

УДК [615.015.35:615.254.7]:57.084.1

Т.І. Єрмоленко, Т.С. Сахарова, О.О. Андрєєва

*Національний фармацевтичний університет*

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БУФЕРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СОЛЬОВИХ КОМПОНЕНТІВ УРОЛІТИЧНИХ ЗАСОБІВ

*У нормі сеча є перенасиченим сольовим розчином, що знаходиться в стані динамічної рівноваги. У основі формування сечових конкрементів лежить поява в сечі гідрофобних колоїдів, які сприяють кристалізації солей. Крім того, на процеси каменеутворення істотно впливає концентрація водневих іонів, що виражається в значеннях рН сечі.*

*Вивчено вплив буферного комплексу, що складається з сукцинатів калію, натрію і магнію на можливість зміщення рН сечі у бік лужних значень і тривалість утримання цього ефекту протягом 4 годин. Визначено оптимальну кількість сольових компонентів з метою введення їх до складу нового комбінованого препарату уролітичної дії.*

*Ключові слова:* уролітичні засоби, буферні властивості, кислотно-лужна рівновага, діурез

### ВСТУП

Сеча є біологічно активним середовищем, в якому можуть виявлятися специфічні властивості біологічно активних речовин, які в ній знаходяться. У нормі сеча є перенасиченим сольовим розчином, що знаходиться в стані динамічної рівноваги. Останнє забезпечується гідрофільними колоїдами, які представлені, головним чином, глікозаміногліканами. У результаті в сечі створюється досить стійка колоїдно-кристалічна система, яка перешкоджає кристалізації солей в певному інтервалі температур і рН. Крім того, в сечі стабільність забезпечується наявністю йонів-антагоністів (комплексні сполуки солей і неорганічних кислот), які сприяють високій розчинності солей.

В основі формування сечових конкрементів лежить поява в сечі гідрофобних колоїдів, які сприяють кристалізації солей [1, 5]. Так, деякі хімічні реакції створюють сприятливі чинники для аномальної кристалізації і формуванню каменя [8, 10]. При цьому, спочатку відбувається утворення зародків кристалів при надмірному насиченні сечі, потім зростання ядра і формування каменя, в результаті тривалого процесу осадження солей на ядро до такого ступеня, що ядро при порушенні балансу вмісту інгібіторів каменеутворення (таких як захисні колоїди, фосфопептиди, кислий мукополісахарид та ін.) може затримуватися в сечовивідних шляхах

і нирках [3]. Крім того, на процеси каменеутворення істотно впливає концентрація водневих іонів, що виражається в значеннях рН сечі. У нормі рН сечі коливається в інтервалі 6,5-7,2 і цей діапазон є оптимальним для підтримки метаболічного стану більшості солей в рівновазі.

Із-за порушення колоїдної структури сечі формується група частинок, які нерозчинні в сечі і стають ядром майбутнього каменя. У разі запалення в нирках до процесу каменеутворення залучаються формені елементи крові, бактерії, залишки клітин епітелію, фібрин і, звичайно, важкорозчинні солі при їх надмірному вмісті в сечі.

Дослідженнями багатьох авторів встановлено, що в більшості випадків сечокисла, кальцій-оксалатна і кальцій-фосфатна форми сечокам'яної хвороби характеризуються відповідними значеннями рН сечі. Так, при сечокиислому уролітіазі рН сечі менше або рівне 5,5; при кальцій-оксалатній формі захворювання рН сечі знаходиться в межах 5,5-6,5; при кальцій-фосфатній формі значення перевищує 7,0 [6, 9].

Порушення уродинаміки сприяє формуванню крупних каменів – одиничних і множинних. При різкому і частому коливанні рН сечі то в кислу, то в лужну сторону при безконтрольному застосуванні літолітичних препаратів відбувається формування складних за складом коралоподібних каменів. Підвищення концентрації каменеутворювальних речовин в сироватці крові і наступне за цим неминуче підвищення їх виділення нирками призводять до перенасичен-

ня ними сечі, що може виявлятися утворенням кристалів солей і мікролітів, що є безперечною умовою, яка сприяє утворенню сечових каменів [8].

Комплексний вплив на фізико-хімічний стан сечі чинять цитрати, які призводять до розчинення уратів, мікрокальцинатів, в першу чергу, оксалатних каменів, змішаних магній-амонієво-фосфатних, сприяючи гальмуванню каменевтворення. Лікування цитратами сприяє формуванню високорозчинних комплексів з кальцієм, які збільшують інгібуючу активність сечі [4, 7]. Цитратні суміші застосовують у хворих на кальцій-оксалатний уролітіаз при гіпоцитратурії [5]. При пероральному прийомі цитратів натрію, калію і магнію можна досягти дозозалежного залужнення сечі, що сприятиме підвищенню ступеня дисоціації, а разом з тим – розчиненню сечової кислоти або цистину.

Роботами Thomas J. зі співавт. встановлено, що аналогічний вплив на розвиток сечокам'яної хвороби мають не тільки цитрати, але і сукцинати. Так, введення з їжею сукцинатів кальцію, магнію і амонію попереджає розвиток сечокам'яної і жовчокам'яної хвороби, які викликані тривалим введенням етилгліколю [11].

У зв'язку з вищезазначеним до складу препарату, який призначено для лікування захворювань нирок, зокрема сечокам'яної хвороби, доцільно ввести буферний комплекс, що складається з сукцинатів натрію, калію і магнію, який тривало (протягом 4-5 годин) утримуватиме рН сечі на фізіологічному рівні, який необхідний для підтримки колоїдних властивостей сечі, формуванню високорозчинних комплексів з кальцієм, а також сприяли розчиненню солей сечової кислоти.

У даному дослідженні представляло інтерес виявити вплив буферного комплексу, що складається з сукцинатів калію, натрію і магнію на можливість зміщення рН сечі у бік лужних значень і тривалість утримання цього ефекту протягом 4 годин, а також визначити оптимальну кількість сольових компонентів з метою введення їх до складу препарату. Дослідження проведені на інтактних тваринах порівняно з препаратом «Блемарен» («Esparma GmbH», Німеччина).

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом вивчення став комплекс, що є кристалогідратом (серія 020208), в 1 г якого міститься: натрію сукцинату 0,296 г, калія сукцинату 0,355 г і магнію сукцинату 0,128 г.

Експеримент проведено на білих безпородних статевозрілих щурах обох статей, масою 200-250 г.

Як препарат порівняння використовували «Блемарен» виробництва «Esparma GmbH», Німеччина (серія K1031104), що містить в 1 г: кислоту лимонну – 399 мг; натрію цитрат – 289 мг і калію бікарбонат – 323 мг.

Інтактним тваринам внутрішньошлунково вводили препарат «Блемарен» в добовій терапевтичній дозі 1,5 г/кг. Доза препарату розрахована з урахуванням коефіцієнтів видової чутливості [2].

Комплекс, що вивчається, вводили інтактним тваринам в діапазоні доз від 0,5 г/кг до 1,5 г/кг. При виборі доз враховували середню добову дозу «Блемарену», що становить 1,5 г/кг, а також дози, що становлять 1/3 і 1/2 від середньодобової дози «Блемарену».

Тварини були розділені на наступні групи: 1 – тварини, яким вводили комплекс, що вивчався, в дозі 0,5 г/кг; 2 – тварини, що отримували дослідний комплекс в дозі 0,75 г/кг; 3 – щури, що отримували комплекс сукцинатів в дозі 1,5 г/кг; 4 – тварини, що отримували препарат порівняння «Блемарен» у добовій дозі 1,5 г/кг.

У всіх тварин в експерименті визначали рН сечі до введення препаратів і через 1 і 4 години після їх введення. Дана постановка досліду продиктована тим, що рН сечі при лікуванні сечокам'яної хвороби повинна підтримуватися на одному рівні протягом тривалого часу (4-5 год).

Також досліджували показники добового діурезу щурів, що отримували комплекс сукцинатів у всіх досліджуваних дозах в порівнянні з інтактним контролем та тваринами, що отримували препарат порівняння «Блемарен» [2].

До експерименту тварин відбирали вранці натщесерце, рН сечі визначали за допомогою смужок для визначення рН (Hexa Phan, Pliva-Lachema, Чехія).

Робота з тваринами проводилася відповідно до Міжнародних вимог про гуманне відношення до тварин і з дотриманням вимог Директиви 86/609/ЕЕС з питань захисту тварин [2].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У даному дослідженні представляло інтерес виявити вплив комплексу сукцинатів на рН сечі щурів протягом 4 годин, а також визначити оптимальну кількість сольових компонентів з метою введення їх до складу препарату. Дослідження проведені на інтактних тваринах порівняно з препаратом «Блемарен» («Esparma GmbH», Німеччина).

Результати досліджень по виявленню впливу буферного комплексу, що складається з сукцинатів калію, натрію і магнію на можливість зміщення рН сечі у бік лужних значень і тривалість

утримання цього ефекту представлені в табл. 1. Початковий рівень рН сечі у щурів склав в середньому 5,7.

З даних, які представлено в табл. 1 видно, що застосування комплексу сукцинатів калію, натрію і магнію у всіх трьох вивчених дозах призводить до зміни рН сечі у бік нейтральних і слабколужних значень.

Застосування комплексу в дозі 0,5 г/кг зрушує рН сечі на 1 годину спостереження на 19 %, а на 4 години перевищує початковий рівень на 29 %.

У дозі 0,75 г/кг комплекс сукцинатів калію, магнію і натрію чинить аналогічну дію, практично не відрізняючись від введення його в попередній дозі.

Уведення тваринам буферного комплексу в дозі 1,5 г/кг зміщує рН сечі в нейтральну сторону на 1 годину на 19 %, а на 4 години – на 26 %, що дещо менше, ніж при введенні його в дозі 0,5 і 0,75 г/кг.

Препарат порівняння «Блемарен» зрушує рН сечі у бік нейтральних значень на 18,8 % до першої години спостереження і на 22 % – до 4 години.

Таким чином, при застосуванні буферного комплексу, що складається з сукцинатів калію, магнію і натрію в дозах 0,5 і 0,75 г/кг спостерігається зрушення рН сечі в лужну сторону. Крім того, обидві дози тривало (протягом 4 годин) підтримують рН сечі в області лужних значень. Введення вказаних доз протягом всього періоду спостереження не має достовірних відмінностей від даних, які отримані при застосуванні препарату порівняння.

Враховуючи, що при введенні комплексу сукцинатів, як в дозі 0,5 г/кг, так і 0,75 г/кг спостерігається зрушення рН сечі у бік лужних значень, який утримується протягом 4 годин і при цьому показники рН від введення обох доз не мають достовірних відмінностей між собою, то представляється доцільним введення до складу препарату комплексу сукцинатів в кількості, відповідній дозі 0,5 г/кг.

Надалі було проведено вивчення впливу буферного комплексу сукцинатів у відібраній дозі 0,5 г/кг на індукований діурез у щурів (табл. 2).

Встановлено, що в інтактного контролю об'єм сечі за добу на тлі водного навантаження склав 6,3 мл.

Застосування буферного комплексу сукцинатів у дозі 0,5 г/кг (на тлі водного навантаження) призводить до збільшення об'єму сечі на 66 %, а внутрішньошлункове введення препарату порівняння «Блемарен» в дозі 1,5 г/кг не впливає на показники діурезу щурів. При застосуванні буферного комплексу сукцинатів у дозі 0,75 та 1,5 г/кг не відмічено вірогідних відмінностей в показниках добового діурезу стосовно дози 0,5 г/кг.

Таблиця 2

**ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ БУФЕРНОГО КОМПЛЕКСУ СУКЦИНАТИВ НА ІНДУКОВАНИЙ ДІУРЕЗ У ЩУРІВ, (N=30)**

Групи тварин	Доза, г/кг	Діурез, мл/доба
Інтактний контроль	–	6,30 ± 0,33
Буферний комплекс сукцинатів	0,5	10,43 ± 0,68 */**
	0,75	10,61 ± 0,43 */**
	1,50	11,07 ± 0,51 */**
Блемарен	1,50	6,07 ± 0,07

Примітки: \* – відхилення по відношенню до групи інтактного контролю (p<0,05); \*\* – відхилення по відношенню до препарату порівняння (p<0,05).

Таким чином, можна заключити, що буферний комплекс сукцинатів чинить діуретичну дію, і підсилює сечовиділення на тлі водного навантаження. Діуретичний ефект досліджуваного об'єкту вірогідно відрізняється від дії препарату порівняння.

З урахування коефіцієнтів видової чутливості [2] та оптимальної кратності добового застосування (2–3 рази), до складу комбінованого засобу уролітичної дії доцільно ввести досліджуваний

Таблиця 1

**ПОРІВНЯЛЬНА ДИНАМІКА РН СЕЧІ ЩУРІВ ПРИ ВВЕДЕННІ БУФЕРНОГО КОМПЛЕКСУ СУКЦИНАТИВ І ПРЕПАРАТУ «БЛЕМАРЕН» (N=24)**

Групи тварин	Доза, г/кг	Початкові значення рН	Зміна рН в динаміці			
			1, год.	%	4, год.	%
Буферний комплекс сукцинатів	0,5	5,67 ± 0,31	6,75 ± 0,31 *	19,05	7,33 ± 0,21 *	29,30
	0,75	5,60 ± 0,32	6,50 ± 0,18 *	16,07	7,30 ± 0,30 * **	30,30
	1,5	5,67 ± 0,307	6,75 ± 0,280 *	19,04	7,17 ± 0,105 *	26,50
«Блемарен»	1,5	5,75 ± 0,28	6,83 ± 0,25 *	18,50	7,00 ± 0,18 *	21,70

Примітки: \* – достовірність відмінностей по відношенню до початкових значень (p<0,05); \*\* – достовірність відмінностей до 1 години спостереження (p<0,05).

кристалоїд у кількості 11 %. Тобто в 1 мл препарату повинно міститися сукцинату натрію – 0,0325 г; калію – 0,04 г, магнію – 0,014 г.

Відповідно в 100 мл препарату доцільно ввести: сукцинату натрію – 3,25 г; калію – 4,0 г, магнію – 1,4 г.

#### ВИСНОВКИ

1. Буферний комплекс сукцинатів тривало (протягом 4 годин) утримує рН сечі на рівні нейтральних або слабколужних значень, які необхідні для запобігання каменеутворення і за виразністю дії в ефективній дозі (0,5 г/кг) не поступається препарату порівняння «Блемарен».
2. Рекомендувати для подальшого вивчення буферний комплекс сукцинатів у якості уролітичного засобу для лікування захворювань нирок, зокрема сечокам'яної хвороби.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ

##### ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Дзеранов Н.К. Лечение мочекаменной болезни – комплексная медицинская проблема / Н.К. Дзеранов, Д.А. Бешлиев // Consilium medicum: приложение – Урология. – 2003. – С. 18-22.
2. Доклинические исследования лекарственных средств: [метод. рекоменд.] / под ред. А. В. Стефанова. – К : Авиценна, 2002. – 528 с.
3. Единый Ю.Г. Протеолитно-ионная теория патогенезапочечнокаменной болезни / Ю.Г. Единый, В.С. Дзюрак, Н.И. Желтовская // Урология и нефрология. – 1989. – № 6. – С. 37-40.

4. Остапчук Н.Ф. Фитотерапия заболеваний почек и мочевыводящих путей / Н.Ф. Остапчук. – Киев. – 1991. – 32 с.
5. Рациональная фармакотерапия в урологии. Руководство для практикующих врачей / Под общей ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. – М. : Из-во «Литтерра». – 2006. – 818 с.
6. Реакция мочи при различных формах мочекаменной болезни / Константинова О.В., Дзеранов Н.К., Конькова Т.А.[и др.] // XIII Российский Нац. конгресс «Человек и Лекарство» Сб. матер. конгресса. Тез. докл. – Москва. – 2006. – С. 174.
7. Фитотерапия в клинике внутренних болезней / Под ред. акад. Б.А. Самуры. – Х. : Изд-во НФаУ Золотые страницы. – 2003. – С. 134-160.
8. Штрыголь С.Ю. Побочное действие диуретиков / С.Ю. Штрыголь // Провизор. – 2003. – № 19. – С. 30-33.
9. Aspin J.R. Nephrolithiasis / J.R. Aspin, F.L. Coe, M.Y. Favus // In. Harrison's Principles of Internal Medicine. – 14<sup>th</sup> Ed. – 1998. – P. 1569-1574
10. Nouvelles recherches sur le traitement de la lithiase experimentale du rat a l'ethylene-glycol / Thomas J., Thimas E., Balan L., Levillain P [et al.] // Rein et foie.mal.nutr. – 1971. – V. 13. – P. 155-160.
11. Mehta R. L. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: The PICARD experience / R. L. Mehta, M. T. Pascual, S. Soroko // Kidney Int. – 2004. – Vol. 66, № 4. – P. 1613-1621.

**УДК [615.015.35:615.254.7]:57.084.1**

**Т.И. Ермоленко, Т.С. Сахарова, Е.А. Андреева**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БУФЕРНЫХ СВОЙСТВ  
СОЛЕВЫХ КОМПОНЕНТОВ УРОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**

В норме моча – перенасыщенный солевой раствор, находящийся в состоянии динамического равновесия. В основе формирования мочевых конкрементов лежит появление в моче гидрофобных коллоидов, содействующих кристаллизации солей. Кроме того, на процессы камнеобразования существенно влияет концентрация водородных ионов, которая выражается в значениях рН мочи. В исследовании изучено влияние буферного комплекса, который состоит из сукцината калия, натрия и магния на возможность сдвига рН мочи в сторону щелочных значений и длительность сохранения этого эффекта в течение 4 часов, а также определено оптимальное количество солевых компонентов с целью введения их в состав нового комбинированного препарата уролитического действия.

**Ключевые слова:** уролитические средства, буферные свойства, кислотно-щелочное равновесие, диурез

**UDK [615.015.35:615.254.7]:57.084.1**

**T.I. Yermolenko, T.S. Sakharova, O.O. Andreeva**

**EXPERIMENTAL STUDY OF BUFFER PROPERTIES OF UROLYTHIC DRUGS SALT COMPONENTS**

In normal conditions urine is an oversaturated salt solution, that is in a state of dynamic equilibrium. The appearance of hydrophobic colloids in urine that contribute to the crystallization of salts is in the basis of urinary concrements formation. Besides, the concentration of hydrogen ions significantly influences the processes of stones formation, that manifests in indicators of urine pH reaction. The influence of buffer complex which consists of succinates of potassium, sodium and magnesium on the possibility of urine pH shifting in the direction of alkaline numbers and the duration of keeping this effect during 4 hours have been studied in this investigation, also the optimal quantity of salt components has been defined with the purpose to introduce them into the content of the new combined drug with urolithic action.

**Key words:** urolithic funds, buffer properties, acid-base balance, urine output.

*Адреса для листування:*  
61022, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.  
Кафедра клінічної фармакології НФаУ.  
Тел.: 066 242 79 10.  
E-mail: olena04@ukr.net

Надійшла до редакції:  
22.11.2012