



Т.І. Єрмоленко¹, І.А. Зупанець², С.К. Шебеко²

Вивчення впливу нового уролітичного засобу на основі сукцинатів на азотвидільну функцію нирок при нирковій недостатності у щурів

¹Харківський національний медичний університет,

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: комплекс сукцинатів і рослинних екстрактів, експериментальна ниркова недостатність, азотвидільна функція нирок.

Наведено результати вивчення впливу комплексу сукцинатів і рослинних екстрактів на азотвидільну функцію нирок у щурів за умов експериментальної ниркової недостатності. Застосування цього комплексу у дозі 2,0 мл/кг позитивно впливає на показники азотвидільної функції у щурів, зокрема сприяє підвищенню екскреції сечовини, креатиніну, сечової кислоти нирками та зниженню їх вмісту у крові тварин відповідно. Показано, що досліджуваний засіб характеризується комплексною діуретичною, спазмолітичною та цитопротекторною дією на моделі експериментальної патології нирок і є перспективним об'єктом для подальшого доклінічного та клінічного вивчення у якості нефропротекторного та уролітичного засобу.

Изучение влияния нового уролитического средства на основе сукцинатов на азотвыделительную функцию почек при почечной недостаточности у крыс

Т.И. Ермоленко, И.А. Зупанец, С.К. Шебеко

Представлены результаты изучения влияния комплекса сукцинатов и растительных экстрактов на азотвыделительную функцию почек у крыс при экспериментальной почечной недостаточности. Применение данного комплекса в дозе 2,0 мл/кг положительно влияет на показатели азотвыделительной функции у крыс, а именно способствует повышению экскреции мочевины, креатинина, мочевой кислоты почками и снижению их содержания в крови животных соответственно. Показано, что исследуемое средство оказывает комплексное диуретическое, спазмолитическое и цитопротекторное действие на модели экспериментальной патологии и является перспективным объектом для дальнейшего доклинического и клинического изучения в качестве нефропротекторного и уролитического средства.

Ключевые слова: комплекс сукцинатов и растительных экстрактов, экспериментальная почечная недостаточность, азотвыделительная функция почек.

The effect of the new, succinate based urolytic medication on nitrogen secreting function of the kidneys in acute renal insufficiency model

T.I. Ermolenko, I.A. Zupanets, S.K. Shebeko

The results of the investigation dedicated to the effect of the succinate complex on nitrogen secreting function at the conditions of experimental kidney insufficiency. It was found that complex application in the dose 2,0 ml/kg is promoted the nitrogen secreting function of the kidneys in rats, namely, increased excretion of urea, creatinine, uric acid by the kidneys and decreases their contents in the blood of animals. The investigated remedy has diuretic, spasmolytic and cytoprotective action in rats with experimental kidney pathology and is the perspective object for further pre-clinical and clinical study as nephroprotective and urolytic remedy.

Key words: complex of succinates and plant extracts, experimental kidney insufficiency, nitrogen-secreting kidney function.

Згідно до статистичних даних, спостерігають збільшення загальної кількості хворих на сечокам'яну хворобу. Серед пацієнтів урологічного профілю понад 40% страждають на уролітаз, і майже половина з них мають тенденцію до рецидивного каменеутворення [16].

Загальні принципи лікування включають два основних напрямки: руйнування та / або елімінацію конкременту і корекцію метаболічних порушень [1–3,7,8,10,11].

Розширення арсеналу вітчизняних оригінальних препаратів уролітичної дії постає сьогодні актуальним завданням експериментальної та клінічної фармакології.

Так, нині розроблено та впроваджується у виробництво новий оригінальний комбінований уролітичний лікарський засіб, призначений для лікування сечокам'яної хвороби. До складу препарату входить буферна суміш сукцинатів натрію, калію і магнію з рослинними компонентами, що зумовлюють його уролітичну, нефропротекторну, спазмолітичну та діуретичну дію. Буферна суміш препарату підтримує рН сечі в межах

6,8–7,3, що сприяє значному підвищенню розчинності кислих солей.

У межах вивчення фармакодинаміки препарату на моделі етиленглікової ниркової недостатності значний інтерес становить дослідження біохімічних маркерів, що характеризують азотвидільну функцію нирок.

Відомо, що етиленгліколь, введений тваринам у нетоксичних концентраціях, піддається в організмі окисленню до вуглекислоти і води з утворенням проміжних продуктів: гліколевого альдегіду, гліколевої, гліоксилової, щавлевої та інших кислот, що є токсичними сполуками. Основним проявом гліколевих інтоксикацій є розвиток ниркової недостатності з переважним дифузним ураженням проксимальних каналців. Картина біохімічних порушень при цьому виді інтоксикації характеризується накопиченням у великій кількості продуктів азотистого обміну (сечовини, сечової кислоти і креатиніну) [4,9].

Мета роботи

Вивчення впливу комплексу сукцинатів і рослинних

екстрактів (комплекс Сц+РЕ) на азотвидільну функцію нирок за умов розвитку експериментальної ниркової недостатності (ЕНН) у щурів.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження впливу комплексу (Сц+РЕ) на азотвидільну функцію нирок проводили на моделі експериментальної ниркової недостатності у щурів, що відтворювали шляхом щоденного (протягом 14 діб) внутрішньошлункового введення 1% водного розчину етиленгліколю в об'ємі 8 мл/кг [6,13,15,18].

У дослідженні використано 96 білих щурів обох статей масою 220–250 г, яких розподілено на 4 дослідні групи по 24 тварини у кожній: 1 група – інтактний контроль; 2 група – контрольна патологія; 3 група – тварини, що отримували досліджуваний комплекс у дозі 2,0 мл/кг; 4 група – тварини, що отримували Фітолізин у дозі 1,3 г/кг (1/5 чайної ложки пасти на 1 кг маси тіла тварини), що являє собою середньотерапевтичну дозу, перераховану з урахуванням коефіцієнтів видової чутливості за методом Ю.Р. Риболовлева [14]. При дозуванні Фітолізину 1 чайну ложку пасти розчиняли у 10 мл фізіологічного розчину та вводили отриманий розчин у дозі 2,0 мл/кг.

Експерименти виконано відповідно до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» [17].

У ході експерименту (у вигляді вихідних даних і станом на 14 добу) оцінювали наступні показники: сечовина крові, екскреція сечовини, креатинін крові, екскреція креатиніну, сечова кислота крові, екскреція сечової кислоти [4].

Отримані результати оброблено методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера–Стьюдента за допомогою комп'ютерних програм [5,12].

Результати та їх обговорення

Результати, наведені в таблиці 1, свідчать, що у інтакт-

Таблиця 1
Вплив комплексу (Сц+РЕ) і Фітолізину на показники обміну сечовини у щурів з ЕНН (n=96)

Групи тварин	Доза, мл/кг	Вміст сечовини в крові, ммоль/л	Екскреція сечовини, ммоль/доба
Інтактний контроль (n=24)	–	6,27±0,29	413,60±35,42
Контрольна патологія (n=24)	–	11,63±0,60*	134,16±15,34*
Комплекс (Сц+РЕ) (n=24)	2,0	6,72±0,28**/**	493,55±44,98**/**
Фітолізин (n=24)	2,0	9,57±0,78**	369,87±30,61**

Примітки: * – достовірність відмінностей відносно до інтактного контролю ($p \leq 0,05$); ** – достовірність відмінностей відносно до контрольної патології ($p \leq 0,05$); *** – достовірність відмінностей відносно до препарату Фітолізин ($p \leq 0,05$).

тних тварин вміст сечовини в крові складає в середньому 6,3 ммоль/л, за добу екскретується 413,6 ммоль сечовини. У групі контрольної патології кількість сечовини, що виділяється нирками, за добу знижується у трічі, а її рівень у крові підвищується в 1,9 рази. Зазначене свідчить про розвиток ниркової недостатності.

Застосування протягом 14 діб комплексу (Сц+РЕ) призводить до зростання виведення сечовини нирками в 3,7 рази порівняно з групою контрольної патології, її вміст у сечі збільшується навіть порівняно з інтактним контролем на 19%, що свідчить про інтенсивне виведення нирками продуктів азотистого обміну, що накопичуються при патології. При цьому рівень сечовини в крові щурів знижується (у 1,7 рази) і досягає даних інтактного контролю.

Введення препарату порівняння Фітолізину також збільшує виведення сечовини нирками в 2,8 рази, але не досягає показників інтактного контролю, оскільки є нижчим на 11%. Вміст сечовини в крові в цій групі щурів також знижується порівняно з групою контрольної патології в 1,2 рази, проте також не досягає показників інтактних тварин (на 53%).

При цьому досліджуваний комплекс ефективніше нормалізує вміст сечовини в крові й екскрецію сечовини з сечею, перевищуючи дію препарату Фітолізин на 30 і 34% (відповідно в крові і сечі).

Отже, комплекс (Сц+РЕ) нормалізує вміст сечовини в крові і сечі тварин з експериментальною патологією. За вираженістю дії досліджуваний комплекс достовірно перевершує препарат порівняння Фітолізин.

Вміст ендogenous креатиніну крові щурів (табл. 2) групи інтактного контролю складає в середньому 212,4 мкмоль/л, за добу екскретується 58,54 ммоль креатиніну.

Таблиця 2
Вплив комплексу (Сц+РЕ) і Фітолізину на вміст креатиніну в крові та його екскрецію у щурів з ЕНН (n=96)

Групи тварин	Доза, мл/кг	Вміст креатиніну в крові, мкмоль/л	Екскреція креатиніну, ммоль/доба
Інтактний контроль (n=24)	–	212,4±11,1	58,54±1,25
Контрольна патологія (n=24)	–	360,8±16,4*	18,14±1,05*
Комплекс (Сц+РЕ) (n=24)	2,0	214,5±28,0**	115,14±0,44**
Фітолізин (n=24)	2,0	278,8±22,4***	113,65±1,22**

Примітки: * – достовірність відмінностей відносно до інтактного контролю ($p \leq 0,05$); ** – достовірність відмінностей відносно до контрольної патології ($p \leq 0,05$); *** – достовірність відмінностей відносно до препарату Фітолізин ($p \leq 0,05$).

У групі контрольної патології кількість креатиніну, що екскретується нирками, за добу знижується в трічі, а її рівень в крові підвищується в 1,7 рази, що свідчить про розвиток ниркової недостатності.

Внутрішньошлункове введення комплексу (Сц+РЕ) в дозі 2,0 мл/кг на фоні розвитку патології призводить до зростання екскреції креатиніну нирками в 6,3 рази порівняно з групою контрольної патології, що ілюструє інтенсивне виведення нирками продуктів азотистого обміну, які накопичуються при патології. Рівень ендогенного креатиніну в крові щурів знижується у 1,7 рази і знаходиться на рівні показників інтактного контролю.

Лікувальне застосування Фітолізину також сприяє підвищенню виведення креатиніну нирками в 6,3 рази, проте не досягає показників інтактного контролю. Вміст ендогенного креатиніну в крові у щурів цієї експериментальної групи також знижується порівняно з групою контрольної патології в 1,3 рази, проте суттєво відрізняється від показників інтактних тварин.

Відповідно, комплекс (Сц+РЕ) нормалізує вміст ендогенного креатиніну в крові і сечі тварин з ЕНН. За вираженістю дії досліджуваній комплекс достовірно перевершує препарат порівняння Фітолізин.

Таблиця 3
Вплив комплексу (Сц+РЕ) і Фітолізину на обмін сечової кислоти у щурів з ЕНН (n=96)

Група тварин	Доза, мл/кг	Вміст сечової кислоти в крові, ммоль/л	Екскреція сечової кислоти, ммоль/доба
Інтактний контроль (n=24)	–	145,26±7,68	10,73±1,28
Контрольна патологія (n=24)	–	212,87±2,58*	5,36±0,83*
Комплекс (Сц+РЕ) (n=24)	2,0	159,88±7,03**/***	21,40±1,82*/**
Фітолізин (n=24)	2,0	210,19±14,30*	16,69±1,67*/**

Примітки: * – достовірність відмінностей відносно до інтактного контролю ($p \leq 0,05$); ** – достовірність відмінностей відносно до контрольної патології ($p \leq 0,05$); *** – достовірність відмінностей відносно до препарату Фітолізин ($p \leq 0,05$).

Наведені в таблиці 3 дані свідчать, що внутрішньошлункове введення 1% розчину етиленгліколю на 14 добу викликає збільшення вмісту сечової кислоти в крові щурів у 1,5 рази. При цьому добова екскреція се-

чової кислоти нирками знижується у двічі. Збільшення вмісту сечової кислоти в крові і зниження її екскреції свідчить про розвиток ниркової недостатності, зокрема про паренхиматозне ураження нирок, що має місце при отруєнні етиленгліколем.

Введення комплексу (Сц+РЕ) шурам на фоні розвитку ниркової недостатності призводить до зниження рівня сечової кислоти в крові в 1,3 рази і практично досягає значень інтактного контролю. Екскреція сечової кислоти нирками підвищується порівняно з групою контрольної патології в 4 рази. Слід зазначити, що добове виведення сечової кислоти з сечею в даній групі щурів перевищує інтактні показники у двічі, що свідчить про посилення виведення нирками сечової кислоти і, відповідно, зниження урикемії.

Дія препарату порівняння Фітолізин направлена на підвищення екскреції сечової кислоти. Порівняно з групою контрольної патології добовий вміст сечової кислоти в сечі знижується в тричі, перевищуючи дані інтактного контролю в 1,6 рази. Проте рівень сечової кислоти в крові щурів цієї групи залишається підвищеним порівняно з інтактним контролем в 1,4 рази, достовірно не відрізняючись від даних контрольної патології.

Отже, комплекс (Сц+РЕ) сприяє зниженню рівня сечової кислоти в крові щурів з експериментальною нирковою патологією, інтенсивно виводячи її надлишок з сечею. За зазначеним видом дії досліджуваній комплекс достовірно ефективніший за препарат порівняння Фітолізин.

Висновки

1. Результати досліджень свідчать, що застосування комплексу (Сц+РЕ) у дозі 2,0 мл/кг позитивно впливає на показники азотвидільної функції нирок у щурів, про що свідчить підвищення екскреції нирками таких азотистих сполук, як сечовина, креатинін, сечова кислота та відповідне зниження їх вмісту в крові тварин.

2. За ступенем впливу на азотвидільну функцію нирок досліджуваній комплекс не поступається препарату порівняння Фітолізин за усіма вивченими параметрами.

3. Комплекс (Сц+РЕ) є перспективним об'єктом для подальшого експериментального та клінічного вивчення у якості нефропротекторного та уролітичного засобу.

Список літератури

1. Аляев Ю.Г. Современные аспекты медикаментозного лечения больных мочекаменной болезнью / Ю.Г. Аляев, В.И. Руденко, Е.В. Философова // РМЖ. – 2006. – №2. – С. 18–22.
2. Дзеранов Н.К. Лечение мочекаменной болезни – комплексная медицинская проблема / Н.К. Дзеранов, Д.А. Бешлиев // Consilium-medicum: приложение – Урология. – 2003. – С. 18–22.
3. Кадыров З.А. Принципы консервативной терапии мочекаменной болезни и профилактики рецидивов камнеобразования / З.А. Кадыров, В.Г. Истратов, С.И. Сулейманов // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 70, №1. – С. 21–25.
4. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справ. в 2 т. / В.С. Камышников. – Мн.: Интерпрессервис, 2003. – Т. 1. – 495 с.; Т. 2. – 463 с.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
6. Любарцева Л.А. Влияние комбинированного растительного препарата ренолита на течение экспериментального нефролитиаза у крыс / Л.А. Любарцева, В.Е. Соколова, М.А. Ангарская // Фармакология и токсикология. – 1975. – Вып. 10. – С. 79–82.
7. Мирошников В.М. Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии / В.М. Миро-

- шников – М.: МЕДпрессинформ, 2005. – 239 с.
8. *Оспанова Т.С.* Флавоноїдні препарати у патогенетичній терапії хронічного гломерулонефриту / Т.С. Оспанова, Ж.Д. Семидоцька, О.А. Халанский // Ліки. – 1996. – №6. – С. 19–26.
 9. *Папаян А.В.* Маркери функції почек и оценка прогрессирования почечной недостаточности / А.В. Папаян, В.В. Архипов, Е.А. Береснева // Терапевтический архив. – 2004. – №4. – С. 83–90.
 10. *Петков В.* Современная фитотерапия / В. Петков – София. Медицина и физкультура. – 1988. – С. 260–403.
 11. Рациональная фармакотерапия в урологии. Руководство для практикующих врачей / Под общей ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. – М.: Из-во «Литтерра». – 2006. – 818 с.
 12. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
 13. *Ромендик Л.М.* К методике воспроизведения модели хронического нефрозо-нефрита у крыс / Л.М. Ромендик // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1964. – №3. – С. 84–86.
 14. *Рыболовлев Ю.Р.* Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – №6. – С. 1513–1516.
 15. A comparative study on several models of experimental renal calcium oxalate stones formations in rats / J. Liy, Z. Cao, Z. Zhang et al. // J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. – 2007. – Vol. 27. – P. 83–87.
 16. *Barsoum R.S.* Chronic Kidney Disease in the Developing World / R.S. Barsoum // The New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 354. – P. 997.
 17. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
 18. L'intoxication par l'ethylene-glycol. Un contrepoison: l'ion citrate / Ch. Debray, Ch. Vaille, Et. Martin et al. // Semaine hopitiaux Paris. – 1968. – Vol. 44, №67. – P. 3301–3309.

Відомості про авторів:

Єрмоленко Т.І., ст. наук. співробітник проблемної лабораторії каф. урології, нефрології та андрології ХНМУ.
Зупанець І.А., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармакології з фармацевтичною опікою НФаУ.
Шебеко С.К., к. фарм. н., доцент каф. клінічної фармакології з фармацевтичною опікою НФаУ.

Надійшла в редакцію 01.10.2012 р.