



УДК 615.32.454.12

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОМБИНАЦИИ БУФЕРНОГО КОМПЛЕКСА С РАСТИТЕЛЬНЫМ ЭКСТРАКТОМ НА ОБМЕН КАЛЬЦИЯ И ФОСФОРА У НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Т.И. ЕРМОЛЕНКО***Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина**e-mail: ermolenko\_tamara@mail.ru*

В эксперименте на половозрелых крысах линии Vistar массой 40–50 г изучено влияние Фларосукцина на кальциево-фосфорный гомеостаз при экспериментальной острой почечной недостаточности. Фларосукцин вводили в двух дозах: 2,0 мл/кг – эффективная доза установленная в предыдущих исследованиях на половозрелых крысах; 3,2 мл/кг – доза с учетом дозис-фактора, соответствующего возрасту ребенка. Доказано, что действие препарата направлено на восстановление выведения кальция и фосфора мочой. При этом, более эффективно Фларосукцин проявлял свои фармакологические свойства в дозе 2,0 мл/кг и имел значительные достоверные преимущества перед препаратом сравнения Канефрон Н.

Ключевые слова: Фларосукцин, кальциево-фосфорный гомеостаз, уrolитиаз, экспериментальная почечная недостаточность, препарат-сравнения Канефрон Н.

**Введение.** Во многих странах, в том числе и в Украине наблюдается тенденция роста заболеваемости мочекаменной болезнью, которая по прогнозам ученых будет иметь дальнейшую тенденцию к росту в связи произошедшими изменениями характера и качества питания людей (употребление в пищу стабилизаторов, консервантов, красителей, преобладание продуктов содержащих белок, повышенное потребление поваренной соли, низкое суточное потребление жидкости и т.д.). Увеличение числа экологических и социальных факторов, оказывающих как прямое, так и косвенное влияние на организм человека также способствует значительной распространенности данной патологии.

Актуальность проблемы уrolитиаза обусловлена тем, что в среднем (60% случаев) болезнь диагностируется у лиц наиболее трудоспособного возраста 20–55 лет. Важно отметить, что за последнее время отмечается прогрессивный рост заболеваемости мочекаменной болезнью среди детей. Проведенные исследования (Черепанова Е. В., 2008) позволили выделить факторы риска развития мочекаменной болезни в детской возрастной группе:

- наличие в анамнезе у ближайших родственников факторов риска развития уrolитиаза, урологических заболеваний, особенно мочекаменной болезни, сопровождающихся метаболическими нарушениями камнеобразующих веществ – 68,5% наблюдений;
- наличие аномалий мочевыделительной системы у ребенка – 21,2% наблюдений;
- проживание семьи в экологически неблагоприятных условиях – 88,5% наблюдений;
- наличие у родителей вредных привычек (курение, потребление алкоголя) – 16,6% наблюдений;
- особенности течения беременности у матери – отягощенная беременность – на фоне токсикоза (82,7% наблюдений), прием противовирусных и антибактериальных препаратов (16,6% наблюдений) [11].

Повышенное выделение почками продуктов нарушенного обмена в виде кристаллов или конгломератов приводит к повреждению внутриклеточных структур эпителиальных клеток почечных канальцев, что ведет к нарушению их функции – реабсорбции и секреции. Выраженная кристаллурия часто приводит к образованию конкрементов.

Подобные наблюдения могут быть связаны с наличием в моче веществ – гликопротеидов, обладающих способностью модулировать процесс образования конкрементов. Эти вещества экскретируются в мочу клетками тубулярного эпителия и способны ускорять или ингибировать процессы нуклеации, роста и агрегации кристаллов. Влияние макромолекул на процесс камнеобразования довольно сложный и в настоящее время активно изучается.

Консервативная терапия уrolитиаза, дисметаболических нефропатий должна быть направлена на устранение этиологических факторов и явлений обструкции тока мочи. В комплекс лечебных мероприятий включают препараты, относящиеся к разным фармакотерапевтическим группам. Так, консервативная терапия уrolитиаза включает использование препаратов,

способствующих нормализации рН мочи, растворению конкрементов, противовоспалительные, антимикробные и обезболивающие лекарственные препараты. При этом широко используются фитопрепараты [9].

Лекарственные растения содержат большое количество биологически активных веществ. Спектр биологической активности лекарственных растений определяется наличием достаточного числа веществ разных химических классов и групп, которые в том или ином количестве присутствуют практически в каждом лекарственном растении (эфирные масла, флавоноиды, полифенолы, полисахариды и пр.) [10].

Биологически активные вещества лекарственных растений обладают диуретическим, спазмолитическим, антимикробным, мембраностабилизирующим, нефропротекторным и другими видами действия. Так, в комплексной терапии заболеваний почек и мочевыводящих путей у детей широко применяются препараты Канефрон Н, Хофитол, Леспенефрил и др.

Кроме того, биологически активные вещества лекарственных растений способствуют снижению протеинурии, нормализуют азотистый обмен. При этом, зачастую, несмотря на диуретический эффект растительных препаратов, они обладают способностью восстанавливать ионный баланс.

Таким образом, препараты для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей у детей должны обладать следующими видами действия: нормализовать белковый, азотистый и электролитный обмен, поддерживать рН мочи в пределах физиологических значений, восстанавливать клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию, а также проявлять спазмолитическую и диуретическую активности. Уменьшая при этом обструкцию мочевых путей и способствуя выведению из организма продуктов распада [4, 5].

**Цель работы.** Изучить влияние нового оригинального препарата Фларосукцин («Борщаговский ХФЗ», Киев), содержащий в своем составе сукцинатный буферный комплекс и суммарный растительный экстракт на электролитный обмен у неполовозрелых животных при экспериментальной почечной недостаточности.

**Материалы и методы исследования.** Ранее нами было изучено и установлено, что Фларосукцин проявлял выраженное действие, нормализовал функциональное состояние почек в эксперименте на половозрелых крысах. Представляло интерес также исследовать его влияние на течение экспериментальной почечной недостаточности у неполовозрелых животных [2, 3]. В качестве препарата сравнения использовали препарат Канефрон Н в форме раствора (Bionogi-sa, Германия), широко применяемый в детской нефрологии.

Использование животных в научно-исследовательских целях предусматривает гуманное отношение к животным (Закон Украины «О защите животных от жестокого обращения», 2006 г.; Европейская конвенция о защите позвоночных животных, которые используются в исследовательских и других научных целях, Страсбург, 1986 г.) [1]. Все исследования проводились в соответствии с современными научными стандартами, где были предусмотрены все этические аспекты по гуманному отношению к животным в научных исследованиях (протокол Комитета по Биоэтике Национального фармацевтического университета №11 от 16.11.2011 г.).

Экспериментальные исследования проводились на неполовозрелых белых крысах линии Vistar, обоего пола, возрастом от 0,5 до 1 месяца, что соответствует возрасту детей 2–7 лет, массой 40–50 г. Животные имели свободный доступ к воде и находились на стандартном рационе.

Экспериментальную почечную недостаточность моделировали путем однократного внутримышечного введения 50% раствора глицерина в дозе 10 мл/кг («глицероловая» модель острой почечной недостаточности). Данные литературы свидетельствуют, что однократное внутримышечное введение животным глицерина в указанной дозе вызывает олигоурию, снижение скорости клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, развитие азотемии. Эти нарушения связаны с развитием ишемии коркового слоя почек, набуханием эпителия извитых канальцев, нарушением из функции [6, 7].

Фларосукцин вводили неполовозрелым животным в двух дозировках: 2,0 мл/кг – эффективная доза установленная в предыдущих исследованиях на половозрелых крысах; 3,2 мл/кг – доза с учетом дозис-фактора, соответствующего возрасту ребенка.

Препарат сравнения Канефрон Н вводили животным в дозе 1,0 мл/кг. Доза препарата сравнения определена согласно инструкции для его медицинского применения с учетом коэффициента видовой чувствительности по Ю. Р. Рыболовлеву [8].

Животные были распределены на 5 групп (n=8): 1 – интактные животные; 2 – контроль патологии (внутримышечное введение 50 % раствора глицерина); 3 – патология + Фларосукцин в дозе 2,0 мл/кг; 4 – патология + Фларосукцин в дозе 3,2 мл/кг; 5 – патология + Канефрон Н в дозе 1,0 мл/кг.



Влияние изучаемого препарата на кальциево-фосфорный гомеостаз исследовали по содержанию в крови и суточной моче кальция и фосфора, с помощью стандартных наборов «Фелисит-Диагностика» (Украина).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных статистических программ. Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Изменения считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты исследования и обсуждение.** Известно, что почки играют ключевую роль в метаболизме кальция. Почечная недостаточность характеризуется понижением скорости клубочковой фильтрации и объема фильтруемой жидкости, в связи с этим нарушается экскреция кальция почками

Обмен кальция и фосфора взаимосвязаны. Повышенное поступление кальция с пищей сопровождается снижением экскреции фосфора с мочой. Повышение концентрации фосфора в крови, по видимому, связано с эффектом гиперкальцемии, способствующей высвобождению внутриклеточного фосфора в кровоток. В то же время, гиперкальцемия может оказывать непосредственный эффект на почки, усиливая тубулярную реабсорбцию фосфора независимо от паратгормона. Восстановление физиологического уровня кальция в крови больных с гипопаратиреоидизмом ведет к увеличению экскреции фосфора с мочой. В эксперименте значительное поступление фосфора у животных после паратиреоидэктомии индуцирует снижение тубулярной реабсорбции фосфора, что связано с сопутствующим снижением концентрации кальция в крови. Поэтому поддержание постоянного уровня кальция может компенсировать нарушения реабсорбции фосфора. Повышенный катаболизм с усилением деструкции тканей и метаболический ацидоз ассоциируются с гипофосфатурией, что характерно для почечной недостаточности. Таким образом, развитие почечной недостаточности характеризуется изменениями содержания в крови и моче, как кальция, так и фосфора. Поэтому представляло интерес изучить влияние препарата Фларосукцин на баланс кальция и фосфора при экспериментальной почечной недостаточности у неполовозрелых животных.

В ходе проведенного исследования было установлено (рис. 1), что однократное внутримышечное введение 50% раствора глицерина приводило к недостоверному снижению кальция в крови на 14,5% и повышению фосфора на 4,8% в группе контроля патологии, относительно интактных животных. Введение Фларосукцина в дозе 2,0 мл/кг на фоне развития патологии способствовало поддержанию концентрации кальция и фосфора в крови на уровне значений интактной группы, а введение Фларосукцина в дозе 3,2 мг/кг и препарата сравнения также поддерживало содержание кальция в крови но на 7,4% ниже, чем у интактных животных. В то же время концентрация фосфора отмечалась на уровне интактных значений.

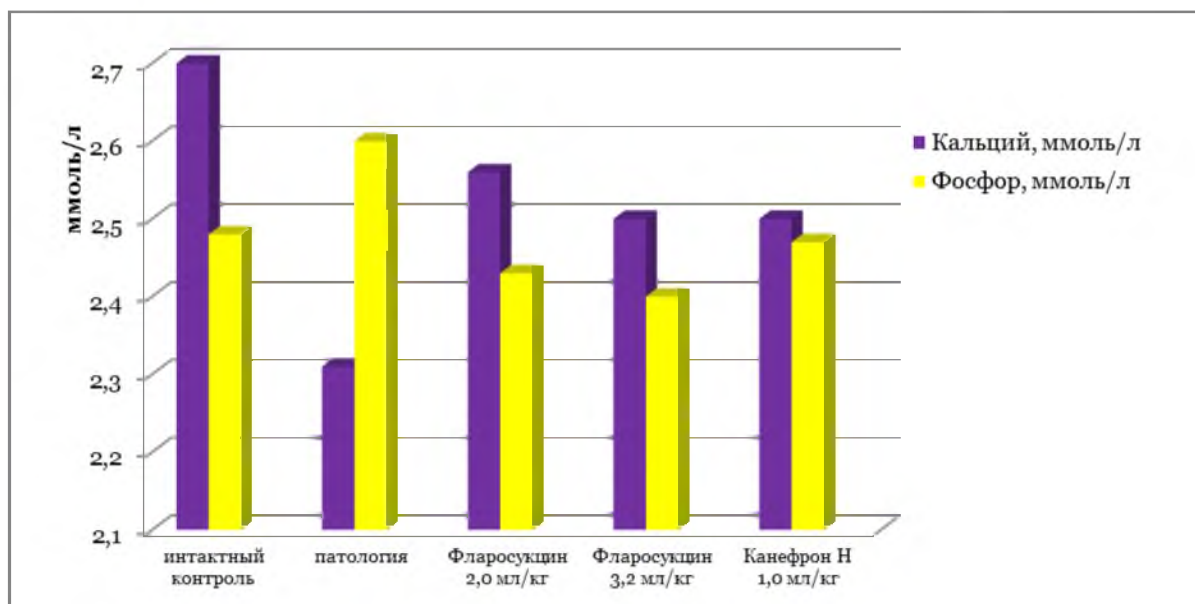


Рис. 1. Содержание кальция и фосфора в крови неполовозрелых крыс при ЭГН

Данные представленные на рис. 2 свидетельствуют о снижении суточной экскреции кальция и фосфора в группе патологии. Содержание кальция в моче неполовозрелых крыс в данной группе снижалось в сравнении с интактным контролем в 1,8 раза, а фосфора в 2,2 раза, т.е. развитие экспериментальной почечной недостаточности сопровождалось гипокальциурией и гипофосфатурией. Изучаемый препарат Фларосукцин в дозе 2,0 мл/кг на фоне развития пато-

логии достоверно нормализовал экскрецию кальция и фосфора до уровня интактных животных.

Введение исследуемого препарата в дозе 3,2 мл/кг приводило к более интенсивному выведению кальция и фосфора с мочой (на 22% и 24% соответственно) выше, чем в группе интактного контроля. Препарат сравнения Канефрон Н, в отличие от Фларосукцина, достоверно не повышал экскрецию кальция и фосфора с мочой на фоне развития экспериментальной почечной недостаточности. И к 14 суткам эксперимента уровень кальция в моче данной группы в 1,8 раза, а фосфора в 2,4 раза был ниже, чем у интактного контроля.

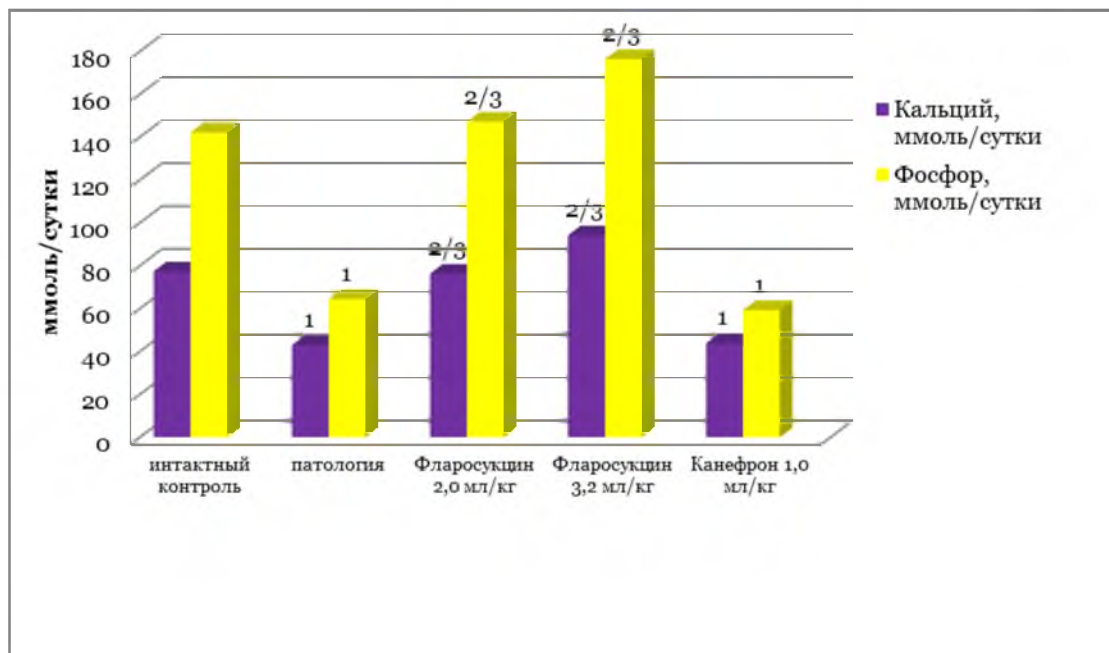


Рис. 2. Экскреция кальция и фосфора у неполовозрелых крыс при ЭПН

Таким образом, действие изучаемого препарата направлено на нормализацию электролитного гомеостаза. Возможно, более выраженное влияние изучаемого препарата, направленное на восстановление уровней кальция и фосфора в моче неполовозрелых животных при экспериментальной почечной недостаточности реализуется за счет диуретического действия, которое реализуется входящим в препарат суммарным растительным экстрактом из астрагала серпоплодного, листьев березы и цветов липы., т.к. известно, что диуретики повышают экскрецию кальция и фосфора.

#### Выводы.

1. При экспериментальной «глицероловой» острой почечной недостаточности наблюдается гипокальциурия и гопофосфатурия.
2. Фларосукцин оказывает положительное влияние на кальциево-фосфорный гомеостаз при экспериментальной почечной недостаточности, проявляет выраженное защитное действие.
3. Более выраженным эффектом обладает препарат Фларосукцин в дозе 2,0 мл/кг, достоверно превышая действие препарата сравнения.

#### Литература

1. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рек. / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 528 с.
2. Ермоленко Т. І. Дослідження впливу препарату „Фларосукцин” на фільтраційно-реабсорбційну функцію нирок в умовах розвитку експериментальної ниркової недостатності / Т. І. Ермоленко // Український журнал клінічної і лабораторної медицини. – 2012. – Т. 7, № 4. – С.90–93.
3. Ермоленко Т. І. Дослідження впливу препарату „Фларосукцин” на електролітний обмін при експериментальній нирковій недостатності у щурів / Т. І. Ермоленко, І. А. Зупанець, І. А. Отрішко // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, № 4. – С. 44–46.
4. Медико-санітарна допомога хворим дітям нефрологічного профілю / В. В. Безруков, Ю. М. Нечитайло, Т. О. Безрук та ін. // Современная педиатрия. – 2011. – № 6 (40). – С. 171–173.
5. Междисциплинарный подход к ведению детей с обструктивными уропатиями как основа профилактики прогрессирования хронической болезни почек / Г. А. Маковецкая, С. С. Терехин, З. Б. Данилова и



др. // Клиническая нефрология. – 2011. – № 4. – С. 55–59.

6. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень: методичні рекомендації ДФЦ МОЗ України / С. Ю. Штриголь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець та ін. – К., 2009. – 47 с.

7. Методические подходы к изучению функций почек в эксперименте на животных / В. М. Брюханов, Я. Ф. Зверев, В. В. Лампатов, А. Ю. Жариков // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 52–62.

8. 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.

9. Рычкова С. В. Дисметаболические нефропатии в педиатрической практике / С. В. Рычкова // Лечащий врач. – 2010. – № 8. – С. 11–15.

10. Чекман І. С. Фітотерапія: експериментально-клінічний аспект / І. С. Чекман // Експериментальна і клінічна медицина. – 2007. – № 1. – С. 11–14.

11. Черепанова Е. В. Метафилактика мочекаменной болезни в амбулаторных условиях / Е. В. Черепанова, Н. К. Дзеранов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 3. – С. 33–39.

## **THE RESEARCH OF INFLUENCE OF THE COMBINATION COMPLEX BUFFER WITH THE PLANT EXTRACT TO THE CALCIUM AND PHOSPHORUS METABOLISM ON IMMATURE RATS IN EXPERIMENT**

**T.I. ERMOLENKO**

*National University of Pharmacy,  
Kharkov, Ukraine*

*e-mail: ermolenko\_tamara@mail.ru*

Flarosukcin influence on calcium and phosphorus homeostasis in experimental acute renal failure was studied in experimental Vistar immature rats weighing 40–50 g. Flarosukcin was administered in two doses: 2.0 ml/kg – effective dose determined in previous studies in cyclic rats, 3.2 ml/kg – dose considering a dose factor corresponding to the age. The drug is proved to be focused upon the recovery of calcium and phosphorus excretion with urine. Farosukcin contributed to the physiological growth of animal body weight and preserved kidney mass index. Thus, Flarosukcin demonstrated more effective pharmacological properties in a dose of 2.0 ml/kg and had considerable advantages over comparator Canefron N.

Key words: Flarosukcin, calcium and phosphorus homeostasis, urolithiasis, experimental renal failure, comparator Canefron N