

# ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ «ФЛАРОСУКЦИН» НА ЕЛЕКТРОЛІТНИЙ ОБМІН ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ У ЩУРІВ

*Т.І.Єрмоленко, І.А.Зупанець\*, І.А.Отрішко\**

Харківський національний медичний університет  
Національний фармацевтичний університет\*

*Ключові слова:* «Фларосукцин»; «Фітолізін»; експериментальна ниркова недостатність; електролітний обмін

*Вивчено вплив препарату «Фларосукцин» у формі сиропу в порівнянні з пастою «Фітолізін» на показники електролітного обміну у щурів (вміст кальцію та фосфору в крові та екскрецію їх із сечею). Встановлено, що на моделі етиленгліколової ниркової недостатності у щурів досліджуваний препарат у дозі 2,0 мл/кг сприяє підвищенню рівня кальцію в крові і його виділенню з сечею та пониженню вмісту фосфору у крові і підвищенню його добової екскреції. Показана більш висока здатність засобу «Фларосукцин» відносно препарату порівняння «Фітолізін» сприяти відновленню електролітного балансу в організмі щурів з експериментальною нирковою недостатністю. Відмічені фармакологічні переваги сиропу «Фларосукцин» на моделі ниркової недостатності у щурів створюють передумови для його перспективного використання у якості фармакологічного коректора нефропротекторної та уролітолітичної дії. Подальші дослідження будуть направлені на поглиблене вивчення особливостей фармакодинаміки досліджуваного засобу на можливості його застосування при різних варіантах перебігу ниркової патології з елементами каменеутворення.*

Лікування хворих на сечокам'яну хворобу потребує пошуку та розробки нових лікарських засобів, які б цілком задовольняли критеріям ефективності та безпеки терапії даної категорії пацієнтів і водночас були б доступними для них. Розширення арсеналу вітчизняних уролітолітичних засобів обумовлено суттєвою затребуваністю сьогодення у даних препаратах, оскільки понад 40% урологічних хворих потерпають від уролітіазу [1-3, 7, 8, 10, 11, 15].

Серія досліджень з вивчення нового уролітолітичного засобу «Фларосукцин», розробленого науковцями ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», включає вивчення впливу досліджуваного об'єкту на електролітний обмін при моделюванні експериментальної ниркової недостатності (ЕНН).

Відомо, що ниркова недостатність характеризується різними біохімічними порушеннями, зниженням загальної електролітемії, зменшенням лужного резерву при одночасному зростанні стійких кислих радикалів – аніонів фосфату, сульфату, органічних кислот. Паралельно відбувається накопичення у великій кількості продуктів азотистого обміну. Зазначені порушення гомеостазу, зазвичай, носять загальний характер для різних форм ниркової недостатності, проте їх кількісне, а іноді і якісне вираження буває різним внаслідок різниці в етіологічних факторах і подальшому перебігу процесу [9].

Мета дослідження – вивчення впливу препарату «Фларосукцин» на фосфорно-кальцієвий обмін за умов розвитку ЕНН у щурів.

## Матеріали та методи

В якості об'єкту дослідження було обрано препарат «Фларосукцин» у формі сиропу та препарат порівняння – пасту «Фітолізін». Досліджувані об'єкти вводили тваринам (96 білих щурів обох статей масою 220-250 г; по 24 тварини у кожній групі) у наступних дозах: 1 група – інтактний контроль; 2 група – контрольна патологія; 3 група – тварини, що отримували препарат «Фларосукцин» у дозі 2,0 мл/кг; 4 група – тварини, що одержували «Фітолізін» 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.

Дослідження проводили на моделі ЕНН у щурів, яку моделювали шляхом щоденного (про-

**Т.І.Єрмоленко** – старший науковий співробітник проблемної лабораторії кафедри урології, нефрології та андрології Харківського національного медичного університету

**І.А.Зупанець** – доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1

**Вплив препаратів «Фларосукцин» і «Фітолізин»  
на показники обміну кальцію у щурів  
з експериментальною нирковою недостатністю, n=96**

Група тварин	Доза, мл/кг	Вміст кальцію в крові, ммоль/л	Екскреція кальцію, ммоль/доба
Інтактний контроль (n=24)	–	2,710±0,029	181,99±20,48
Контрольна патологія (n=24)	–	1,720±0,109*	42,86±6,03*
Фларосукцин (n=24)	2,0	2,520±0,164**/***	183,82±16,72**
Фітолізин (n=24)	2,0	1,780±0,043*	187,61±23,07**

Примітки:

- 1) \* – достовірність відмінностей по відношенню до інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ );  
2) \*\* – достовірність відмінностей по відношенню до контрольної патології ( $p \leq 0,05$ );  
3) \*\*\* – достовірність відмінностей по відношенню до препарату «Фітолізин» ( $p \leq 0,05$ ).

тягом 14 діб) внутрішньошлункового введення 1% водного розчину етиленгліколю в об'ємі 8 мл/кг [6, 13, 16, 18]. У ході експерименту (у вигляді вихідних даних та станом на 14-у добу) оцінювали вміст кальцію та фосфору в крові та сечі тварин [4].

Експерименти виконано згідно з правилами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних і інших наукових цілях» [17].

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

**Результати та їх обговорення**

Дані, представлені в табл. 1, свідчать, що розвиток ЕНН супроводжується зниженням рівня кальцію в крові тварин на 36%. Проте відмічається також зниження і рівня виведення кальцію нирками. Так, добова екскреція кальцію в групі контрольної патології була в 4,2 рази нижчою, ніж у групі інтактних тварин. Розвиток ЕНН призводить до порушення фільтрації кальцію і зниження виведення його з сечею.

Можливо, це пов'язано з тим, що етиленгліколь, який вводиться як нефротоксичний агент, і продукти його метаболізму, що є осмотично активними речо-

винами, проникають у клітини нирок і викликають їх гідропічні зміни. Взаємодіючи з іонами кальцію, вони утворюють погано розчинний оксалат кальцію, який осідає в стінках капілярів, у мисках і канальцях нирок, діючи безпосередньо і рефлекторним шляхом, порушує нирковий кровотік і викликає обтяжливу токсичну нефропатію (аж до гострої ниркової недостатності). Гіпокальціємія спричиняє ці порушення. Окрім того, етиленгліколь діє також як судинна і протоплазматична отрута, пригнічуючи окиснювальні процеси, викликаючи набряк, набухання і некроз дрібних судин, порушує тканинний кровообіг, зрушує кислотно-лужний стан у бік метаболічного ацидозу, а також порушує водно-електролітний баланс.

Введення «Фларосукцину» на тлі розвитку патології призводить до утримання кальцію в крові і сечі тварин на рівні інтактного контролю впродовж 14 днів експерименту.

«Фітолізин», на відміну від «Фларосукцину», практично не підвищує вміст кальцію в крові тварин. Добова екскреція кальцію збільшується і перевищує дані контрольної патології в 4,3 рази і досягає рівня інтактного контролю.

Різний вплив порівнюваних препаратів на рівень кальцію в крові і сечі щурів, можливо, пов'язаний з різним складом і механізмом їх дії.

По-перше, до складу «Фларосукцину» входять солі бурштинової кислоти, які, імовірно, сприяють утриманню рівня кальцію в крові. По-друге, біологічно активні речовини рослинного компонента «Фларосукцину», представлені в основному речовинами флавоноїдної природи, які, можливо, проявляють естрогеноподібну дію, приводячи до ефективнішого відновлення балансу кальцію, порушеного при розвитку ниркової недостатності.

Таблиця 2

**Вплив препаратів «Фларосукцин» і «Фітолізин»  
на вміст у крові та екскрецію фосфору у щурів  
з експериментальною нирковою недостатністю, n=96**

Група тварин	Доза, мл/кг	Вміст фосфору в крові, ммоль/л	Екскреція фосфору, ммоль/доба
Інтактний контроль (n=24)	–	2,73±0,08	241,30±39,05
Контрольна патологія (n=24)	–	3,30±0,07*	62,35±9,29*
Фларосукцин (n=24)	2,0	2,76±0,09**	301,33±26,47**
Фітолізин (n=24)	2,0	2,96±0,13**	329,26±32,67**

Примітки:

- 1) \* – достовірність відмінностей по відношенню до інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ );  
2) \*\* – достовірність відмінностей по відношенню до контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ).

Дані, наведені в табл. 2, свідчать, що при розвитку ЕНН вміст фосфору в крові збільшується на 17%. У той же час його добове виведення з сечею знижується в 3,9 рази порівняно з інтактним контролем. Тобто розвиток ЕНН супроводжується гіперфосфатемією і, відповідно, гіпофосфатурією.

Введення препарату «Фларосукцин» на тлі розвитку патології утримує вміст фосфору в крові тварин на рівні інтактних значень. Добова екскреція фосфору підвищується порівняно з контрольною патологією в 4,8 рази і дещо перевищує інтактний контроль, що свідчить про інтенсивніше виведення надмірних концентрацій фосфору

з крові тварин із експериментальною патологією.

Препарат порівняння «Фітолізин», що вводиться на тлі розвитку ниркової недостатності, також проявляє аналогічну дію, утримуючи вміст фосфору в крові на рівні значень інтактного контролю протягом 14 діб. Концентрація фосфору в добовій сечі під дією препарату збільшується в 5,3 рази порівняно з групою контрольної патології і перевищує інтактні значення на 36%.

#### ВИСНОВКИ

1. Експериментально доведено, що препарат «Фларосукцин» сприяє відновленню балансу кальцію (підвищується рівень кальцію в крові і його

виділення з сечею) та фосфору (знижується вміст фосфору в крові та підвищується його добова екскреція) в організмі експериментальних тварин.

2. Одержані результати переважної фармакодинамічної відповідності препарату «Фларосукцин» препарату «Фітолізин» узгоджуються з аналогічними при вивченні впливу досліджуваного об'єкту на показники фільтраційно-реабсорбційної та азотовидільної функцій нирок у щурів.

3. Результати досліджень дозволяють рекомендувати «Фларосукцин» для подальшого вивчення нефропротекторного та уролітолітичного фармакологічного коректора.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Философова Е.В. // РМЖ. – 2006. – №2. – С. 18-22.
2. Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А. // *Consilium-medicum: приложение. Урология.* – 2003. – С. 18-22.
3. Кадыров З.А., Истратов В.Г., Сулейманов С.И. // *Клин. медицина.* – 2007. – Т. 70, №1. – С. 21-25.
4. Камышников В. С. *Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справ. в 2-х т. – 2-е изд. – Мн: Интерпрессервис, 2003. – Т. 1. – 495 с.; Т. 2. – 463 с.*
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.* – К.: Морион, 2000. – 320 с.
6. Любарцева Л.А., Соколова В.Е., Ангарская М.А. // *Фармакол. и токсикол.* – 1975. – Вып. 10. – С. 79-82.
7. Мирошников В.М. *Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии.* – М.: МЕДпрессинформ, 2005. – 239 с.
8. Оспанова Т.С., Семидоцька Ж.Д., Халанский О.А. // *Ліки.* – 1996. – №6. – С. 19-26.
9. Папаян А.В., Архипов В.В., Береснева Е.А. // *Тер. архив.* – 2004. – №4. – С. 83-90.
10. Петков В. *Современная фитотерапия.* – София: Медицина и физкультура, 1988. – С. 260-403.
11. *Рациональная фармакотерапия в урологии: Руковод. для практикующих врачей / Под общ. ред. Н.А.Лопаткина, Т.С.Перепановой.* – М.: Изд-во «Литтерра», 2006. – 818 с.
12. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.* – 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
13. Ромендик Л.М. // *Патол. физиол. и экспериментальная терапия.* – 1964. – №3. – С. 84-86.
14. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. *Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Докл. АН СССР.* – 1979. – №6. – С. 1513-1516.
15. Barsoum R.S. // *The New England J. of Medicine.* – 2006. – Vol. 354. – P. 997.
16. Debray Ch., Vaille Ch., Martin Et. et al. // *Semaine hopitaux Paris.* – 1968. – Vol. 44, №67. – P. 3301-3309.
17. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe.* – Strasbourg, 1986. – 52 p.
18. Liy J., Cao Z., Zhang Z. et al. // *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* – 2007. – Vol. 27. – P. 83-87.