

ФИТОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОЗДАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛИТОЛИЗА ОКСАЛАТНЫХ КОНКРЕМЕНТОВ

Н.Г. Чабан¹, доцент, А.Е. Степанов^{1,*}, ведущий научный сотрудник,

Л.М. Рапопорт², профессор, Д.Г. Цариченко², профессор,

Д.О. Подволоцкий¹, аспирант

¹кафедра Общей химической технологии МИТХТ им. М.В. Ломоносова, 119571 Россия

²кафедра Урологии 1 МГМУ им. И.М. Сеченова, 119992 Россия

*Автор для переписки, e-mail: aestepanov@yandex.ru

В статье рассматриваются особенности применения фитопрепаратов для профилактики и лечения мочекаменной болезни, в частности, оксалатного нефролитиаза.

Ключевые слова: фитопрепараты, оксалатные конкременты, литолиз.

Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ) относится к числу наиболее распространенных в урологической практике: в развитых странах мира из каждых 10 млн. населения этой болезнью страдают 400 тысяч человек [1]. Камнеобразованию в организме способствуют: нарушение обмена веществ, инфекции мочевыводящих путей, изменения активной реакции мочи, нарушение питьевого режима, хронические гиповитаминозы (особенно недостаток витаминов А, В1 и В6).

По химическому составу различают камни оксалатные, фосфатные, уратные, карбонатные, реже встречаются цистиновые, белковые, холестериновые [2]. Основу органической части мочевых камней составляют белки и гликопротеины [3]. Поскольку влиять на неорганическую составляющую камня безвредными для организма человека методами практически невозможно, основное внимание обращают на необходимость растворения органической матрицы.

Многогранность действия лекарственных растительных средств превращает фитотерапию в незаменимый компонент комплексного лечения МКБ. В России наиболее широко применяются такие препараты, как *блемарен*, *канефрон*, *пролит*, *цистон*. Установлено [4, 5], что цитратная терапия (*блемарен*) перспективна для растворения уратных камней; *канефрон* эффективен только при литолизе оксалатных конкрементов, содержащих в своем составе менее 50% моногидрата оксалата кальция (вевеллита); препарат *пролит* может разрушать фосфатные камни, *цистон* – в основном уратные.

Наиболее рационально использовать фитопрепараты в тех случаях, когда требуется длительное применение лекарств, т.е. при хронических воспалительных заболеваниях мочеполовой системы, для поддержания эффекта ранее проведенного интенсивного лечения, снижения нежелательного побочного действия химиопрепаратов, повышения эффективности комплексного лечения. Таким образом, фитотерапия расширяет возможности врача, когда применение химиотерапевтических средств недостаточно

эффективно или нежелательно. Разрабатываемые фитопрепараты должны обладать мочегонными, спазмолитическими, противовоспалительными свойствами, предотвращать кристаллизацию и рост мочевых камней, образовывать коллоидные растворы, изменять кислотность мочи, регулировать обмен веществ.

В настоящее время известно несколько десятков трав, применяемых для лечения МКБ. Изолированное применение трав применяется редко, обычно используют сборы. Преимущество применения сборов из лекарственных трав перед синтетическими препаратами состоит в следующем:

- практически отсутствуют осложнения и нежелательные побочные эффекты;
- увеличивается простор для маневрирования, что позволяет избежать привыкания, снижающего конечный результат;
- возможность подбора таких комбинаций лекарственных трав, которые, с одной стороны, взаимно усиливают индивидуальные свойства, а с другой – обеспечивают весь необходимый для больного набор биологически активных веществ, как-то: флавоноиды, эфирные масла, полифенолы, гликозиды, алкалоиды, дубильные вещества, витамины, горечи, слизи, органические кислоты, кумарины, фитонциды, минеральные соли, смолы, масла, камеди.

В предлагаемой вашему вниманию работе представлены результаты многолетних исследований по созданию фитопрепаратов для литолиза мочевых камней, преимущественно оксалатных как наименее изученных и наиболее трудно выводимых из организма.

Методическая часть

Объектами исследования служили мочевые камни, полученные от 258 больных, из них 93 пациента имели оксалатные конкременты с различным содержанием вевеллита $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и веделлита $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Перечень растений с камнеразрушающими свойствами, использованных в работе в виде экстрактов индивидуальных трав и сборов, и их состав приведены в табл. 1.

Таблица 1. Растения с камнеразрушающими свойствами и их характеристики

Растение	Состав	Свойства
1	2	3
Бедренец, или камнеломка язычковая (корневище)	Лигнаны (филантин, гипофилантин и др.), терпены (лимонен, люпеол, ацетат люпеола), флавоноиды (кверцетин, кверцетрин, астрагалин, рутин), бензеноиды, алкалоиды, стероиды, танины, сапонины [6].	Мочегонное, противовоспалительное, потогонное, вяжущее, обезболивающее действие, влияет на кристалло-коллоидное соотношение состава камней [7].
Береза (листья)	Эфирное масло сложного состава, в том числе: бициклический сесквитерпен – бетулин $C_{15}H_{22}$, бициклический сесквитерпеновый спирт – бетуленол, бициклический сесквитерпен – кариофиллен [8].	Мочегонное, желчегонное, бактерицидное действие [7].
Береза (почки)	Фитонциды, бетулоретиноловая кислота, смола, эфирное масло, сапонины, дубильные вещества [8].	Мочегонное, бактерицидное действие, снижает pH мочи [7].
Бессмертник (цветочные корзинки)	Флавоноиды, дубильные вещества, эфирное масло, сахара, смолы, флавоны, сапонины, стерины, высокомолекулярные спирты, витамины С, К [8].	Мочегонное, противовоспалительное, спазмолитическое, желчегонное, седативное, антибактериальное действие [9].
Горец птичий (трава)	Кверцетин и его производные; действующие вещества – соли кремниевой кислоты [8].	Соли кремниевой кислоты регулируют коллоидное состояние мочи и препятствуют образованию мочевых камней [9].
Зверобой (листья)	Флавоноиды (рутин, кверцетин, гипероцид), антоцианы, сапонины, эфирное масло, каротин, холин, витамины С, РР, алкалоиды, смолистые и дубильные вещества. Основные действующие вещества – конденсированные антраценовые производные – гиперин, псевдогиперин; количество их достигает 0.5% [7].	Мочегонное, бактерицидное, спазмолитическое действие, улучшает желчеотделение, восстанавливает нормальную перистальтику, снимает спазм кровеносных сосудов. Может взаимодействовать с неорганической составляющей камня, разрушая в основном оксалаты кальция [9].
Крапива (листья)	Поливитаминное сырье: витамины К, С, В2, пантотеновая кислота; каротиноиды, β -каротин, ксантофилл, уртицин, дубильные вещества, муравьиная кислота, минеральные соли, рибофлавин, фитостерон, гистамин [8].	Мочегонные, противовоспалительные свойства, нормализует обмен веществ, снижает синтез щавелевой кислоты [6].
Кукурузные рыльца (цветок)	Горькие гликозиды, сапонины, эфирные масла, крахмал, пентозаны, камедь, криптоксантин, инозит, ситостерол, никотиновая, аскорбиновая и пантотеновая кислоты, кверцетин, изокверцетин, флавоновые производные, биотин, сахара, витамины В1, В2, В6 и К [8, 10].	Мочегонное, желчегонное, противовоспалительное, успокаивающее действие [10].
Лапчатка прямостоячая (корни)	15–30% – дубильные вещества с преобладанием конденсированных танинов (в основном представлены полимерами катехинов – флавонола–3). Содержит эллаговую и хинную кислоты [8].	Мочегонное, противовоспалительное и противомикробное действие. Разрушает мочевые камни, взаимодействуя с неорганической и органической составляющими камня. Хинная кислота может взаимодействовать с органической матрицей камня, дубильные вещества – связываться с белками, уменьшая всасываемость кальция из кишечника в кровь [7, 10, 11].

1	2	3
Любисток (трава)	Фурукумарины (псорален и бергаптен), крахмал, яблочная кислота, витамины, лецитин (фосфатидилхолин), камедь, смолистые и горькие вещества, эфирное масло, главной составляющей которого является 1-терпинол.	Мочегонное, бактерицидное, обезболивающее действие, растворяет и выводит из мочевых путей слизь, способен изменять состав мочи и выводить из организма мочевину и соли мочевой кислоты [6, 10].
Марена красильная (корни)	Различные антрахиноны и их производные: руберитриновая кислота, галиозин, пурпурин, пурпуроксантин, псевдопурпурин, рубиadin, иберицин, а также ализарин в свободном состоянии [7, 8].	Мочегонное, бактерицидное, обезболивающее действие; усиливает перистальтику гладкой мускулатуры мочеточников; обладает способностью разрыхлять и разрушать мочевые камни, содержащие фосфаты кальция и магния [6, 7, 9, 10].
Пастушья сумка (трава)	Органические кислоты: винная, лимонная, яблочная, щавелевая, фумаровая, рамногликозид гиссопин, сапонины, кумарины, флавоноиды, фитонциды, инозит, тирамин, жирное масло, дубильные вещества, витамины К, А, В ₁ и В ₂ , холин, ацетилхолин [7–9].	Мочегонное, желчегонное, вяжущее, кровоостанавливающее действие [10, 11].
Расторопша (трава)	Жирные масла, эфирные масла, смолы, слизь, микроэлементы, биогенные амины – гистамин, флавонолигнаны – силибин, силидианин, силихристин. Активное вещество – силимарин [9].	Желчегонные и противовоспалительные свойства [9].
Розмарин (листья)	Эфирные масла, состоящие из цинеола, камфоры, борнеола, лимонена, пинена, камфена, борнил-ацетата; дубильные вещества, смолы, горечи, флавоноиды, растительные кислоты. Самый мощный из них – розмариновая кислота. Содержит железо, магний, фосфор, калий, натрий и цинк. Активные составляющие – флавоноиды, розмариновая кислота, борнеол, или эндо-1,7,7-триметилбицикло-(1,2,2)-гептанол-2 – относится к терпеновым спиртам [7, 8].	Мочегонное, обезболивающее, бактерицидное, желчегонное, антиспазматическое [7, 9] действие, сильный стимулятор и источник антиоксидантов.
Ромашка (цветки)	Сесквитерпены, в т.ч. из алифатических – фарнезен, из моноциклических – бисаболон и его оксиды, из бициклических – кадинен, флавоноиды: апиин, кверцимертрин, кумарины: умбеллиферон, герниарин, тритерпеновые спирты (таракостерол), аскорбиновая кислота, каротин, слизистые вещества, эфирное масло, специфическим компонентом которого является хамазулен [7, 8].	Эфирное масло обладает дезинфицирующим и противовоспалительным действием; хамазулен и матрицин ослабляют аллергические реакции. Флавоноиды и кумарин оказывают умеренное спазмолитическое действие [7, 9, 10].
Смородина черная (листья)	Эфирное масло, фитонциды, сера, серебро, медь, аскорбиновая кислота, пектиновые и дубильные вещества.	Противовоспалительное, противогрибковое, противомикробное, слабительное, мочегонное, вяжущее действие, выводит из организма мочевую и щавелевую кислоты и их соли [7, 8].
Солодка (корни)	Флавоноиды, гликозиды, ситостерин, крахмал, сахара, глюкоза, камедь, слизистые, горькие и пектиновые вещества, эфирные масла, минеральные соли [7, 12].	Мочегонное, противовоспалительное, спазмолитическое действие [10, 12].
Толокнянка (листья)	Галловая кислота и продукт ее димерной конденсации эллаговая кислота [8, 9].	Мочегонное, бактерицидное обезболивающее действие [6, 7, 10].
Хвощ полевой (трава)	Силантрены, кремниевая кислота H ₄ SiO ₄ , флавоноиды, в том числе эквизетрин [6, 8, 9].	Сильное мочегонное действие (усиливает мочевыделение на 68%); благодаря коллоидным свойствам, предупреждает образование мочевых камней [7, 9].

Методика проведения эксперимента состояла в следующем: навеску высушенного и тщательно измельченного растительного препарата массой 1 г помещали в стеклянный сосуд, заливали кипящей водой в количестве 100 мл, закрывали сосуд крышкой и полученную смесь настаивали в термостате при $t = 50^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. Экстракт после охлаждения до комнатной температуры отделяли на фильтре от растительной массы и хранили в холодильнике в течение всего времени проведения экспериментов. Выбранные для исследования образцы камней после установления их фазового состава, съемки микрофотографий, определения плотности и массы заливали 20 мл растительного экстракта и выдерживали в термостате в течение 21 дня при температуре 38°C , соответствующей температуре в почке. Каждые 7 дней образец камня вынимали из реакционного сосуда, обсушивали фильтровальной бумагой до полного удаления капель жидкости и заливали свежей порцией экстракта. По окончании эксперимента образцы высушивали до постоянной массы и определяли потерю массы после действия экстракта заданного состава.

Определение элементного состава образцов и исследование их морфологии выполняли на сканирующем электронном микроскопе JSM-5910L (JEOL 100CX, Япония), снабженном приставкой для энергодисперсионного анализа INCA EDS (Oxford Instruments). Результаты энергодисперсионного анализа носят качественный характер по двум причинам: во-первых, данный метод не дает возможности определять содержание присутствующего в образцах водорода и, во-вторых, не позволяет количественно установить содержание углерода, поскольку образцы имеют непроводящую поверхность и перед анализом необходимо наносить на них токопроводящую углеродную пленку (установка EMS45OX). Поэтому определение химического состава по данным энергодисперсионного анализа возможно только в сочетании с данными рентгенофазового анализа. Все микрофотографии выполняли в режиме композиционного Z-контраста, при котором яркость изображения зависит от порядкового номера химического элемента (Z): чем светлее участок на микрофотографии, тем больше содержание в данном участке элементов с высоким порядковым номером.

Рентгенографические исследования проводили на дифрактометрах D8 DISCOVER с GADDS и D2 PHASER (фирма Bruker) на CuK_{α} -излучении. Первый из дифрактометров предназначен для микрорентгенофазового анализа и позволяет получать рентгенограммы образцов без их разрушения. Направление рентгеновского луча в данном дифрактометре на нужный участок (от 50 μ) производится системой видео-

и лазерного наведения. Дифрактометр D2 PHASER обладает большей разрешающей способностью по сравнению с D8 DISCOVER, что позволило провести более детальный анализ рентгенограмм исследуемых образцов.

Плотность мочевых камней (в относительных единицах Н) *in vivo* определяли методом спиральной рентгеновской компьютерной томографии на приборе фирмы General Electric. Далее, используя уравнение связи плотности, вычисленной из рентгенографических данных ρ (г/см^3), и Н, найденной методом компьютерной томографии, выявили связь между ними:

$$\rho(\pm 0.07) = 1.539 + 0.000485\text{H} \quad [13].$$

Данное уравнение позволяет по плотности кристалла, определяемой методом томографии *in vivo*, оценить состав камня, если он однофазен или содержит одну фазу в преобладающем количестве, что чаще всего и наблюдается на практике. Для определения доли каждого компонента, входящего в состав камня, используют формулу аддитивности:

$$\rho = x\rho_1 + (1 - x)\rho_2,$$

где ρ – расчетное значение плотности, г/см^3 ; ρ_1 – значение плотности первого компонента, г/см^3 ; ρ_2 – значение плотности второго компонента, г/см^3 ; x – доля первого компонента.

Измерения pH растворов проводили с помощью универсального pH-метра марки pH-340 Эконикс Эксперт. Эксперимент выполняли, используя аналитические весы OHAUS Pioneer и термостат марки U-10, Германия.

Результаты и их обсуждение

МКБ – сложный физико-химический процесс, связанный с нарушением коллоидного равновесия из-за снижения содержания в моче защитных коллоидов. Оксалатное соле- и камнеобразование возможно только при наличии в моче щавелевой кислоты. В норме пищевая щавелевая кислота выводится кишечником в виде кристаллов оксалата кальция; та ее часть, которая циркулирует в крови, утилизируется печенью; некоторое количество щавелевой кислоты выводится почками в несвязанном состоянии или в виде кристаллов оксалата кальция. Роль самих почек в регуляции баланса щавелевой кислоты в организме несомненна: при избыточном содержании в первичной моче она реабсорбируется и в дальнейшем частично утилизируется в печени, выводится кишечником и вновь экскретируется почками. Поэтому от функционального состояния дистальных отделов канальцев и нефронов зависит появление оксалатурии и оксалурии [14]. В норме уровень щавелевой кислоты в сыворотке крови достигает 0.011 ммоль/л, в моче – 0.22 ммоль/л в сутки [15].

Биохимический эндогенный синтез щавелевой кислоты изучен недостаточно. В то же вре-

мья существует мнение, что он может активизироваться недостаточностью витаминов В1 и В6. Поэтому при выборе фитопрепаратов для профилактики оксалатного нефролитиаза необходимо присутствие в их составе указанных витаминов.

Оксалатные камни – это плотные образования черно-серого цвета, с шиповатой поверхностью. Они легко ранят слизистую оболочку, в результате чего кровяной пигмент окрашивает их в темно-коричневый или черный цвет. Оксалаты в камнях представлены: двумя формами: ведделлитом $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и вевеллитом $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, причем фаза вевеллита доминирует [14]. Помимо неорганической составляющей, оксалатные камни включают также органическую матрицу, которая состоит преимущественно из аминокислот глутамина и аспарагиновой кислоты [2, 3].

В литературе приведено множество составов сборов растений, рекомендуемых при лечении МКБ [6–12], однако, известные составы, наряду с достоинствами, имеют и недостатки. Так, сбор, состоящий из *фасоли обыкновенной (стручки)*, *пустырника волосистого (листья)*, *бедреницы*, или *камнеломки (корни)*, *грыжника гладкого (трава)*, *пастушьей сумки (трава)*, мало эффективен вследствие недостаточного мочегонного действия. Кроме того, листья пустырника волосистого обладают кумулятивными свойствами, что приводит к токсическому эффекту данного сбора при его длительном применении. Сбор, в состав которого входят *анис (плоды)*, *петрушка посевная (плоды)*, *пастушья сумка (трава)*, *можжевельник обыкновенный (плоды)*, *стальник колючий (корень)*, *любисток лекарственный (корень)*, *одуванчик лекарственный (корень)*, может вызвать движение конкрементов, что вызывает болевой синдром, иногда даже необходимо неотложное хирургическое вмешательство. Он имеет в ряде случаев побочное действие, обусловленное относительно высоким содержанием плодов аниса, в виде усиления холереза и приступов холецистита. Известен сбор, включающий *крапиву двудомную*, *аир болотный (корневище)*, *мяту перечную (листья)*, *хвощ полевой (трава)*, *бузину черную (цветы)*, *липу сердцевидную (цветы)*, *можжевельник обыкновенный (плоды)*, *шиповник (плоды)*. Применение данного сбора не всегда обеспечивает клинический эффект, так как он существенно не влияет на диурез и не всегда нормализует функцию мочевыделительной системы [3].

Для лечения оксалатного нефролитиаза зачастую используют марену красильную, барбарис, землянику, хвощ полевой, чистотел, лопух и другие растения [6]. Увеличению растворимости оксалатов способствуют фитопрепараты из: бузины, вереска, березы, брусники, датиски, сабельника, фиалки, змееголовника, мяты, шал-

фея, имбиря, почечного чая, а уменьшению всасывания оксалатов – препараты алоэ, актинидии, колеандра, кровохлебки, каланхоэ, укропа, хмеля, чистотела, земляники. С целью снижения синтеза щавелевой кислоты можно применять препараты крапивы, липы, календулы, сушеницы, чистеца [6, 16]. При воспалительных процессах в мочевых путях необходимо назначать фитопрепараты с антибактериальной активностью, в частности, петрушку, чабрец, можжевельник, бузину, бруснику, чистотел, анис, березу, мяту и др. При лечении МКБ перспективными представляются также растительные средства, которые содержат силантаны: листья крапивы, пикульника, траву хвоща полевого [6, 12, 16].

Нами выполнено исследование по подбору фитопрепаратов и получению терапевтического эффекта, выражающегося в растворении и выведении оксалатных конкрементов из почек при отсутствии побочных реакций и токсического воздействия. Ниже приведены результаты исследования оксалатных конкрементов, наиболее часто встречающихся в лечебной практике (рис. 1–3).

Типичный состав неорганической составляющей мочевых камней представлен фазами вевеллита и ведделлита (рис. 1а, б), находящимися в разном соотношении: например, для образца 23 (рис. 1б) фаза вевеллита является преобладающей. Микрофотография образца 11 и спектры, полученные методом энергодисперсионного анализа (рис. 2), показывают, что в плотной кристаллической массе вевеллита и ведделлита (участки 2 и 4, соответственно) присутствуют включения фаз, содержащих P, S, Mg, K, Al и Si. Вероятнее всего, наличие фосфора связано с примесным гидроксил-апатитом, а наличие серы – с органическими соединениями, например, с цистином.

В то же время энергодисперсионный анализ пробы образца 11 показывает, что в нем содержится органическая фаза, которую не удастся идентифицировать (рис. 2, 3). Она содержит, помимо углерода, кислорода и водорода, также йод, фосфор, серу, калий, хлор и железо. Образовавшиеся внутри камня хорошо ограниченные кристаллы вевеллита примесей не содержат (рис. 3).

Для изучения литолиза оксалатных камней нами опробованы экстракты индивидуальных растений и экстракты растений, взятых в различных композициях. Результаты выполненных нами многочисленных экспериментов суммированы в табл. 2. Из представленных данных следует вывод, что для достижений поставленной цели нецелесообразно использовать экстракты отдельных растений. Этот вывод частично подтверждается данными, приведенными в табл. 3.

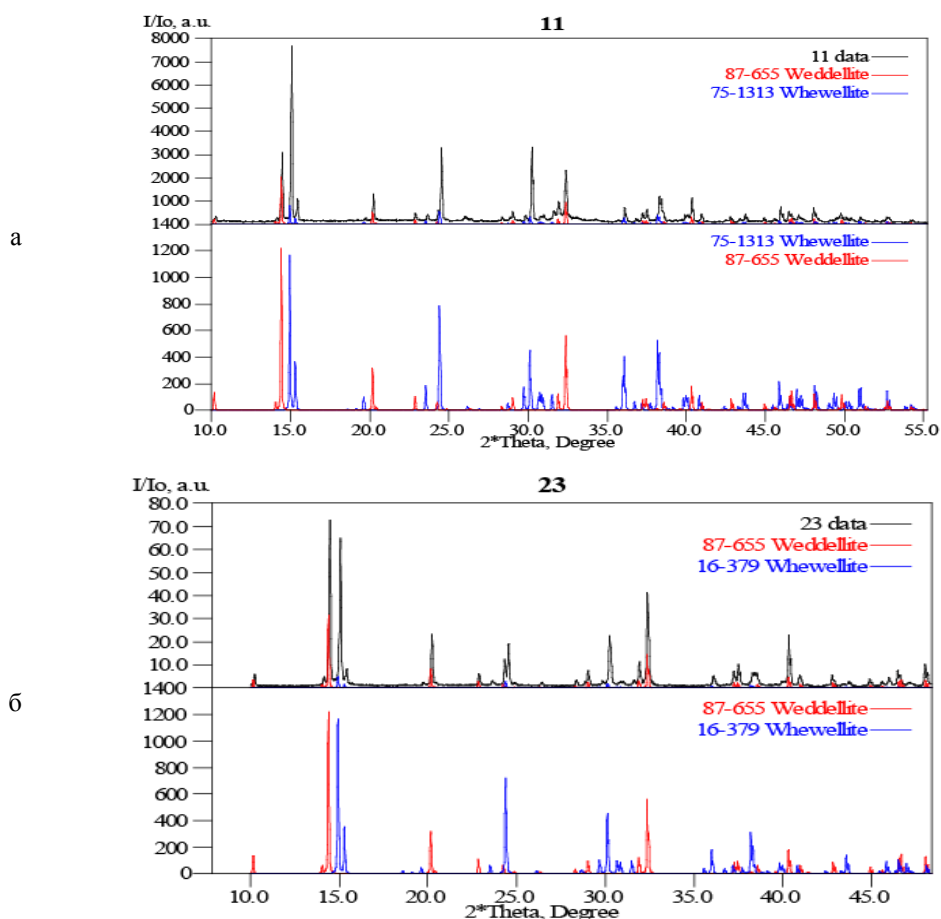


Рис. 1. Фазовый состав оксалатных конкрементов (образцы 11 и 23).

Таблица 2. Результаты воздействия индивидуальных травяных экстрактов на образцы камней* 1, 2, 3

Фитопрепарат	Убыль массы, %			Значение pH экстракта					
				начальное			конечное		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Береза (почки)	1.6	0.8	0	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
Горец птичий	22.1	17.4	14.3	5.2	5.3	5.2	6.3	6.4	5.9
Зверобой	19.7	13.7	11.7	4.9	4.9	4.9	6.0	6.0	5.7
Кукурузные рыльца	0	0	0	6.4	6.4	6.4	7.0	6.9	6.7
Марена красильная	11.3	7.3	2.2	6.5	6.5	6.5	5.6	5.5	5.7
Смородина черная	0	0	0	5.8	5.8	5.8	5.9	5.9	5.8
Толокнянка	10.4	8.2	5.4	4.8	4.8	4.8	4.7	4.8	4.8

*Состав камней, $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ – $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, %: образец 1 10 – 90; образец 2 27 – 73; образец 3 50 – 50.

Таблица 3. Результаты воздействия солодки и сборов* травяных экстрактов на образец 3

Фитопрепарат	Убыль массы, %	Значение pH экстракта	
		начальное	конечное
Солодка	0.9	5.8	5.9
Солодка + полевой хвощ	9.6	5.6	5.8
Горец птичий + пастушья сумка	4.2	6.0	6.5
Толокнянка + ромашка	2.4	4.9	5.2
Розмарин + зверобой	7.3	5.4	5.9
Любисток + бадрынец	19.8	5.5	5.9
Лапчатка + бадрынец	22.9	5.7	5.9
Зверобой + лапчатка	28.4	5.5	5.9
Крапива + лапчатка	31.1	5.7	6.0
Бадрынец + лапчатка + крапива	38.7	5.5	6.1

* Все растительные составляющие взяты в соотношении 1:1.

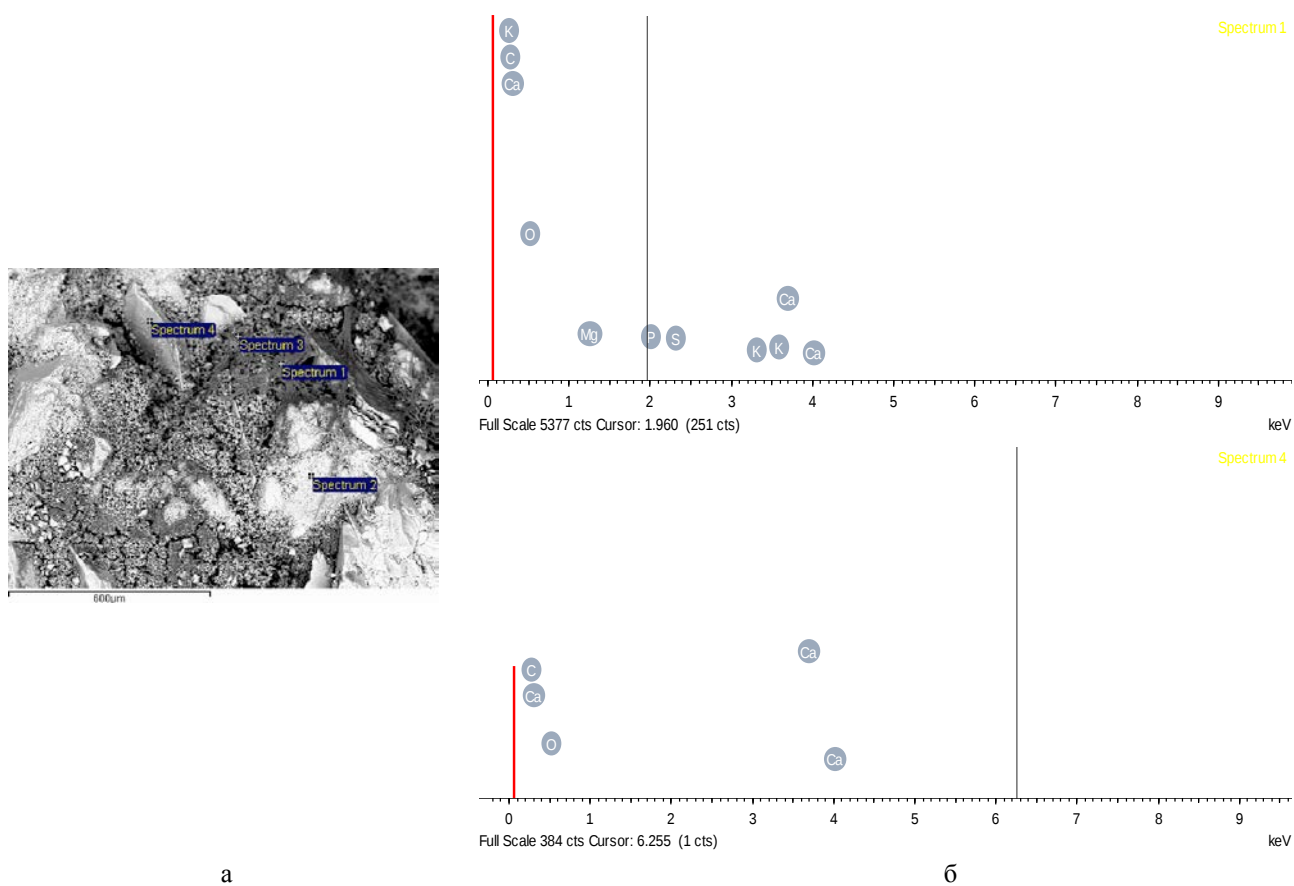


Рис. 2. Микрофотография (а) и энергодисперсионные спектры (б) различных участков мочевого камня 11.

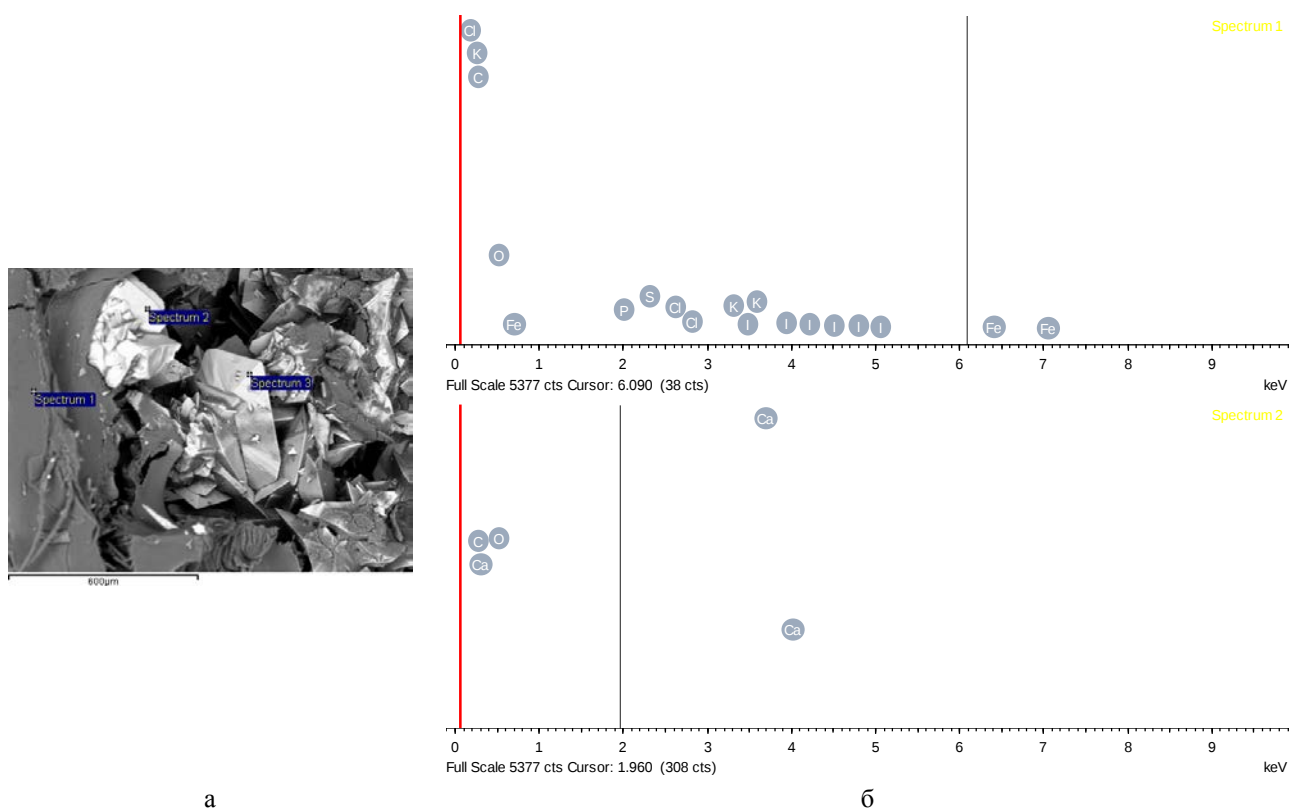


Рис. 3. Микрофотография (а) и энергодисперсионные спектры (б) различных участков мочевого камня 23.

Из данных табл. 2, 3 видно, что, независимо от состава экстракта, значения pH исходного экстракта и экстракта после растворения взятых образцов оксалатных конкрементов меняются незначительно в интервале 4.5–6.0. Поэтому решающее влияние на литолиз камней выбранного состава оказывают действующие вещества растительных препаратов. Многочисленные эксперименты по воздействию экстрактов травяных сборов на литолиз камней позволили заключить, что чем больше в составе камня вееллита, тем требуется более длительное воздействие растительного экстракта, хотя оксалаты кальция в них не растворяются.

Рассмотрим действие лекарственного препарата *ксидифон* на литолиз оксалатных камней. *Ксидифон* – это калийная соль 1-гидроксиэтилендифосфоновой (этидроновой) кислоты дигидрат. Сочетание в молекуле соли двух групп $P=O$ и гидроксиэтильной группы обуславливает широкий диапазон pH комплексообразования и уникальные свойства образующихся комплексов со щелочными и щелочно-земельными элементами [17]. Негативной стороной применения этого препарата является быстрое ощелачивание мочи (pH 8–9) и образование осадка. С целью устранения недостатков препарата нами разработана новая лекарственная форма, в состав которой входит экстракт лапчатки прямостоячей [18, 19]. Механизм совместного действия двух активных составляющих при литолизе оксалатных камней, вероятно, таков: при взаимодействии ксидифона с ионами кальция образуется растворимая соль кальция, при этом ионы калия переходят в раствор с образованием щелочи КОН. В присутствии лапчатки прямостоячей, в которой действующим веществом является эллаговая кислота, происходит реакция нейтрализации. Регулируя концентрацию раствора лапчатки прямостоячей, можно предотвратить выпадение в осадок ксидифона при сохранении его высокой комплексообразующей способности. Нами разработаны композиции для литолиза оксалатных камней [20], включающие растения с различными свойствами, а именно:

- *лапчатка прямостоячая (корни)* – способствует перестройке структуры почечных

камней: они становятся мягче, что особенно важно в случае крупных камней, подлежащих ультразвуковому дроблению;

- *любисток (листья), толокнянка (листья) и розмарин (листья)* – обладают мочегонными, противовоспалительными и антимикробными свойствами, очищают мочевыводящие пути от продуктов воспаления и бактериальной флоры;

- *марена красильная (корни)* – усиливает перистальтику почечных лоханок и мочеточников, способствует продвижению и выведению камней;

- *горец птичий (трава)* – препятствует образованию мочевых камней за счет содержания в нем кремниевых кислот, которые играют роль защитного коллоида и уменьшают степень кристаллизации минеральных солей;

- *хвощ полевой (трава)* – также источник кремниевых кислот, оказывает мочегонное, противовоспалительное действие.

Особое внимание следует обратить на растения, обладающие камнеразрушающим эффектом [6–12].

Выполненные нами исследования *in vitro* дают основания считать, что действие травяных экстрактов становится более эффективным, если применять их в два этапа, причем состав сборов на первом и втором этапах отличается друг от друга. Нами показано, что на **первом этапе** целесообразно применять экстракт травяного сбора, включающего *зверобой (трава), березу (почки), бессмертник (соцветия), ромашку (цветы), расторопшу (семена), горец птичий (трава), лапчатку прямостоячую (корни)*; на **втором этапе** – экстракт состава: *лапчатка прямостоячая (корни), бедренец (корни), любисток (корни), хвощ полевой (трава), марена красильная (корни), крапива (листья)*.

В табл. 4 даны результаты воздействия на оксалатные конкременты вышеуказанных сборов, проводимого в два этапа.

Следует обратить внимание, что мочевые камни одного состава подвергались литолизу в одинаковых условиях, но убыль массы для них несколько отличается, по всей видимости, за счет включения содержащих различные элементы фаз (рис. 2, 3), а также присутствия органической матрицы.

Таблица 4. Результаты литолиза мочевых камней различного состава, проводимого в два этапа

Состав мочевых камней	Убыль массы, %	
	1-й этап	2-й этап
$CaC_2O_4 \cdot H_2O$ – вееллит	29.0	57.3
$CaC_2O_4 \cdot H_2O$	33.6	64.8
$CaC_2O_4 \cdot 2H_2O$ – веделлит	32.8	63.1
$CaC_2O_4 \cdot H_2O$ – $CaC_2O_4 \cdot 2H_2O$, %:		
30 – 70	31.2	60.8
18.5 – 81.5	34.1	61.1
78.5 – 21.5	31.4	62.4

Исходя из выше изложенного, можно заключить, что при лечении оксалатного нефролитиаза следует рекомендовать на первом этапе литолиза включение в состав фитопрепаратов растений, которые содержат в своем составе эфирные масла, обладающие высокой активной поверхностью и малым поверхностным натяжением, легко проникающие по микротрещинам внутрь камня, что

может способствовать его разрушению. На втором этапе в состав сборов целесообразно включать растения, характеризующиеся ярко выраженными мочегонными свойствами. Поскольку большинство растений обладают комплексом свойств, необходимо создавать композиции, которые окажут также противовоспалительное, спазмолитическое и антибактериальное действие.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Борисов В.В., Дзеранов Н.К. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеточников. М.: Изд-во Российского общества урологов, 2011. 88 с.
2. Левковский С.Н. Мочекаменная болезнь: прогнозирование течения и метафилактика. СПб.: ООО «Типография Береста», 2010. 120 с.
3. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь (Сер. «Современная медицина»). СПб.: Питер, 2000. 384 с.
4. Soygur T., Akbay A., Kupeli S. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in caliceal calcium urolithiasis: A randomized controlled trial // J. Endourology. 2002. V. 16 (3). P. 149–152.
5. Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А. Лечение мочекаменной болезни – комплексная медицинская проблема // Consilium Medicum: приложение. Урология. 2003. С. 18–22.
6. Корсун В.Ф., Корсун Е.В., Суворов А.П. Клиническая фитотерапия в урологии. М: МК, 2011. 336 с.
7. Мирошников В.М. Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии. М.: МЕДпресс, 2005. 240 с.
8. Муравьева Д.А. Фармакогнозия. М.: Медицина, 1991. 560 с.
9. Иванов В.И. Траволечение. Новейший справочник. М.: Эксмо, 2006. 544 с.
10. Синяков А.Ф. Лекарственные растения. М: Эксмо, 2010. 608 с.
11. Большая Российская энциклопедия лекарственных средств. 2001. Т. 1-2. 821 с.
12. Кукес В.Г. Фитотерапия с основами клинической фармакологии. М: Медицина, 1999. 192 с.
13. Аляев Ю.Г., Белоусов С.Р., Букин В.И., Кузьмичева Г.М., Рапопорт Л.М., Руденко В.И., Чабан Н.Г. Комплексное изучение мочевых камней // Журн. неорган. химии. 2002. Т. 47. № 3. С. 456–464.
14. Мирошников В.А. Важнейшие проблемы урологии. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 240 с.
15. Колпаков И.С. Мочекаменная болезнь. М.: Издательский центр «Академия», 2006. 224 с.
16. Корсун В.Ф., Захаров П.А., Корсун А.А. Семейный травник профессора Корсуна. М.: Рипол Классик, 2009. 324 с.
17. Юрьева Э.А. Ксидифон – кальцийрегулирующий препарат // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 1999. № 4. С. 45–49.
18. Чабан Н.Г., Букин В.И., Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г. Литолиз *in vitro* нефролитов ксидифоном и его смесью с калганом // Вестник МИТХТ. 2007. Т. 2. № 6. С. 47–51.
19. Чабан Н.Г., Белоусова А.С., Белоусов С.Р., Семин М.В. Средство для литолиза мочевых камней и способ его получения : пат. 2238733 Рос. Федерация. заявл. 29.05.2003, опубл. 27.10.2004.
20. Орлова С.В., Белоусов С.Р., Кузьмичева Г.М., Рапопорт Л.М., Чабан Н.Г. Средство для профилактики и лечения мочекаменной болезни : пат. 2205655 Рос. Федерация. № 2002104548/14. заявл. 22.02.2002, опубл. 10.06.2003.

PHYTOCHEMICAL BASICS OF DEVELOPMENT MEDICATIONS FOR THE LITHOLYSIS OF OXALATE STONES

N.G. Chaban¹, A.E. Stepanov^{1,*}, L.M. Rapoport², D.G. Tsarichenko², D.O. Podvolotsky¹

¹M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow 119992 Russia

*Corresponding author e-mail: aestepanov@yandex.ru

The aim of this work was to search for and study new phytopreparations based on natural plant materials (medicinal plants) that are necessary for effective litholysis of oxalate stones in patients with urolithiasis. New phytopreparations were proposed and studied in which litholytic action is due to the presence of certain combinations of flavonoids and some other types of biologically active substances. In a study carried out to obtain total extracts of natural flavonoids from several medicinal plants obtained and studied litholytic properties of new pharmaceutical compositions together with previously known herbal remedies. The effectiveness of the new phytopreparations demonstrated by native oxalate calculi different composition isolated from patients with urolithiasis after surgical management.

Keywords: *phytopreparations, concretions of oxalate type, litholysis.*