

**ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НОВОГО ОРИГІНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ «ФЛАРОСУКЦИН»  
НА ПЕРЕБІГ УРОЛІТІАЗУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ***Т.І. Єрмоленко, І.А. Зупанець*

**Резюме.** У дослідженні на щурах вивчено уролітолітичну дію фларосукцину. Доведено, що застосування досліджуваного препарату призводить до значного зменшення мінеральної частини на диску, який був вшитий у сечовий міхур щурів.

**Ключові слова:** експериментальний уролітіаз, буферний комплекс.

**AN INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF A NEW ORIGINAL DRUG "FLAROSUCCIN"  
ON THE COURSE OF EXPERIMENTAL UROLITHIASIS***T.I. Yermolenko, I.A. Zupanets*

**Abstract.** The urolitholytic effect of Flarosuccin has been studied on rats in the paper. It has been proved that the use of the drug under study leads to a significant decrease of the mineral part of the disk, sutured into the urinary bladder of rats.

**Key words:** experimental urolithiasis, buffered complex

National Medical University,  
National Pharmaceutical University (Khar'kov, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 116-118

Надійшла до редакції 10.08.2012 року

© Т.І. Єрмоленко, І.А. Зупанець, 2012

УДК 615.356:577.16.53:616.62-003.7

*А.Ю. Жариков, В.М. Брюханов, В.В. Лампатов***ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ПРОТРОМБИНА –  
НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет  
Минздравсоцразвития, г. Барнаул, Российская Федерация

**Резюме.** Цель исследования – изучить влияние менадиона натрия бисульфита на течение экспериментальной мочекаменной болезни. Экспериментальная мочекаменная болезнь моделировалась у двух групп крыс путем потребления в течение 6 недель 1 % раствора этиленгликоля в виде питья. Первая группа являлась контрольной. Во второй группе, начиная с третьей недели, ежедневно вводился подкожно менадион натрия бисульфит в дозе 500 мкг/кг. Осуществлялось определе-

ние показателей экскреторной функции почек, измерение активности маркерных ферментов и процесса свободно-радикального окисления, а также морфометрическое исследование почечных срезов. Установлено, что менадион натрия бисульфит существенно облегчает течение экспериментальной мочекаменной болезни.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, менадион натрия бисульфит.

**Введение.** Мочекаменная болезнь (МКБ) – распространенное урологическое заболевание, которым в современном мире страдает 10-15 % населения развитых стран. При этом существующие методы медикаментозной коррекции нефролитиаза весьма ограничены, что делает поиск новых фармакологических подходов к лечению МКБ актуальным.

Известно, что важную роль в сдерживании литогенеза в почках играют макромолекулярные пептидные ингибиторы кристаллизации, один из которых – фрагмент протромбина 1 (ФП1), являющийся продуктом распада протромбина [3]. Последний, в свою очередь, вырабатывается в печени под контролем витамина К. Поэтому воз-

никло предположение, что фармакологическая стимуляция синтеза протромбина может усилить ингибирующую активность ФП1 в почках, оказывая тем самым благоприятное влияние на течение экспериментальной мочекаменной болезни.

**Цель исследования.** Изучить влияние менадиона натрия бисульфита, водорастворимого аналога витамина К, на течение экспериментальной мочекаменной болезни.

**Материалы и методы.** Эксперименты проведены в двух группах аутобредных крыс-самцов сток Вистар. Первая группа являлась контрольной, в которой животные с целью моделирования МКБ на протяжении шести недель получали в виде питья 1 % раствор этиленгликоля [3]. Во

второй группе (подопытная группа) крысы после шести недель потребления ЭГ, начиная с 4-й недели, на протяжении последующих трех недель подкожно получали раствор менадиона натрия бисульфита в дозе 500 мкг/кг. Каждые 3-4 дня производился сбор суточного объема мочи, в которой определялась концентрация ионов оксалата методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) по разработанной в нашей лаборатории методике [2]. Кроме того, каждые семь дней проводилось определение активности в моче маркерных ферментов повреждения почечного эпителия: лактатдегидрогеназы – ЛДГ (характеризует степень цитолиза клеток),  $\gamma$ -глутамилтрансферазы – ГГТ (свидетельствует о степени повреждении клеточных мембран), N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазы – НАГ (демонстрирует функциональные нарушения нефроцитов). Активность всех определяемых ферментов рассчитывалась относительно концентрации креатинина в моче, выражавшейся в мг/л, и обозначалась в единицах U/мг креатинина в сутки, как это принято в биохимических исследованиях. На 42-й день эксперимента крысы из обеих групп подвергались декапитации под эфирным наркозом с соблюдением требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г). У декапитированных крыс изымались почки, которые служили материалом для проведения морфологических исследований на предмет наличия кальциевых депозитов гистохимическим методом Косса. Статистическая обработка проводилась по методу парных сравнений с использованием критерия Манна-Уитни.

#### Результаты исследования и их обсуждение.

Проведенные эксперименты показали, что применение 1 % раствора ЭГ в течение шести недель спровоцировало развитие у крыс контрольной группы МКБ, что подтверждалось характерными биохимическими и морфологическими признаками. Было установлено, что уже на 3-й день опыта в моче появились оксалат-ионы в концентрации  $1,3 \pm 0,29$  мг/мл, после чего величина описываемого показателя оставалась на неизменно высоком уровне вплоть до конца периода наблюдений ( $1,1$ - $1,7$  мг/мл на протяжении опыта). Параллельно в моче животных контрольной группы наблюдался последовательный рост активности маркерных энзимов, в результате которого по истечении шести недель опыта активность ЛДГ увеличилась по сравнению с исходным уровнем в 2,9 раза (с  $0,18 \pm 0,015$  до  $0,53 \pm 0,018$  U/мг креатинина в сутки;  $p < 0,001$ ); ГГТ – в 1,6 раза (с  $0,26 \pm 0,015$  до  $0,42 \pm 0,049$  U/мг креатинина в сутки;  $p < 0,001$ ); НАГ – в 3,8 раза (с  $8,4 \pm 0,32 \times 10^{-3}$  до  $31,9 \pm 2,86 \times 10^{-3}$  U/мг креатинина в сутки;  $p < 0,001$ ). Наконец, результаты морфометрии показали, что в области почечного сосочка контрольных животных произошло формирование значительного количества кальциевых депозитов ( $27,4 \pm 3,22$  в поле зрения), средний размер которых составил  $12,0 \pm 0,62$  мкм.

В подопытной группе в первые три недели эксперимента также наблюдались характерные признаки развития нефролитиаза: пересыщение мочи оксалат-ионами и рост ферментативной активности в моче. В этих условиях последовавшее затем трехнедельное применение менадиона натрия бисульфита привело к существенному облегчению протекания экспериментальной патологии. Было установлено, что концентрация оксалат-ионов в моче крыс второй группы, начиная с 7-го дня лечения, снижалась относительно контрольной группы в 1,4-1,7 раза (до  $0,9$ - $1,0$  мг/мл;  $p < 0,02$ ). Кроме того, по завершении опыта активность ЛДГ уступала контрольному уровню в 2 раза ( $0,27 \pm 0,031$  против  $0,53 \pm 0,018$  U/мг креатинина в сутки;  $p < 0,001$ ); ГГТ – в 1,9 раза ( $0,22 \pm 0,025$  против  $0,42 \pm 0,049$  U/мг креатинина в сутки;  $p < 0,001$ ); НАГ – в 2,5 раза ( $12,8 \pm 0,35$  против  $31,9 \pm 2,86 \times 10^{-3}$  U/мг креатинина в сутки;  $p < 0,001$ ). Окончательным подтверждением антилитогенной эффективности менадиона натрия бисульфита стали результаты морфометрии, согласно которым количество кальциевых депозитов в области почечного сосочка подопытных животных уменьшилось в 1,5 раза (с  $27,4 \pm 3,22$  до  $18,2 \pm 2,13$  в поле зрения;  $p < 0,02$ ), а их средний размер – в 1,7 раза (с  $12,0 \pm 0,62$  мкм до  $7,0 \pm 0,28$  мкм;  $p < 0,001$ ).

Таким образом, в ходе данного исследования продемонстрировано, что применение менадиона натрия бисульфита в условиях экспериментальной МКБ сопровождалось существенным ослаблением литогенеза, о чем свидетельствовали снижение мочевой концентрации оксалат-ионов, стабилизация активности маркерных ферментов повреждения нефроцитов, а также уменьшение количества и среднего размера кальциевых депозитов. Вероятно, это произошло из-за длительной стимуляции выработки протромбина в печени подопытных крыс, в результате которой в крови, а затем и в почках, повысилась концентрация фрагмента протромбина 1, что обеспечило эффективное лечение МКБ [1].

#### Выводы

1. Длительное применение менадиона натрия бисульфита в условиях экспериментальной мочекаменной болезни сопровождается ослаблением тяжести заболевания, что проявляется уменьшением пересыщения мочи, восстановлением структурной и функциональной целостности почечного эпителия, снижением количества и размеров кальциевых депозитов.

2. Полученные результаты открывают новый фармакологический подход к лечению мочекаменной болезни.

#### Перспективы дальнейших исследований.

Разработка новых препаратов для лечения мочекаменной болезни, содержащих менадиона натрия бисульфит и стимулирующих синтез протромбина.

## Література

1. Зверев Я.Ф. Современные представления о модуляторах оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации / Я.Ф. Зверев, А.Ю. Жариков, В.М. Брюханов, В.В. Лампатов [и др.] // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 29-49.
2. Новый способ определения оксалат-ионов в моче / А.Ю. Жариков, В.В. Лампатов, Я.Ф. Зверев [и др.] // Клин. лаб. диагност. – 2010. – № 12. – С. 3-5.
3. Современные методы моделирования оксалатного нефролитиаза / А.Ю. Жариков, В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев [и др.] // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 28-35.

### ФАРМАКОЛОГІЧНА СТИМУЛЯЦІЯ СИНТЕЗУ ПРОТРОМБІНУ – НОВИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ СЕЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ

*А.Ю. Жариков, В.М. Брюханов, В.В. Лампатов*

**Резюме.** Мета дослідження — вивчити вплив менадіону натрію бісульфіту на перебіг експериментальної сечокам'яної хвороби. Експериментальна сечокам'яна хвороба моделювалася у двох груп щурів шляхом споживання протягом 6 тижнів 1 % розчину етиленгліколю у вигляді пиття. Перша група була контрольною. У другій групі, починаючи з третього тижня, щодня вводився підшкірно менадіону натрію бісульфіт у дозі 500 мкг / кг. Здійснювалося визначення показників екскреторної функції нирок, вимірювання активності маркерних ферментів і процесу вільнорадикального окиснення, а також морфометричні дослідження ниркових зрізів. Встановлено, що менадіону натрію бісульфіт істотно полегшує перебіг експериментальної сечокам'яної хвороби.

**Ключові слова:** сечокам'яна хвороба, менадіону натрію бісульфіт.

### PHARMACOLOGICAL STIMULATION OF PROTHROMBIN SYNTHESIS – A NEW APPROACH TO THE TREATMENT OF UROLITHIASIS

*A. Yu. Zharikov, V. M. Briukhanov, V. V. Lampatov*

**Abstract.** The aim of the investigation is to study the effect of menadione sodium bisulfite on the course of experimental urolithiasis. Experimental urolithiasis was simulated in two groups of rats via consuming 1 % ethylene glycol solution as a drink during 6 weeks. The first group served as a control. Menadione sodium bisulfite was introduced subcutaneously in a dose of 500 mkg/kg daily in the second group, starting from the third week. The authors implemented a determination of the indices of the renal excretory function, a measurement of the activity of marker enzymes and the process of free radical oxidation, as well as a morphometric study of renal sections. It has been established that menadione sodium bisulfate relieves essentially the course of urolithiasis.

**Key words:** urolithiasis, menadione sodium bisulfite.

Altai State Medical University (Barnaul, Russian Federation)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 118-120

Надійшла до редакції 10.08.2012 року

© А.Ю. Жариков, В.М. Брюханов, В.В. Лампатов, 2012

УДК 663.253.41:547.631.4

*А.Л. Загайко, В.П. Филимоненко, Г.Б. Кравченко, Ю.І. Кочубей*

### ВПЛИВ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ КОНЦЕНТРАТИВ З НАСІННЯ ВИНОГРАДУ НА ПОКАЗНИКИ АЗОТИСТОГО МЕТАБОЛІЗМУ НИРОК ЩУРІВ В УМОВАХ СТРЕСУ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

**Резюме.** Одноразове уведення адреналіну викликає активацію катаболізму, що супроводжується порушеннями азотистого метаболізму. Профілактичне уведення поліфенолів із насіння винограду надає нормалізуючого впливу.

**Ключові слова:** адреналін, поліфеноли винограду, азотистий метаболізм, нирки.

**Вступ.** Нирки характеризуються високим рівнем метаболічних процесів, причому вони є переважно аеробними органами, які поглинають

до 10% усього кисню. Інтенсивність окисних процесів у нирках визначає їх надзвичайну чутливість до змін окисно-відновного балансу в ор-

© А.Л. Загайко, В.П. Филимоненко, Г.Б. Кравченко, Ю.І. Кочубей, 2012