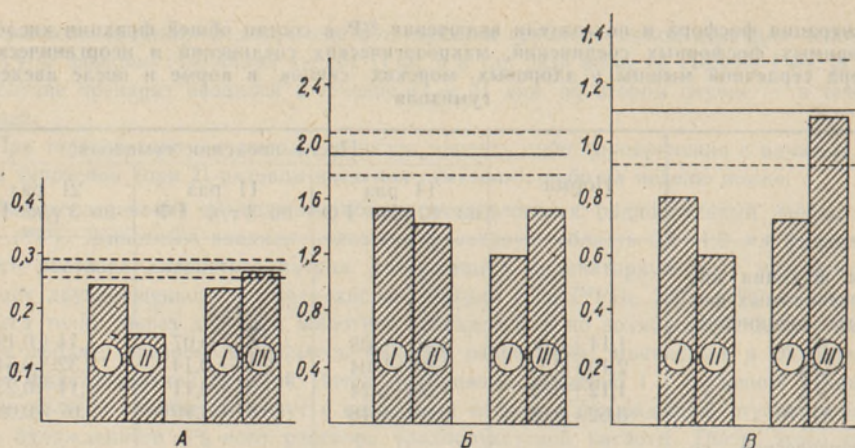
	Норма	После введения гумизоля		
		14 раз по 10 $\gamma/\text{кг}$ ГФ	11 раз по 3 $\gamma/\text{кг}$ ГФ	21 раз по 3 $\gamma/\text{кг}$ ГФ
Общая фракция кислоторастворимых фосфорных соединений				
Р, мг	1,14±0,06	0,86±0,08	0,86±0,07	1,14±0,19
ОА	2,10±0,11	1,94±0,04	2,34±0,14	2,32±0,54
УА	1,12±0,03	1,59±0,24	1,55±0,11	1,14±0,23
ОУА	0,62±0,08	0,84±0,18	0,94±0,15	0,67±0,08
Макроэргические соединения				
Р, мг	0,27±0,01	0,29±0,04	0,29±0,01	0,26±0,03
ОА	0,80±0,17	0,74±0,13	0,78±0,07	0,70±0,09
УА	1,87±0,14	1,71±0,25	1,48±0,08	1,50±0,24
ОУА	1,11±0,18	0,85±0,14	0,88±0,10	0,97±0,11
Неорганический фосфор				
Р, мг	0,32±0,02	0,34±0,03	0,32±0,03	0,36±0,01
УА	1,96±0,28	2,14±0,28	1,76±0,18	1,60±0,15

торастворимого фосфора в сердечной мышце снизилось почти на 25%. Это указывало на то, что распад некоторых кислоторастворимых соединений стал значительно превышать синтез. Из опытов с радиоактивным фосфором выяснилось, что обмен кислоторастворимых фосфорных соединений в общем ускорился, так как УА и ОУА общей кислоторастворимой фракции имели тенденцию к повышению. При более длительном введении препарата (по 3 $\gamma/\text{кг}$ ГФ в течение 21 дня) указанных сдвигов не наблюдалось.

Из кислоторастворимых фосфорных соединений нами были исследованы суммарная фракция макроэргических соединений и неорганический фосфор. Концентрация их после введения гумизоля существенно не изменилась. Последнее свидетельствует о том, что снижение концентрации фосфора в общей фракции кислоторастворимых соединений произошло не за счет макроэргических соединений и неорганического фосфора, а за счет остальных кислоторастворимых фосфорных соединений, на долю которых, по нашим расчетам, приходилось около 50% фосфора общей фракции.

Скорость обмена макроэргических соединений после введения гумизоля, по-видимому, также не изменилась, так как существенных сдвигов ОУА не наблюдалось. Снижение УА этих соединений после 11-разового введения гумизоля в меньших дозах указывало скорее всего лишь на уменьшение включения ^{32}P в эти соединения.

Более заметные сдвиги в фосфорном обмене под влиянием гумизоля были обнаружены нами при тиреотоксикозе. После 10-дневного введения тирокина по 1,0 мг, у морских свинок развился выраженный тиреотоксикоз. Заслуживает внимания тот факт, что после введения этим животным гумизоля (по 10 $\gamma/\text{кг}$ ГФ) падение веса тела увеличивалось и часть животных, а именно 6 из 10, до конца опыта не выжили. Погибшим животным гумизоль был введен от 1 до 5 раз, но уже это обусло-



Влияние гумизола на различные показатели обмена макроэргических фосфорных соединений в сердечной мышце морских свинок при тиреотоксикозе: А — Р, мг, Б — УА, В — ОУА; I — контрольные, II — получавшие гумизоль 11 раз, III — получавшие гумизоль 21 раз. ———— средняя норма, - - - - - пределы нормы.

фило, очевидно, усиление тиреотоксикоза и вызвало серьезные нарушения обмена веществ. Последнее находит подтверждение в том, что у выживших морских свинок все исследованные показатели варьировали гораздо сильнее, чем у тех животных, которые гумизола не получали, а концентрация фосфора фракции кислотонерастворимых соединений заметно снизилась.

В тех случаях, когда тироксин вводился в меньших дозах (по 0,1 мг в течение 14 и 21 дня) и тиреотоксикоз был слабее, животные после 11- и 21-разового введения гумизола (по 3 г/кг ГФ) не погибали. Однако в обмене макроэргических фосфорных соединений у них отмечались временные сдвиги, отличающиеся от сдвигов у здоровых животных.

Влияние длительности введения гумизола на различные показатели обмена макроэргических фосфорных соединений при тиреотоксикозе показано на рисунке.

Как известно, при тиреотоксикозе в сердечной мышце снижается концентрация макроэргических фосфорных соединений. В наших опытах это снижение было несущественным, что можно было объяснить, по-видимому, тем, что у подопытных животных тиреотоксикоз был очень слабо выражен. После же недлительного введения гумизола концентрация указанных соединений заметно снизилась. Наряду с этим, отмечалась тенденция к замедлению обмена их, о чем свидетельствовало некоторое снижение ОУА. Однако при более длительном введении гумизола этих сдвигов больше не наблюдалось.

По данным М. Райскиной [9], обмен макроэргических фосфорных соединений в сердечной мышце определенным образом связан с вегетативной нервной системой. Так, например, в норме при возбуждении блуждающего нерва интенсивность обмена указанных соединений понижается, а при возбуждении симпатического нерва — повышается. Исходя из этого можно полагать, что сдвиги, отмеченные в обмене макроэргических фосфорных соединений при введении гумизола были обусловлены перестройкой вегетативной нервной системы. Вполне возможно, что они совпадают с общей реакцией организма на введение гумизола; однако этот вопрос требует специального изучения.

Выводы

1. После недлительного введения в организм гумизола (по 3 г/кг ГФ в течение 11 дней) в сердечной мышце здоровых морских свинок снижается концентрация фосфора в общей фракции кислоторастворимых фосфорных соединений и ускоряется их обмен. При более длительном введении гумизола (в течение 21 дня) указанных сдвигов не наблюдается.

2. При экспериментальном тиреотоксикозе после недлительного введения в организм гумизола в сердечной мышце морских свинок усиливается снижение концентрации макроэргических фосфорных соединений (АТФ + КФ) и замедляется их обмен. При более длительном введении гумизола этого не наблюдается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейнпалу Э. Ю. Амбулаторное лечение гумизолем больных хроническими полиартритами. Тезисы докладов VI Республиканской научной конференции по курортологии и физиотерапии, Пярну, 26, 27 и 28 сентября 1963 г. Таллин, 1963, 15—17.
2. Вейнпалу Э. Ю., Сяритс А. А., Верник Л. А. О лечении препаратом «Гумизоль» больных хроническим полиартритом. Тезисы докладов совещания по материалам апробации лечебного препарата «Гумизоль», полученного из эстонской морской грязи. Таллин, 1960, 7—8.
3. Вейнпалу Э. Ю., Сяритс А. А., Верник Л. А. Лечение больных хроническим полиартритом препаратом «Гумизоль». Ревматизм, II. Тр. Ин-та эксперим. медицины АН ЛитССР, 7. Вильнюс, 1961, 295—299.
4. Вялых М. Ф., Меерсон Ф. З. Процессы обмена веществ в миокарде при экспериментальном пороке сердца. Вопр. мед. химии, 4, 1960, 1, 19—24.
5. Иохансоо С. А. Применение гумизола в Ныммеской поликлинике при различных болезнях. Тезисы докладов VI Республиканской научной конференции по курортологии и физиотерапии, Пярну, 26, 27 и 28 сентября 1963 г. Таллин, 1963, 17.
6. Казе К. И. О результатах лечения некоторых хронических заболеваний суставов препаратом «Гумизоль». Тезисы докладов совещания по материалам апробации лечебного препарата «Гумизоль», полученного из эстонской морской грязи. Таллин, 1960, 10—11.
7. Райскина М. Е. Электрокардиограмма и содержание в сердечной мышце гликогена и богатых энергией фосфорных соединений при экспериментальной гипертонии. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 39, 1955, 3, 36—40.
8. Райскина М. Е. О содержании креатинфосфата в сердце при сердечной недостаточности. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 39, 1955, 6, 40—42.
9. Райскина М. Е. Биохимия нервной регуляции сердца. М., 1962.
10. Роосааре М. А. О результатах лечения хронических люмбаго радикулитов препаратом «Гумизоль». Тезисы докладов совещания по материалам апробации лечебного препарата «Гумизоль», полученного из эстонской морской грязи. Таллин, 1960, 13.
11. Северин С. Е. Образование и использование богатых энергией фосфорных соединений в мышечной ткани в норме и при некоторых патологических состояниях. Успехи соврем. биол., 68, 1959, 2 (5), 123—135.
12. Сепп В. О результатах лечения «Гумизолем» неспецифического инфекционного полиартрита. Тезисы докладов совещания по материалам апробации лечебного препарата «Гумизоль», полученного из эстонской морской грязи. Таллин, 1960, 9—10.
13. Сяритс А., Верник Л., Роосааре М. О лечении больных хроническими полиартритами хаапсалуской лечебной грязью на курорте Пярну. Ревматизм, II. Тр. Ин-та эксперим. медицины АН ЛитССР, 7. Вильнюс, 1961, 291—294.
14. Фердман Д. Л., Сопин Е. Ф. Практикум по биологической химии. М., 1957.

15. Хауг Н. А., Мяги М. О. Об использовании «Гумизоля» при лечении деформирующих спондилезов и артрозов. Тезисы докладов совещания по материалам апробации лечебного препарата «Гумизоль», полученного из эстонской морской грязи. Таллин, 1960, 8—9.
16. Шноль С. Э. Исследование обмена фосфорных соединений животных тканей при помощи P³². Рукопись. Центр. ин-т усовершенствования врачей, кафедра медицинской радиологии. М., 1959.
17. Vadi V., Eesti tervismuda. Balneoloogiline uurimus. Tartu, 1947.

*Эстонский институт экспериментальной
и клинической медицины
Академии медицинских наук СССР*

Поступила в редакцию
12/II 1964

H. NORMAN

HUMISOOLI TOIME SÜDAMELIHASE FOSFORI-AINEVAHETUSSE

Resümee

Uuriti Eesti meremudast saadud preparaadi humisooli toimet tervete ja eksperimentaalse türeotoksikoosiga merisigade südamelihase fosfori-ainevahetusse.

Humisooli süstiti katseloomadele subkutaanselt inimese terapeutilisele annusele vastaval hulgal, s.o. 3 γ/kg humiinhapete fraktsiooni (HF), 11 ja 21 päeva järjest ning sellest suuremas annuses, 10 γ/kg HF, 14 päeva järjest.

Tavaliste analüütiliste uurimismeetodite kõrval kasutati ka radioaktiivsete isotoopide meetodit. Loomadele manustati nahaalusi lahust, mis sisaldas fosfori isotoobiga märgitud naatriumfosfaati, nimelt Na₂H³²PO₄, 2000—3800 imp/min. 1 g kehakaalu kohta. Kahe tunni pärast loom surmati. Tema südamelihases määrati fosfori eri fraktsioonide (üldfosfori, anorgaanilise fosfori, happes lahustuva ja happes lahustumatu fosfori ning makroergiliste fosforiühendite (ATF + KF)) fosforikontsentratsioon ja radioaktiivsus.

Arvutati välja (vt. tab.) suhteline aktiivsus (OA), eriaktiivsus (VA) ja suhteline eriaktiivsus (OVA). Saadud tulemuste tõenäosust kontrolliti variatsioonstafistiliselt.

Selgus, et pärast lühiajalist humisooli manustamist (11 päeva 3 γ/kg HF) väheneb tervete merisigade südamelihases happes lahustuvate fosforiühendite kontsentratsioon ning kiireneb nende ainevahetus.

Täheldatud nihked ei olnud seostatavad makroergiliste ühenditega ega anorgaanilise fosforiga, vaid toimusid teiste happes lahustuvate fosforiühendite arvel.

Humisooli pikemaajalise manustamise puhul selliseid nihkeid ei toimunud.

Humisooli lühiajaline manustamine süvendas eksperimentaalse türeotoksikoosiga merisigadel makroergiliste ühendite kontsentratsiooni langust ja nende ainevahetuse aeglustumist südamelihases. Preparaadi kestval manustamisel (21 päeva) seda enam ei täheldatud.

Arvestades kirjanduse andmeid oletame, et humisooli manustamise korral türeotoksikoosiga loomadel makroergiliste fosforiühendite ainevahetuses tekkinud nihked on seotud vegetatiivse närvisüsteemi ümberkolastumisega.

*NSV Liidu Meditsiiniteaduste Akadeemia
Eesti Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut*

Saabus toimetusse
12. II 1964

H. NORMAN

THE EFFECT OF HUMISOL ON THE PHOSPHORUS METABOLISM OF THE HEART MUSCLE

Summary

The effect of Humisol, a preparation obtained from Estonian sea mud, was studied upon the phosphorus metabolism of the heart muscle of healthy guinea-pigs and those affected with experimental thyreotoxicosis.

Humisol was injected to experimental animals subcutaneously in a dosis corresponding to a human therapeutic dosis, i.e. 3 γ/kg of humin acid fraction (HF).

during 11 and 21 days in succession, and in a bigger dosis, 10 γ /kg HF, during 14 days.

Next to usual analytical research methods, the method of radioactive isotopes was employed. The animals were injected subcutaneously with a solution containing sodium phosphate marked with phosphorus isotope, $\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$, 2,000—3,800 imp/min., per 1 g of body weight. Two hours later the animals were killed. The phosphorus concentration and radioactivity of different phosphorus fractions (total phosphorus, anorganic phosphorus, phosphorus soluble as well as insoluble in acid, and macroergic phosphorous compounds (ATP + PCr) were assessed in the heart muscle of the animals.

The relative activity (OA), specific activity (VA) and relative specific activity (OVA) were computed (cf. table). The calculus of probability of the results obtained was effected by variation-statistic methods.

It was stated that after an introduction of Humisol during a brief period of time (3 γ /kg HF during 11 days), the concentration of phosphorous compounds soluble in acid diminishes in the heart muscle of healthy guinea-pigs, and their metabolism is accelerated.

The changes mentioned were not connected with macroergic compounds or with anorganic phosphorus, but were effected at the expense of other phosphorous compounds soluble in acid.

At an introduction of Humisol for a longer period of time, these mutations did not take place.

A short-term introduction of Humisol to animals affected with experimental thyreotoxicosis increased the decline of the concentration of macroergic compounds and slowed down the metabolism in their heart muscle. At a long-term (21 days) introduction of Humisol these mutations were no longer evident.

Taking into account the data of relevant literature, we assume that the changes taking place at an introduction of Humisol in the metabolism of macroergic phosphorous compounds in the heart muscle of animals affected with thyreotoxicosis are connected with a mutation of the function of the vegetative nervous system.

*Academy of Sciences of the U.S.S.R.,
Estonian Institute of Experimental
and Clinical Medicine*

Received
Feb. 12th, 1964