



ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.254.7:616.153.857-008.61-092.9

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО УРОЛИТОЛИТИКА ПРИ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Т.И. ЕРМОЛЕНКО

*Харьковский национальный
медицинский университет*

e-mail: ermolenko_tamara@mail

Исследовано влияние нового комбинированного препарата уролитолитического действия на течение экспериментальной гиперурикемии у крыс, вызванной внутрижелудочным введением этиленгликоля. Показано, что на фоне гиперпродукции мочевой кислоты применение фларосукцина достоверно (в 1,3 раза) снижает уровень мочевой кислоты в крови и достоверно (в 4 раза) увеличивает ее экскрецию с мочой.

Ключевые слова: гиперурикемия, мочевая кислота, уролитиаз

Мочекаменная болезнь является многопричинным заболеванием, патогенез которой объясняет физико-химические аспекты образования конкрементов и условия их образования. Патогенез камнеобразования в почках различается в зависимости от рН мочи, от экскреции минеральных солей того или иного вида, мочевой кислоты и ее солей. В научной литературе рассматриваются проблемы связанные с повышенным содержанием мочевой кислоты в крови и моче и уролитиазом. В возникновении уратного нефролитиаза определенная роль принадлежит нарушениям пуринового обмена, при этом происходит накопление мочевой кислоты, избыточное выведение которой или ее солей уратов через почки приводит к развитию уролитиаза [1].

Как экспериментальные, так и клинические исследования подтверждают возможность того, что повышенный уровень мочевой кислоты может привести к заболеванию почек и без образований кристаллов мочевой кислоты. Рассматривая действия мочевой кислоты на клеточно-органном уровне нужно отметить, что почки принимают активное участие в элиминации мочевой кислоты и ее солей. Мочевая кислота фильтруется в клубочках, до 80% ее реабсорбируется и часть мочевой кислоты секретируется в проксимальных канальцах, при этом экскретируется почками меньше, чем 10% профильтрованного количества [2]. Повышение мочевой кислоты в крови может быть следствием высокой активности ее синтеза, снижения клубочковой фильтрации, усиления канальцевой реабсорбции или снижения секреции мочевой кислоты. Повышение содержания мочевой кислоты в крови с одновременным понижением ее в моче приводит к образованию подагрических узлов в интерстиции мозгового вещества почек и возникновению так называемой уратной почки [3, 4].

Проведенными исследованиями подтверждено возможность того, что применение лекарственных препаратов снижающих уровень мочевой кислоты при гиперурикемии улучшает почечную функцию и замедляет прогрессирование заболеваний почек [5, 6].

Таким образом, выходя из выше сказанного, целью нашего исследования было изучение влияния нового комбинированного препарата уролитического действия фларосукцин на уровень мочевой кислоты в крови и моче в эксперименте.

Новый комбинированный препарат фларосукцин в форме сиропа, в своем составе содержит суммарный растительный экстракт из травы *Astragali falcati*, листьев *Betulae verucosae*, цветов *Tiliae cordatae* и буферный сукцинатный комплекс [7, 8, 9, 10].

В качестве референтного препарата использовали пасту фитолизин, которая в своем составе так же содержит сумму растительных экстрактов [11].



Материалы и методы. Фармакодинамику препарата фларосукцин изучали на модели экспериментальной гиперурикемии у крыс, которую моделировали ежедневным (в течении 14 дней) внутрижелудочным введением 1% водного раствора этиленгликоля в объеме 8 мл/кг [12].

В исследовании было использовано 96 белых крыс обоего пола массой 220-250 г, разделенных на 4 исследовательские группы по 24 животных в каждой: 1 группа – интактный контроль, 2 группа – контроль патологии, 3 группа – животные, которым вводили препарат фларосукцин в сиропе дозой 2,0 мл/кг, 4 группа – животные, которым вводили препарат сравнения фитолизин в дозе 2,0 мл/кг, что в пересчете составляет 1,3 г/кг (с учетом коэффициента видовой чувствительности по методу Ю.Р. Рыболовлева) [13].

При дозировании пасты фитолизин 1 чайную ложку пасты растворяли в 10 мл физиологического раствора и вводили полученный раствор в дозе 2,0 мл/кг.

Все эксперименты проводились согласно правилам «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» [14].

Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови и в моче определяли с помощью наборов Фелисит-Диагностика.

Результаты исследований подвергались обработке методами вариационной статистики с использованием критериев Фишера-Стьюдента с помощью компьютерных программ [15].

Обсуждение результатов. Известно, что этиленгликоль, введенный животным в нетоксических концентрациях, подвергается в организме окислению до углекислоты и воды, при этом образуются промежуточные продукты – гликолевый альдегид, гликолевая, глиоксиловая, щавелевая кислоты, являющиеся токсическими соединениями. Основным проявлением гликолевых интоксикаций является развитие почечной недостаточности с преимущественным диффузным поражением проксимальных канальцев. Картина биохимических нарушений, при данном виде интоксикации, характеризуется нарушением клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, накоплением в большом количестве продуктов азотистого обмена – мочевины, креатинина.

Что было подтверждено нами в предыдущих исследованиях [16].

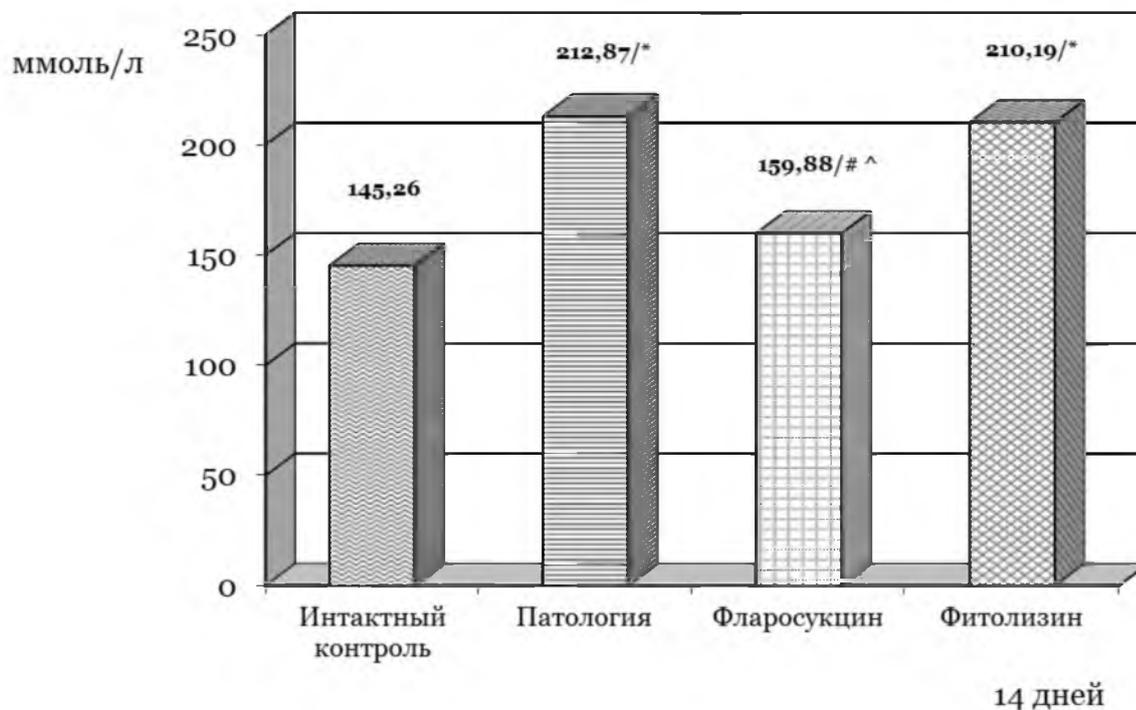


Рис. 1. Содержание мочевой кислоты в крови крыс (ммоль/л)

Примечания к рис. 1:

* – достоверность различий по отношению к интактному контролю ($p \leq 0,05$);

– достоверность различий по отношению к контролю патологии ($p \leq 0,05$);

^ – достоверность различий по отношению к препарату сравнения ($p \leq 0,05$).

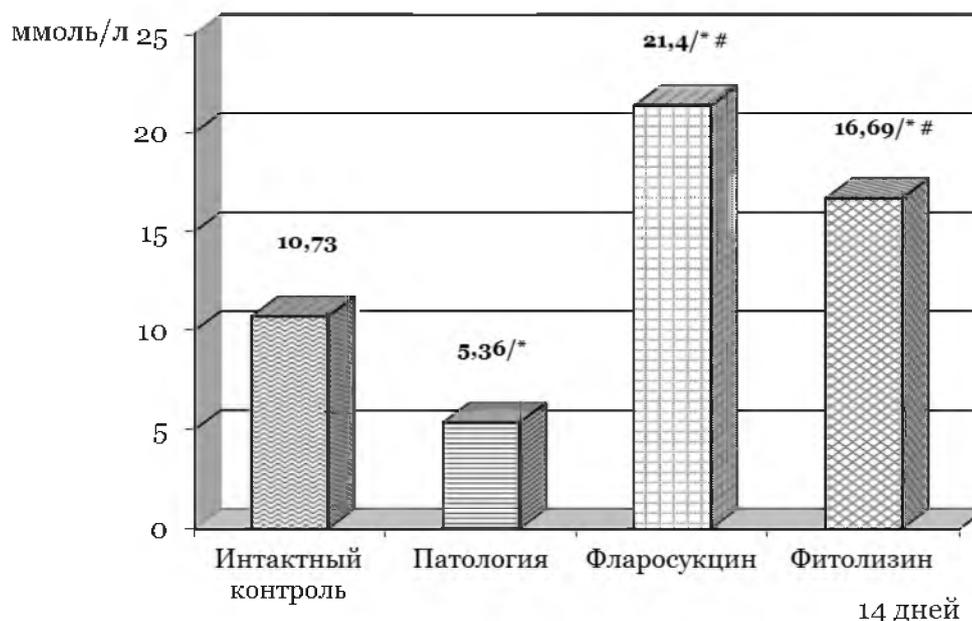


Рис. 2. Экскреция мочевой кислоты в сутки (моль/сут)

Примечания к рис. 2:

* – достоверность различий по отношению к интактному контролю ($p \leq 0,05$);

– достоверность различий по отношению к контролю патологии ($p \leq 0,05$).

Установлено, что внутрижелудочное введение этиленгликоля вызывает к 14 суткам увеличение содержания мочевой кислоты в крови в 1,5 раза. При этом суточная экскреция мочевой кислоты почками снижалась в 2 раза относительно интактных животных. Увеличение содержание мочевой кислоты в крови и снижение ее экскреции свидетельствует о развитии почечной недостаточности. А именно о паринхематозном поражении почек, которое имеет место при отравлении этиленгликолем.

Применение препарата фларосукцин на фоне развития почечной недостаточности снижал уровень мочевой кислоты в крови в 1,3 раза, что практически достигало значений интактного контроля. Экскреция мочевой кислоты повышалась в сравнении с крупной контрольной патологии в 4 раза. Следует отметить, что суточное выведение мочевой кислоты с мочой в данной группе животных превышает значения интактной группы в 2 раза, что свидетельствует об усилении выведения почками мочевой кислоты и соответственно, снижении уремии.

Препарат сравнения с группой контроля (фитолизин) достоверно снижал суточное содержание мочевой кислоты в моче в 3 раза, превышая значения интактных животных в 1,6 раза. Однако уровень мочевой кислоты в крови животных данной группы оставался повышенным в сравнении с интактной группой в 1,4 раза, достоверно не отличаясь от значений контроля патологии (рис. 1, рис. 2).

Выводы. Препарат фларосукцин способствует снижению уровня мочевой кислоты в крови крыс при экспериментальном моделировании гиперурикемии и интенсивно выводит ее избыток с мочой. По изучаемому виду действия фларосукцин достоверно эффективнее препарата сравнения.

Литература

1. Тиктинский О.Л. Мочекаменная болезнь / О. Л. Тиктинский, В. П. Александров. – СПб: Изд-во «Питер», 2000. – 384 с.
2. Рудіченко В.М. Гіреурікемія, подагра та хронічні ниркові захворювання-актуальні питання в діяльності лікаря загальної практики (сімейної медицини) / В. М. Рудіченко // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2011.-№2(30). – С.60-71.
3. Ота Шюк Функциональное исследование почек / Ота Шюк. – Прага: “Авиценум”. – 1975. – С. 133-134.
4. Лазаров Н.И. Значение клиренса мочевой кислоты в диагностике уратий / Н. И. Лазаров // Урология и нефрология. – 1974. – №6. – С. 31-32.



5. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions / M. Kanbay, A. Ozkara, Y. Selcoks et al. // *Int. Urol. Nephrol.* – 2007. – Vol. 39. – P. 1227-1233.
6. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level / Y. P. Siu, K. T. Leung, M. K. Tong, T. N. Kwan // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 47. – P. 51-59.
7. Пат. № 2456011 Российская Федерация, МПК RU 2456011 С1. Средство «Фларосукцин» для лечения и профилактики заболеваний почек и мочевыводящей системы / Новик И.И. и др.; ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ». – № 2010152709/15; заявл. 22.12.2010; опубл. 20.07.2012, Бюл. №20 – 17 с.
8. Пат. № 99024 Украина, МПК А61К 36/481. Засіб рослинного походження для лікування та профілактики захворювань нирок і сечовивідної системи / Новик І.І. та інш.; ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». – № а 201014906; заявл. 13.12.2010; опубл. 10.07.2012, Бюл. №13 – 12 с.
9. Кардиопротективные эффекты сукцинатсодержащего диализирующего раствора / А. В. Смирнов, О. Б. Нестерова, Р. В. Голубев и др. // *Нефрология.* – 2012. Т. 16, № 2. – С. 69-78.
10. Васильченко Е.А. Изучение влияния робинина на диуретическую функцию почек и парциальные процессы мочеобразования. Современные проблемы фармакологи / Е. А. Васильченко, Е. В. Соколова.: Матер. III съезда фармакологов СССР. – К., 1971. – С. 50
11. Милевски Е. Лечебные свойства препарата Фитолизин / Е. Милевски // *Новости фармации и медицины.* – 1985. – Т. 19, № 2. – С. 60-62.
12. 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. Technol. Med. Sci.* – 2007. – № 27. – P. 83-87.
13. 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.
14. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 52с.
15. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., МедиаСфера, 2006. – 312с.
16. Ермоленко Т.И. Изучение влияния нового оригинального препарата «Фларосукцин» на течение уролитиаза в эксперименте / Т. И. Ермоленко, И. А. Зупанец // *Буковинский медицинский вестник.* – 2012. – Т. 16, №3(63), ч. 2. – С. 116-118.

PHARMACOLOGICAL RESEARCH OF SPECIFIC ACTIVITY OF A NEW COMBINED UROLITHOLYTIC DRUG IN CASE OF HYPERURICEMIA

T.I. ERMOLENKO

Kharkov National Medical University

e-mail: ermolenko_tamara@mail

The influence of a new combined urolitholytic drug on the process of experimental hyperuricemia in rats was investigated. The experimental hyperuricemia was caused by intragastric introduction of ethylene glycol. It is shown that in case of hyperproduction of uric acid, flarosukcine significantly decreases (1,3 times) level of uric acid in the blood and significantly increases (4 times) the excretion of uric acid with urine.

Keywords: hyperuricemia, uric acid, urolithiasis