

УДК 616.617-003.7-08

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ. ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Алтайский государственный медицинский университет, г.Барнаул

Брюханов В.М., Жарикова Г.В.

В литературном обзоре описаны основные методы лечения мочекаменной болезни. К таковым относят литотрипсию, фармакотерапию, лечение средствами природного происхождения (фитотерапия, минеральные воды). На основании многочисленных исследований последних лет можно предположить, что органическая матрица почечного камня является перспективной мишенью для литолиза.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, литотрипсия, фармакотерапия, фитотерапия, литолиз.

The literature review describes the main methods of treatment of kidney stone disease. They include lithotripsy, pharmacotherapy, treatment with natural products (phytotherapy, mineral water). Based on numerous studies of recent years, it can be assumed that the organic matrix of the kidney stone is a promising target for litholysis.

Key words: kidney stone disease, lithotripsy, pharmacotherapy, phytotherapy, litholysis.

Несмотря на высокий уровень современной медицины, проблем в лечении мочекаменной болезни по-прежнему немало. Этиология и патогенез МКБ очень сложны и многофакторны [1], поэтому однозначно определить причины недостаточной эффективности антилитогенной терапии довольно трудно. Но одна из них, на наш взгляд, кроется в самой природе почечного камня как основного патологического объекта при МКБ, а значит, и основного объекта для терапевтических воздействий.

Почечный камень как объект терапевтических воздействий при мочекаменной болезни

Большую сложность в ранней диагностике и лечении МКБ представляет тот факт, что заболевание в большинстве случаев протекает бессимптомно, пока конкремент не становится достаточно крупным, нарушая уродинамику. В этой ситуации возникает необходимость литолиза – разрушения конкремента до мелких фрагментов, способных с мочой выйти из организма.

Методология литолиза и его эффективность во многом определяются биоминеральными свойствами конкремента. Хорошо известно, что основным типом мочевых камней являются оксалатные уролиты [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Они имеют наиболее прочную структуру, в связи с чем их литолиз наиболее сложен.

Сегодня не вызывает сомнений, что оксалатный уролит – это сложный органо-минеральный агрегат, состоящий из биоминералов оксалата кальция и органической матрицы [9]. Изучение механических и прочностных свойств оксалатного камня показали, что шлифт оксалатного уролита имеет отчетливое радиальное строение, проявляющееся в своеобразных «лучах», исходящих из центра камня (рисунок 1).

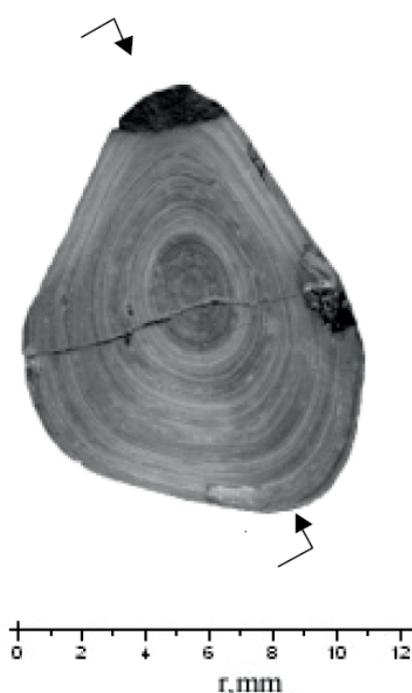


Рисунок 1. Радиальная структура почечного уролита [по А.И. Неймарк, В.В. Поляков, Н.А. Титаренко, 2000]

При этом характер зависимости микротвердости от радиальной симметрии у оксалатного камня таков, что наибольшее значение данный показатель имеет в приграничной области, т.е. наибольшее количество минерального компонента сосредоточено в поверхностных слоях камня [9]. Похожие данные были получены и в ряде других исследований [10, 11, 12, 13].

С одной стороны, это хорошо согласуется с общепринятыми сегодня теориями литогенеза, согласно которым камни эволюционируют из органического ядра путем преципитации на нем неорганического материала [14]. В прикладном же аспекте данный факт вносит

вклад в понимание устойчивости оксалатного камня к литолитическим воздействиям. Ясно, что разрушить камень, у которого твердость максимальна уже на поверхности, довольно сложно. Здесь уместно добавить, что твердость кальций-оксалатных биоминералов (вевеллит и веделлит) по шкале Мооса находится в диапазоне значений 3-4, т.е. они характеризуются как минералы средней твердости. Для сравнения: среди биоминералов, встречающихся в организме человека, большую твердость имеет только гидроксипатит и его производные (значение твердости гидроксипатита по шкале Мооса – 5).

Таким образом, минеральный компонент оксалатного уролита следует признать не самой выгодной мишенью для литолитического воздействия, особенно в контексте фармакологического лечения. Поэтому в последние годы все большее внимание уделяется изучению органической матрицы камня. Естественно, это во многом преследует цель продвинуться в понимании патогенеза нефролитиаза. Но в то же время эти знания могут определить новый вектор поиска эффективных методов фармакологического литолиза.

Протеомный анализ органической матрицы оксалатных камней, осуществленный в ряде последних исследований, позволяет с определенной долей уверенности говорить о том, что массовая доля органики в общей структуре камня в основном варьирует в диапазоне 2-5%, иногда достигая уровня порядка 10% [15, 16]. При этом количество матричных протеинов довольно велико, оно может исчисляться несколькими десятками или даже сотнями.

Одним из наиболее современных и информативных исследований в данном контексте является работа японских ученых 2015 года [17]. Ими был проведен анализ 13 образцов оксалатных камней от разных пациентов. Оказалось, что по минеральному составу 4 камня содержат только вевеллит (кальция оксалата моногидрат), 3 – только веделлит (кальция оксалата дигидрат), 5 – смесь вевеллита и веделлита и 1 – смесь веделлита и гидроксипатита. В результате протеомного анализа было идентифицировано 65 протеинов (табл. 1). Идентификационным критерием являлось наличие в структуре протеина как минимум трех пептидов, состоящих не менее чем из пяти аминокислот.

Таблица 1

Протеины, идентифицированные в органической матрице оксалатных камней

№ п/п	Категория отнесения протеина	Названия протеинов
1	Клеточные (биогенез, структура, мембрана)	- Аннексин I - Аннексин II - Протеогликан 2 - Коллаген-2-альфа - Коллаген-3-альфа - Дендрин - Ген DIO-3 - Филамин-С - Гистон H3 - Гистон H4 - Гистон 1 H2B1 кластер - Гист2H4 - Несприн-1 - Нуклеолин - Обскурин - Пероксин1 - Протеасом-ассоциированный протеин EMC 29 - Протеогликан 4 - Rho-ассоциированная протеинкиназа 1 - Протеин Тамма-Хорсфалла - Утрофин - Zn-finger протеин
2	Коагуляционные	- Gas6 - Протеин Z (витамин К-зависимый плазменный гликопротеин) - Протеин S - Протромбин

№ п/п	Категория отнесения протеина	Названия протеинов
3	Протеины клеточной адгезии	- Дермеидин - Миозин (не мышечный)
4	Протеины повреждения клетки	- протеин теплового шока 90 альфа - протеин теплового шока 90 бета
5	Протеины других процессов	- Кальретикулин - Протеин-5, связывающий жирные кислоты - Гамма-глутамил гидролаза - Остеопонтин - Убиквитин и/или рибосомальный протеин S27a
6	Протеины иммунного распознавания и защиты	- Кальгранулин А - Кальгранулин В - Кальгранулин С, S 100 кальций-связывающий протеин 12 - Катепсин G - Протеин, связывающий компонент комплемента 4 - Компонент комплемента С3 (цепь А) - Компонент комплемента С3 (цепь В) - Компонент комплемента С3 (цепь С) - Компонент комплемента С3 (цепь D) - Цистатин А - α-дефенсин - Эластаза 2 - Эозинофил пероксидаза - Регион V тяжелой цепи Ig - Лактоферрин - Липокалин 1 - Лизозим - МАр-19 - Миелопероксидаза
7	Плазменные протеины	- Аполипопротеин А-I - Аполипопротеин А-IV - Аполипопротеин В-100 - Аполипопротеин С-I (последовательность 1-38) - Плазменный альбумин - Фетуин-А, α-2-НС-гликопротеин - Витронектин - Фрагмент фибриногена D, цепь С - Фрагмент фибриногена D, цепь А - Компонент плазменного амилоида Р
8	Транспортные протеины	- Гемоглобин

При этом интересно, что ни один из идентифицированных протеинов не был обнаружен сразу во всех 13 камнях. Это может означать, что часть из них не участвуют в патогенезе нефролитиаза и, видимо, попали в органическую матрицу случайно. Однако некоторые закономерности были выявлены довольно четко. Так, например, остеопонтин, протромбин и протеин Z были обнаружены вместе во всех веделлит-содержащих камнях, что хорошо согласуется с известными данными о роли этих веществ в процессе камнеобразования. При этом компонент плазменного амилоида Р выявлялся во всех веделлит-содержащих камнях. По всей

видимости, существует определенная специфика участия указанных веществ в кристаллизации того и другого типа оксалатных минералов. Наконец, присутствие в матрице таких веществ, как кальгранулины А и В и гистон H4, свидетельствует об определенной роли лейкоцитов и моноцитов в развитии нефролитиаза.

Двумя годами ранее группа индийских ученых опубликовала данные, согласно которым в органической матрице оксалатных камней были обнаружены пять новых протеиновых молекул [19]. Таковыми явились этаноламин-фосфат цитидилилтрансфераза, протеин подобный ГТФаза-активируемому Ras, UDP-глюкоза:

гикопроtein глюкозилтрансфераза 2, RIMS-связывающий протеин 3A, макрофаг-покрывающий протеин. При этом две первых молекулы проявляли свойства промоутера кристаллизации, две других – ингибитора, а последний мог играть дуалистическую роль в зависимости от условий.

Известны и другие данные, раскрывающие особенности строения органической матрицы оксалатных камней. Так, в одном из исследований было обнаружено 33 уникальных матричных протеина, 90% из которых ранее в составе матрицы никогда не обнаруживались, а 70% из них по своим известным свойствам являются белками воспаления или клеточной защиты [15]. Близкие по своей сути результаты были получены при анализе структуры 25 камней. Оказалось, что органическая матрица содержит сотни протеинов, среди которых преобладают белки, ассоциированные с воспалительным ответом [16].

Как бы то ни было, накапливающийся массив экспериментальных данных позволяет несколько модернизировать и расширить взгляд на роль органической матрицы камней в проблеме нефролитиаза. Учитывая разнообразие ее протеинового состава, потенциальную роль этих белков в развитии и предупреждении нефролитиаза [17], нельзя исключать, что органическая матрица может являться мишенью для литолиза (или предупреждения литогенеза), в том числе и фармакологического характера. В современной литературе даже предложен соответствующий термин: протеомный подход. Логично предположить, что разрушение матрицы (или изменение ее строения и функций) приведет к потере целостности общей структуры микролита, а значит, определит литолитический эффект. Косвенным подтверждением правомочности такой гипотезы могут являться результаты исследований, согласно которым происходит растворение или деградация кристаллов вевеллита в культуре клеток почечных канальцев под влиянием эндолизосом [18]. Поскольку мишенью для действия лизосомальных ферментов может быть только органический субстрат, можно полагать, что полученные результаты были обусловлены ферментированием определенных органических структур, участвующих в формировании биоминералов и их взаимодействии с клетками.

Литотрипсия

Не будет преувеличением отметить, что уже больше 30 лет главным оружием уролога в лечении МКБ является литотрипсия в различных ее вариантах [20, 21, 22, 23, 24, 25]. Внедрение данного метода в практику состоялось в 1982 г. немецким профессором К. Шосси, продемонстрировавшим 90%-ную эффективность литотрипсии на 498

пациентах [26]. В России первая литотрипсия была проведена в 1987 году в НИИ урологии [26]. С тех пор метод непрерывно совершенствуется. Благодаря ему удалось многократно уменьшить количество хирургических вмешательств по поводу камней в почках, а смертность от МКБ и ее постоперационных осложнений только за первые 15 лет снизилась почти в 3 раза [27]. И тем не менее, первоначальная эйфория давно прошла. Ожидаемого решения всех проблем не состоялось. Причина тому – обилие недостатков метода и нерешенных вопросов. Цитируя профессора В.В. Дутова, «... Какова судьба резидуальных фрагментов камня после литотрипсии? Являются ли эти резидуальные фрагменты значимыми для пациента и врача? Каков риск развития артериальной гипертензии и других осложнений литотрипсии? Каким должен быть подход к лечению одиночных, множественных и коралловидных камней, а также камней мочеточника? Каковы особенности лечебной тактики при сочетании уролитиаза с инфравезикальной обструкцией? Каковы особенности литотрипсии у детей, а также у пациентов с единственной и аномалиейными почками? Какими рамками ограничивается применение литотрипсии? Какова роль современных эндоскопических технологий в сочетании с ДУВЛ в лечении камней в почках и мочеточниках? Каковы экономические аспекты современных методов лечения уролитиаза? И наконец, каково место открытых хирургических вмешательств в лечении больных МКБ на современном этапе?» [27]. Как видно, вопросов немало. Однако умалять заслуги данного метода было бы неверным.

В чем же заключается природа литолитического эффекта литотрипсии? Общая суть метода сводится к созданию вблизи микролита условий, при которых энергия внешнего воздействия превышает твердостные характеристики камня, и он разрушается. Сегодня нет однозначного понимания механизма литотрипсии. Однако изучение вопроса идет весьма активно. Так, в 2005 году группа европейских исследователей, проанализировав большой массив данных, выделила четыре возможных механизма разрушения камня на фоне литотрипсии [28].

- Норкинсон-эффект – откалывание материала камня напряжением растяжения в отраженной волне;

- Кавитация – приводит к формированию ударной волны вследствие, например, прохождения ультразвука через водную среду, которая фрагментирует камень;

- Квазистатическое сжатие – фрагментация камня вследствие превышения порога прочности на сжатие под влиянием внешнего воздействия;

- Механизм динамической усталости – накапливающаяся деструкция каменной конфигу-

рации, вызванная повторяющимися ударными волнами в течение определенного промежутка времени.

Тем не менее авторы соглашаются, что ни один из этих механизмов не объясняет полностью феномен образования ударной волны, разрушающей камень. Однако каждый из них вносит вклад в понимание физики процесса.

Интерес представляет новая технология электроимпульсного разрушения биологических конкрементов. Ее суть заключается в том, что на мочевого камень подается наносекундный импульс высокого напряжения, вследствие чего происходит пробой диэлектрика, которым и является камень, и электрический ток протекает через плазменные каналы, образующиеся в объеме диэлектрика. В результате в камне возникают растягивающие термомеханические напряжения, которые приводят к его растрескиванию и, в конечном итоге, разрушению [29].

Как бы то ни было, каждый из этих механизмов в большей или меньшей степени способен вызывать повреждение здоровых тканей и органов. Именно этим, наряду с группой сопутствующих факторов (локализация и размер камня, конституция тела, состояние уродинамики и др.), объясняется довольно высокая травматичность метода и целый ряд существенных побочных эффектов [27, 26]. К таковым относятся гипертензия, обструктивный пиелонефрит, «каменная дорожка», нарушение функции почки, образование гематомы и др. [27, 26]. Поэтому повышение эффективности литотрипсии при снижении ее травматичности является сегодня одной из главных задач урологов. Но в то же время именно это обстоятельство сохраняет высокую актуальность разработки эффективных методов медикаментозной терапии МКБ.

Лекарственные средства в лечении мочекаменной болезни

Проблема эффективной фармакологической коррекции нефролитиаза существовала всегда и эволюционировала по мере накопленных знаний об этиологии и патогенезе МКБ и опыте ее лечения. Сегодня достигнуты определенные успехи, отработаны некоторые терапевтические схемы, сформированы направления поиска новых подходов к лечению МКБ, однако следует признать, что фармакологическое сопровождение терапии больных МКБ явно отстает от современных потребностей медицины.

На настоящий момент широкое распространение в лечении МКБ получили лишь несколько групп лекарственных средств. Так, например, сохраняет свою актуальность назначение тиазидных диуретиков при кальциевых формах нефролитиаза [30, 31, 32, 33, 34, 35]. Принято считать, что тиазиды, реабсорбируя ионы каль-

ция в почках, снижают их концентрацию в моче и ослабляют тем самым синтез нерастворимых кальциевых биоминералов [32, 34]. Однако хорошо известны побочные эффекты тиазидов, что говорит само за себя в контексте критики такого подхода.

Кроме того, в антилитогенной терапии активно используются α -адреноблокаторы (особенно тамсулозин). В крупном исследовании, охватившем 5864 пациентов с МКБ, было установлено, что назначение α -адреноблокаторов сопровождается рядом благоприятных эффектов. В частности, в 2,9 раза укорачивался период выведения камней из почек и значительно уменьшалось количество эпизодов, требовавших назначения анальгетиков по симптоматическим показаниям [36]. Похожие данные фиксируются и в других исследованиях, посвященных данной группе препаратов [37]. Принято считать, что их положительный эффект при МКБ основан на снижении тонуса мочеточника и частоты перистальтики, а также дилатации просвета мочеточника [37,36].

С аналогичной целью могут применяться блокаторы кальциевых каналов группы нифедипина [26]. В ряде исследований показано значительное улучшение отхождения камней и их осколков при назначении нифедипина [26,38]. Были также попытки сравнить эффективность тамсулозина и нифедипина. По их результатам, некоторое преобладание в силе эффекта осталось за α -адреноблокатором [38, 39].

Незабвенным остается использование солей лимонной кислоты при МКБ, особенно калия и магния цитрата [30, 31, 32]. Цитрат – естественный ингибитор кристаллизации [2]. Он хелатирует ионы кальция в моче, снижая их реакционную способность. И кроме того, при применении этих препаратов сдвигается рН мочи в щелочную сторону, что по консервативным представлениям является фактором, препятствующим кристаллизации оксалатных биоминералов [2, 40, 41]. Правда, в этом направлении начинают появляться новые результаты исследований, ставящих под сомнение безапелляционность такого взгляда на проблему. Так, установлено, что при повышении рН среды до 8 кристаллизация кальция оксалата моногидрата действительно существенно снижается. Однако в этих условиях растет интенсивность кристаллизации кальция оксалата дигидрата [42]. И тем не менее, необходимость назначения цитрата при нефролитиазе сегодня сомнению не подлежит.

В последние годы развитие получил подход таргетного патогенетического лечения МКБ. Это логичным образом стало следствием настоящего прорыва в изучении патогенеза нефролитиаза, произошедшем в начале XXI века. В результате этого появилась возможность

идентифицировать потенциальные мишени для таргетного фармакологического воздействия. Одно из исследований в этом направлении было проведено на кафедре фармакологии Алтайского государственного медицинского университета. Была изучена эффективность таргетной коррекции нефролитиаза путем фармакологической стимуляции образования фрагмента протромбина 1 в почечных канальцах вследствие увеличения выработки протромбина в печени, повышения чувствительности почечных тканей к инсулину, ингибирование начальной фазы кристаллизации за счет блокады кальциевых каналов на мембране нефроцитов и пр. [43]. Аналогичные исследования проводятся в США, Японии и других странах [44].

Отдельной областью лекарственной терапии МКБ следует признать применение средств природного происхождения. Состояние дел в этом вопросе весьма неоднозначно. С одной стороны, сегодняшний фармацевтический рынок переполнен всевозможными препаратами, фитосборами, БАДами и т.п., которые якобы избавляют от камней в почках. Многие из них являются чисто коммерческими продуктами и научного внимания не заслуживают. Но есть и целый ряд таких, чье применение обосновано и научно подтверждено. Более того, вышеописанный таргетный подход к поиску новых методов лечения МКБ позволяет рассматривать средства природного происхождения в качестве политаргетных средств, т.е. способных корригировать сразу несколько звеньев патогенеза нефролитиаза. Наконец, нельзя исключать, что некоторые средства природного происхождения, особенно пептидной или аминокислотной природы, прямо или косвенно могут воздействовать на органическую матрицу камня, разрушая его или препятствуя его образованию. Все это побуждает к более детальному анализу антилитогенных свойств современных средств природного происхождения.

Средства природного происхождения в лечении мочекаменной болезни

Фитопрепараты

Помимо медикаментозного лечения мочекаменной болезни, большую актуальность имеет фитотерапия, которая сегодня в ряде случаев рассматривается специалистами не только в качестве вспомогательного инструмента, но и как основной подход к лечению МКБ [43, 45]. Причина этому, на наш взгляд, заключается в потенциально политаргетном характере антилитогенного действия фитопрепаратов. В силу разнообразия своего фитохимического состава многие растения могут оказывать разносторонний эффект, способствующий литолузу и/или литокинезу (выведение уrolитов из почек без

их разрушения) [46, 47, 43, 45]. Кроме того, отсутствие побочных эффектов, мягкое воздействие, простая схема приема также являются несомненными преимуществами фитотерапии. Но с другой стороны, разнообразие БАВ в составе растений, их слабая изученность, видимо, и является тем препятствием, которое сдерживает научно-обоснованное развитие фармакологии фитопрепаратов при МКБ. И тем не менее в последние десятилетия научные исследования антилитогенных свойств фитопрепаратов ведутся довольно активно. Большое количество исследований посвящено именно средствам растительного происхождения: различные настои, отвары, препараты на основе лекарственного растительного сырья [46, 47, 43, 45, 48].

По современным представлениям, антилитогенное действие большинства фитопрепаратов базируется на тетраде эффектов: диуретический, спазмолитический, антиоксидантный и противовоспалительный. Кроме того, дополнительную пользу могут приносить антибактериальные свойства препаратов, их метаболические эффекты, сорбционная способность и ряд иных специфических свойств.

Вышеобозначенными эффектами обладает целый ряд фармакопейных растений, таких как хвощ полевой, толокнянка обыкновенная, почечный чай, брусника обыкновенная, бузина черная, горец птичий и т.д. Они довольно неплохо изучены и многократно описаны. При этом известен ряд исследований, посвященных специфической активности некоторых из них при нефролитиазе. Так, например, применение экстракта почечного чая (*Orthosiphon stamineus*) в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза сопровождалось значительным ослаблением нуклеации и агрегации кристаллов оксалата кальция, что, по мнению авторов, было связано с влиянием на экспрессию остеопонтинина [49]. Другой вид почечного чая (*Orthosiphon grandiflorum*) также в эксперименте значительно снижал кристаллизацию оксалата кальция, что сопровождалось увеличением уровня каталазы и супероксиддисмутазы в почечной ткани [50]. В то же время интересно, что другие авторы не обнаружили хоть сколько-нибудь значимой антилитогенной активности почечного чая (*Orthosiphon grandiflorum*) при моделировании экспериментального оксалатного нефролитиаза [51].

И все же основной массив исследований эффективности фитопрепаратов при мочекаменной болезни охватывает растения, которые в России фармакопейными не считаются. Только за период с 2011 по 2017 годы в научной литературе описано благоприятное влияние на течение оксалатного нефролитиаза экстрактивных препаратов таких растений, как [52, 53, 54, 55, 56-59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70,

71, 72, 73, 74, 75-80, 81, 82-86, 87, 88, 89, 90, 91, 92-95, 96, 97-101, 102, 103, 104, 105, 106, 107]:

- лагенария обыкновенная (*Lagenaria siceraria*);
- душица обыкновенная (*Origanum vulgare*);
- барбарис обыкновенный (*Berberis vulgaris*);
- терминалия арджуна (*Terminalia arjuna*);
- черешня (*Cerasus Avium*);
- десмодиум стираксолистный (*Desmodium styracifolium*);
- банан райский (*Musa paradisiaca*);
- бадан язычковый (*Bergenia ligulata*);
- бермудская трава (*Cynodon dactylon*);
- мастиковое дерево (*Pistacia lentiscus*);
- мальва незамеченная (*Malva Neglecta*);
- грыжник гладкий (*Herniaria glabra*);
- пырей ползучий (*Agropyron repens*);
- шафран посевной (*Crocus sativus*);
- тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium*);
- конский горошек (*Dolichos biflorus*);
- лигодиум японский (*Lygodium japonicum*);
- бадан реснитчатый (*Bergenia ciliate*);
- кунжут колючий (*Pedaliium murex*);
- копайфера Лангсдорфа (*Copaifera langsdorffii*);
- кокосовая пальма (*Cocos nucifera*);
- адриантум венерин волос (*Adiantum capillus*);
- паслен индийский (*Solanum xanthocarpum*);
- гигрофила ушастая (*Hygrophila spinose*);
- зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*);
- соломоцвет шероховатый (*Achyranthes aspera*);
- петрушка кудрявая (*Petroselinum sativum*);
- гранат обыкновенный (*Punica granatum*);
- чернушка посевная (*Nigella sativa*);
- пиррозия длинночерешковая (*Pyrrhosia petiolosa*);
- шиповник собачий (*Rosa canina*);
- суданская роза (*Hibiscus sabdariffa*);
- филлантус горткий (*Phyllanthus amarus*);
- амми зубная (*Ammi visnaga*);
- приноготовник серебристый (*Paronychia argentea*);
- частуха обыкновенная (*Alisma orientalis*);
- грыжник волосистый (*Herniaria hirsute*);
- филлантус нирури (*Phyllanthus niruri*);
- костус (*Costus arabicus*);
- пион белый (*Paeoniae Alba*);
- флогакантус тирсоцветковый (*Phlogacanthus thursiformis*);
- марь белая (*Chenopodium album*);
- кошачья мята (*Glechoma longituba*);
- бессмертник сильнопахнущий (*Helichrysum graveolens*);
- калина обыкновенная (*Viburnum opulus*);
- холарена противодизентерийная (*Holarrhena antidyserterica*);

- сафлор красильный (*Carthamus tinctorius*) и др.

Как известно, в фитотерапии распространен принцип комбинирования нескольких растительных препаратов. То же самое имеет место и в отношении фитопрепаратов для лечения МКБ. Так, в нашей стране в клинических условиях успешно протестировано применение средств «Канефрон» и «Пролит-септо» при МКБ [46,47,108]. Эти средства содержат комбинацию растительных компонентов, обладая диуретическим, противовоспалительным, спазмолитическим, антимикробным, вазодилатирующим и нефропротекторным действием. Также больным с нефролитиазом назначаются уролесан, фитолизин и др. комбинированные фитопрепараты [43]. Проводится поиск и новых комбинированных фитопрепаратов для лечения МКБ. В 2015 году в Испании провели исследование по изучению антилитогенной активности растительной микстуры «Herbensusrina», содержащей экстракты фармакопейных растений бузины черной (*Sambucus nigra*), хвоща полевого (*Equisetum arvense*), а также пырея ползучего (*Agropyron repens*) и грыжника гладкого (*Herniaria glabra*). Применение при индуцированном этиленгликолем нефролитиазе у крыс способствовало снижению кристаллурии относительно контрольной группы [109].

Предпринимаются попытки изучить антилитогенные свойства конкретных групп биологически активных веществ, входящих в состав лекарственных растений. Так, например, показано, что при применении эпигалокатехина-3-галлата – основного антиоксиданта листьев зеленого чая – уменьшается связывание кристаллов кальция оксалата моногидрата с клетками почечных канальцев за счет ингибирования выхода альфа-энолазы из цитоплазмы на внешнюю сторону клеточной мембраны [75]. Гликозидные производные гидроксипроантрахинона в эксперименте продемонстрировали способность предотвращать образование кристаллов оксалата кальция [110]. Показана также способность кроцина – основного биологически активного вещества Шафрана – ингибировать кальций-оксалатный литогенез, что было связано с его антиоксидантными свойствами [111]. Сапонины *Solanum xanthocarpum* в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза снижали количество почечных микролитов. При этом было обнаружено, что эти вещества повышают уровень в почках гикозаминогликана – одного из известных ингибиторов внутрипочечной кристаллизации [112,113]. Кроме того, в экспериментах были установлены антиуролитические свойства берберина, келлина, виснагина и др. [114, 111, 115, 116, 117, 118].

Суммируя вышеизложенное, отметим, что фитотерапия занимает весомую нишу в прак-

тике лечения мочекаменной болезни. Однако ее принципы довольно консервативны. Количество растений с заявленными антилитогенными свойствами постоянно увеличивается, однако качественного прорыва не происходит. Возможно, новые перспективы откроет уже обозначенный выше протеомный подход. И первые шаги уже сделаны. Так, установлено, что четыре протеина, выделенных из растения *Terminalia arjuna* (кукубха, терминалия арджуна), оказывают выраженное превентивное действие на адгезию кристаллов оксалата кальция к клеточной поверхности [119]. Изучение их структуры показало, что они содержат последовательности, близкие к таким белкам, как Nuclear pore anchor, DEAD Box АТФ-зависимая РНК геликаза 45, гомолог 1 Lon-протеазы и Heat-shock протеин 90-3 [119]. Интересно, что некоторые из этих белков, в частности Heat-shock протеин, были идентифицированы в структуре органической матрицы камня, о чем мы уже говорили выше.

Минеральные воды

Использование минеральных вод при мочекаменной болезни известно достаточно давно. Их ассортимент довольно велик, а лечебные эффекты достаточно хорошо изучены [120-126]. Во-первых, само потребление жидкости увеличивает объем мочи, а значит, снижает ее пересыщение литогенными ионами и кристаллическим материалом. Зависимость уровня пересыщения мочи от объема потребляемой жидкости достаточно хорошо изучена [2]. Во-вторых, антилитогенный эффект минеральных вод во многом определяется их минеральным составом. Наличие таких ионов, как Mg^{2+} , Zn^{2+} , Cl^- и др., за счет конкурентного межйонного взаимодействия может ослаблять образование малорастворимых кальциевых солей [2]. И в-третьих, некоторые минеральные воды имеют щелочной характер, вследствие чего способны ощелачивать мочу, снижая агрегацию кальция оксалата моногидрата [2].

В целом мнение специалистов сводится к тому, что минеральные воды актуальны лишь в контексте реабилитации больных, перенесших литотрипсию или оперативное вмешательство по поводу почечных камней, а также для профилактики рецидивов МКБ.

Антилитогенные средства разного природного происхождения

Средства природного происхождения, не относящиеся к фитопрепаратам, сегодня остаются, пожалуй, наименее изученной группой. В то же время их потенциал может быть весьма велик. В том числе в контексте протеомного подхода.

Поисковые исследования показали, что экстракт морских водорослей *Sarghassum Wightii*,

богатый полифенолом флорантаином, на модели оксалатного нефролитиаза способен предотвращать зарождение, агрегацию и рост кристаллов оксалата кальция [127]. Кроме того, экстракт грибов *Poria* в эксперименте продемонстрировал выраженные антиоксидантные и ренозащитные свойства против окислительного стресса, вызванного кальция оксалатом моногидратом [128].

Суммируя все вышеизложенное, отметим, что современный взгляд на поиск мишеней для терапии МКБ позволяет рассматривать протеомный подход как один из наиболее перспективных. При этом, несмотря на существующие достижения в фармакотерапии МКБ, фармакологических средств, способных реализовать указанный подход, практически не существует.

Список литературы

1. Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе. *Нефрология*. 2009; 13 (4): 37-50.
2. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В., Жариков А.Ю. Современные представления о роли физико-химических факторов в патогенезе кальциевого нефролитиаза. *Нефрология*. 2009; 13 (1): 39-50.
3. Conti C., Casati M., Colombo C et al. Synthesis of calcium oxalate trihydrate: New data by vibrational spectroscopy and synchrotron X-ray diffraction. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2015; 150: 721-730.
4. Rodgers A.L., Webber D.B. Hibberd. Experimental determination of multiple thermodynamic and kinetic risk factors for nephrolithiasis in the urine of healthy controls and calcium oxalate stone formers: does a universal discriminator exist? *Urolithiasis*. 2015; 43 (6): 479-487.
5. Singh P., Enders F.T., Vaughan L.E. Stone Composition Among First-Time Symptomatic Kidney Stone Formers in the Community. *Mayo Clin Proc*. 2015; 90 (10): 1356-1365.
6. Spradling, K., Vernez S.L., Khoylar C et al. Prevalence of Hyperoxaluria in Urinary Stone Formers: Chronological and Geographical Trends and a Literature Review. *J Endourol*. 2016; 30 (4): 469-465.
7. Sun X.Y., K Yu, Ouyang J.M. Time-dependent subcellular structure injuries induced by nano-/micron-sized calcium oxalate monohydrate and dihydrate crystals. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017; 79: 445-456.
8. Thongboonkerd V., Semangoen T., Chutipongtanate S. Factors determining types and morphologies of calcium oxalate crystals: molar concentrations, buffering, pH, stirring and temperature. *Clin Chim Acta*. 2006; 367 (1-2): 120-131.
9. Неймарк А.И., Поляков В.В., Титаренко Н.А. Влияние структуры уrolитов на их проч-

ностные свойства. *Известия Алтайского государственного университета*. 2000; 1: 95-97.

10. Поляков В.В., Неймарк А.И., Титаренко Н.А. Исследование прочностных свойств уролитов. *Медицинская физика*. 2001; (10): 79-83.

11. Поляков В.В., Неймарк А.И., Устинов Г.Г., Петрухно Е.В. Исследование элементного состава различных видов биоминеральных образований в организме человека. *Известия Алтайского государственного университета*. 2010; 1: 151-157.

12. Bazin Daudon D. M., Chevallier P et al. Synchrotron radiation techniques for structural characterisation of biological entities: an example with renal stone analysis. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2006; 64 (2): 125-139.

13. Schubert G. Stone analysis. *Urol Res*. 2006; 34 (2): 146-150.

14. Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе. *Нефрология*. 2009; 13(4): 37-50.

15. Canales B.K., Anderson L., Higgins L. et al. Proteomic analysis of a matrix stone: a case report. *Urol Res*. 2009; 37(6): 323-329.

16. Canales B.K., Anderson L., Higgins L. et al. Proteome of human calcium kidney stones. *Urology*. 2010; 76(4): 1017.

17. Kaneko K., Nishii S., Izumi Y. et al. Proteomic Analysis after Sequential Extraction of Matrix Proteins in Urinary Stones Composed of Calcium Oxalate Monohydrate and Calcium Oxalate Dihydrate. *Anal Sci*. 2015; 31(9): 935-942.

18. Chaiyarit S. Calcium oxalate monohydrate crystals internalized into renal tubular cells are degraded and dissolved by endolysosomes / S. Chaiyarit, N. Singhto, V. Thongboonkerd. *Chem Biol Interact*. 2016; 246: 30-35.

19. Aggarwal K.P., Tandon S., Naik P.K. et al. Peeping into human renal calcium oxalate stone matrix: characterization of novel proteins involved in the intricate mechanism of urolithiasis. *PLoS One*. 2013; 8 (7):doi: 10.1371/journal.pone.0069916.

20. Aboutaleb H. Fluoroscopy free flexible ureteroscopy with holmium: Yttrium- aluminium-garnet laser lithotripsy for removal of renal calculi. *Arab J Urol*. 2016; 14 (2): 123-130.

21. Krocak T., Scotland K.B., Chew B., Pace K.T. Shockwave lithotripsy: techniques for improving outcomes. *World J Urol*. 2017; 35 (9): 1341-1346.

22. Neisius A., Lipkin M.E., Rassweiler J.J. et al. Shock wave lithotripsy: the new phoenix? *World J Urol*. 2015; 33 (2): 213-221.

23. Scales Jr C.D., Lai J.C., Dick A.W. et al. Comparative effectiveness of shock wave lithotripsy and ureteroscopy for treating patients with kidney stones. *JAMA Surg*. 2014; 149 (7): 648-653.

24. Wiesenthal J.D., Ghiculete D., D'A Honey R.J., Pace K.T. A comparison of treatment modalities for renal calculi between 100 and 300 mm²: are shockwave lithotripsy, ureteroscopy, and per-

cutaneous nephrolithotomy equivalent? *Endourol*. 2011; 25 (3): 481-485.

25. Yuruk E., Binbay M., Ozgor F. et al. Comparison of shockwave lithotripsy and flexible ureteroscopy for the treatment of kidney stones in patients with a solitary kidney. *J Endourol*. 2015; 29 (4): 463-467.

26. Жебентяев А.А. Консервативное лечение и дистанционная литотрипсия при лечении мочекаменной болезни. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2007; 6(3): 5-12.

27. Дутов В.В. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия: назад в будущее. *РМЖ*. 2014; 22 (29): 2077-2086.

28. Rassweiler Jens J., Geert G. Tailly, Christian Chaussy. Progress in Lithotripter Technology. *European Urology March*. 2005; 3 (1): 17-36.

29. Мартов А.Г., Гудков А.В., Диамант В.М. и др. Сравнительное исследование эффективности электроимпульсного и электрогидравлического литотрипторов in vitro. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013; 4: 90-97.

30. Korean J., Gul Z., Monga M. Medical and dietary therapy for kidney stone prevention. *Urol*. 2014; 55 (12): 775-779.

31. Qaseem A., Dallas P., Forcica M.A. et al. Dietary and pharmacologic management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014; 161 (9): 659-667.

32. Sfoungaristos S., Gofrit O.N., Yutkin V. et al. Prevention of renal stone disease recurrence. A systematic review of contemporary pharmaceutical options. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; (8): 1209-1218.

33. Shah S., Calle J.C. Dietary and medical management of recurrent nephrolithiasis. *Cleve Clin J Med*. 2016; 83 (6): 463- 471.

34. Singh P., Knoedler J.J., Krambeck A.E. et al. Thiazide diuretic prophylaxis for kidney stones and the risk of diabetes mellitus. *J Urol*. 2014; 192 (6): 1700-1704.

35. Xu H., Zisman A.L., Coe F.L., Worcester E.M. Kidney stones:an update on current pharmacological management and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14 (4): 435-447.

36. Campschroer T., Zhu Y., Duijvesz D. et al. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 4: doi: 10.1002/14651858.

37. Burrows P.K., Hollander J.E., Wolfson A.B. et al. Design and challenges of a randomized clinical trial of medical expulsive therapy (tamsulosin) for urolithiasis in the emergency department. *Contemp Clin Trials*. 2017; 52: 91-94.

38. McClinton S., Starr K., Thomas R. et al. Use of drug therapy in the management of symptomatic ureteric stones in hospitalized adults (SUSPEND), a multicentre, placebocontrolled, random-

ized trial of a calcium-channel blocker (nifedipine) and an α -blocker (tamsulosin): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014; doi: 10.1186/1745-6215-15-238

39. Skolarikos A., Ghani K.R., Seitz C. et al. Medical Expulsive Therapy in Urolithiasis: A Review of the Quality of the Current Evidence. *Eur Urol Focus*. 2017; 3 (1): 27-45.

40. Chutipongtanate S., Chaiyarit S., Thongboonkerd V. Citrate, not phosphate, can dissolve calcium oxalate monohydrate crystals and detach these crystals from renal tubular cells. *Eur J Pharmacol*. 2012; 689 (1): 219-225.

41. Krieger N.S., Asplin J.R., K.K. Frick et al. Effect of Potassium Citrate on Calcium Phosphate Stones in a Model of Hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26 (12): 3001-3008.

42. Manissorn J., Fong-Ngern K., Peerapen P., Thongboonkerd V. Systematic evaluation for effects of urine pH on calcium oxalate crystallization, crystal-cell adhesion and internalization into renal tubular cells. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 1798.

43. Жариков А.Ю. Новые фармакологические подходы к лечению мочекаменной болезни. [диссертация] 14.03.06 Научно-исследовательский институт фармакологии томского научного центра сибирского отделения РАМН, Барнаул. 2012.

44. Yasui T., Okada A., Hamamoto S. et al. Pathophysiology-based treatment of urolithiasis. *Int J Urol*. 2017; 24 (1): 32-38.

45. Неймарк А.И., Каблова И.В., Ноздрачев Н.А. Применение фитопрепаратов в качестве средств профилактики послеоперационных осложнений у больных мочекаменной болезнью. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011; 7 (2): 200-202.

46. Горленко В.Н., Горленко О.В., Лежнин С.И. и др. Пролит в комплексном лечении мочекаменной болезни. *Урология*. 2007; 1: 43-45.

47. Григорян З.Г., Локшин К.Л. Применение препарата Канефрон Н в урологической практике. *Русский медицинский журнал*. 2013; 21 (18): 924-929.

48. Mennuni G., Serio A., Fontana M. et al. Prevention and treatment of nephrolithiasis: a review on the role of spa therapy. *Clin Ter*. 2015; 166 (5): 344-356.

49. Zhong Y.S., Yu C.H., Ying H.Z. et al. Prophylactic effects of *Orthosiphon stamineus* Benth. extracts on experimental induction of calcium oxalate nephrolithiasis in rats. *J Ethnopharmacol*. 2012; 144 (3): 761-767.

50. Akanae W., Tsujihata M., Yoshioka I. et al. *Orthosiphon grandiflorum* has a protective effect in a calcium oxalate stone forming rat model. *Urol Res*. 2010; 38 (2): 89-96.

51. Woottisin S., Hossain R.Z., Yachantha C. et al. Effects of *Orthosiphon grandiflorus*, *Hibiscus sabdariffa* and *Phyllanthus amarus* extracts on risk

factors for urinary calcium oxalate stones in rats. *J Urol*. 2011; 185 (1): 323-328.

52. Aggarwal A., Singla S.K., Gandhi M. et al. Preventive and curative effects of *Achyranthes aspera* Linn. extract in experimentally induced nephrolithiasis. *Indian J Exp Biol*. 2012; 50 (3): 201-208.

53. Ahmed A., Wadud A., Jahan N. et al. Efficacy of *Adiantum capillus veneris* Linn in chemically induced urolithiasis in rats. *J Ethnopharmacol*. 2013; 146 (1): 411-416.

54. Alenzi M., Rahiman S., Tantry B.A. Antiuro-lithic effect of olive oil in a mouse model of ethylene glycol-induced urolithiasis. *Investig Clin Urol*. 2017; 58 (3): 210-216.

55. Amin B., Feriz H.M., Hariri A.T. et al. Protective effects of the aqueous extract of *Crocus sativus* against ethylene glycol induced nephrolithiasis in rats. *XCLI J*. 2015; 14: 411-422.

56. Atmani F., Slimani Y., Mimouni M. et al. Effect of aqueous extract from *Herniaria hirsuta* L. on experimentally nephrolithiasis rats. *J Ethnopharmacol*. 2004; 95 (1): 87-93.

57. Atmani F., Slimani Y., Mimouni M., Hacht B. Prophylaxis of calcium oxalate stones by *Herniaria hirsuta* on experimentally induced nephrolithiasis in rats. *BJU Int*. 2003; 92 (1): 137-140.

58. Azaryan E., Malekaneh M., Shemshadi Nejad M., Haghghi F. Therapeutic Effects of Aqueous Extracts of *Cerasus Avium* Stem on Ethylene Glycol-Induced Kidney Calculi in Rats. *Urol J*. 2017; 14 (4): 4024-4029.

59. Bafrani H.H., Parsa Y., Yadollah-Damavandi S. et al. Biochemical and Pathological Study of Hydroalcoholic Extract of *Achillea millefolium* L. on Ethylene Glycol-Induced Nephrolithiasis in Laboratory Rats. *N Am J Med Sci*. 2014; 6 (12): 638-642.

60. Barros M.E., Schor N., Boim M.A. Effects of an aqueous extract from *Phyllanthus niruri* on calcium oxalate crystallization in vitro. *Urol Res*. 2003; 30 (6): 374-379.

61. Bashir S., Gilani A.H., Siddiqui A.A. et al. *Berberis vulgaris* root bark extract prevents hyperoxaluria induced urolithiasis in rats. *Phytother Res*. 2011; 24 (8): 1250-1255.

62. Bashir S., Gilani A.H. Antiuro-lithic effect of *Bergenia ligulata* rhizome: an explanation of the underlying mechanisms. *J Ethnopharmacol*. 2009; 122 (1): 106-116.

63. Bouanani S., Henchiri C., Migianu-Griffoni E. et al. Pharmacological and toxicological effects of *Paronychia argentea* in experimental calcium oxalate nephrolithiasis in rats. *J Ethnopharmacol*. 2010; 129 (1): 38-45.

64. Cao Z.G., Liu J.H., Radman A.M. et al. An experimental study of effect of different extracts of *Alisma orientale* on urinary calcium oxalate stones formation in rats. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2003; 28 (11): 1072-1075.

65. Chaudhary A., Singla S.K., Tandon C. In vitro Evaluation of *Terminalia arjuna* on Calcium

Phosphate and Calcium Oxalate Crystallization. *Indian J Pharm Sci.* 2010; 72 (3): 340-345.

66. Cho H.J., Bae W.J., Kim S.J. et al. The inhibitory effect of an ethanol extract of the spores of *Lygodium japonicum* on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats. *Urolithiasis.* 2014; 42 (4): 309-315.

67. de Cógáin M.R., Linnes M.P., Lee H.J. et al. Aqueous extract of *Costus arabicus* inhibits calcium oxalate crystal growth and adhesion to renal epithelial cells. *Urolithiasis.* 2015; 43 (2): 119-124.

68. Das P., Kumar K., Nambiraj A. et al. Potential therapeutic activity of *Phlogacanthus thyriformis* Hardow (Mabb) flower extract and its biofabricated silver nanoparticles against chemically induced urolithiasis in male Wistar rats. *Int J Biol Macromol.* 2017; 103: 621-629.

69. Gandhi M., Aggarwal M., Puri S., Singla S.K.. Prophylactic effect of coconut water (*Cocos nucifera* L.) on ethylene glycol induced nephrocalcinosis in male wistar rat. *Int Braz J Urol.* 2013; 39 (1): 108-117.

70. Golshan A., Hayatdavoudi P., Hadjzadeh M.A. et al. Kidney stone formation and antioxidant effects of *Cynodon dactylon* decoction in male Wistar rats. *Avicenna J Phytomed.* 2017; 7 (2): 180-190.

71. Hadjzadeh M.A., Khoei A., Hadjzadeh Z., Parizady M. Ethanol extract of *nigella sativa* L seeds on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats. *Urol J.* 2007; (2): 86-90.

72. Hadjzadeh M.A., Rad A.K., Rajaei Z. et al. The preventive effect of N-butanol fraction of *Nigella sativa* on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats. *Pharmacogn Mag.* 2011; 7 (28): 338- 343.

73. Ilhan M., Ergene B., Süntar I. et al. Preclinical Evaluation of Antiurolithiatic Activity of *Viburnum opulus* L. on Sodium Oxalate-Induced Urolithiasis Rat Model. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014; (2014): doi: 10.1155/2014/578103.

74. Ingale K.G., Thakurdesai P.A., Vyawahare N.S. Effect of *Hygrophila spinosa* in ethylene glycol induced nephrolithiasis in rats. *Indian J Pharmacol.* 2012; 44 (5): 639-642.

75. Kanlaya R., Singhto N., Thongboonkerd. EGCG decreases binding of calcium oxalate monohydrate crystals onto renal tubular cells via decreased surface expression of alpha-enolase. *J Biol Inorg Chem.* 2016; 21 (3): 339-346.

76. Kaur N., Kaur B., Sirhindi G. Phytochemistry and Pharmacology of *Phyllanthus niruri* L. *Phytother Res.* 2017; 31 (7): 980-1004.

77. Khalili M., Jalali M.R., Mirzaei-Azandaryani M. Effect of hydroalcoholic extract of *Hypericum perforatum* L. leaves on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats. *Urol J.* 2012; 9 (2): 472- 479.

78. Khan A., Bashir S., Khan S.R., Gilani A.H. Antiurolithic activity of *Origanum vulgare* is mediated through multiple pathways. *BMC Complement Alternat Med.* 2011; (11): doi: 10.1186/1472-6882- 11-96

79. Khajavi Rad. A., Hadjzadeh M.A., Rajaei Z. et al The beneficial effect of *cynodon dactylon* fractions on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats. *Urol J.* 2011; 8 (3): 179-184.

80. Khan A., Khan S.R., Gilani A.H. Studies on the in vitro and in vivo antiurolithic activity of *Holarrhena antidysenterica*. *Urol Res.* 2012; 40 (6): 671-681.

81. Kumar B.N., Wadud A., Jahan N. et al. Antilithiatic effect of *Peucedanum grande* C. B. Clarke in chemically induced urolithiasis in rats. *J Ethnopharmacol.* 2016; (194): 1122-1129.

82. Li X., Liang Q., Sun Y. et al. Potential Mechanisms Responsible for the Antinephrolithic Effects of an Aqueous Extract of *Fructus Aurantii*. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015; (2015): doi: 10.1155/2015/491409.

83. Li X., Wang W., Su Y. et al. Inhibitory effect of an aqueous extract of *Radix Paeoniae Alba* on calcium oxalate nephrolithiasis in a rat model. *Ren Fail.* 2017; 39 (1): 120-129.

84. Liang Q., Li X., Zhou W. et al. An Explanation of the Underlying Mechanisms for the In Vitro and In Vivo Antiurolithic Activity of *Glechoma longituba*. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; (2016): doi: 10.1155/2016/3134919.

85. Lin W.C., Lai M.T., Chen H.Y. et al. Protective effect of *Flos carthami* extract against ethylene glycol-induced urolithiasis in rats. *Urol Res.* 2012; 40 (6): 655-661.

86. Mandavia D.R., Patel M.K., Patel J.C. et al. Anti-urolithiatic effect of ethanolic extract of *Pedalium murex* linn. fruits on ethylene glycol-induced renal calculi. *Urol J.* 2013; 10 (3): 946- 952.

87. Manjula K., Rajendran K., Eevera T., Kumaran S. Effect of *Costus igneus* stem extract on calcium oxalate urolithiasis in albino rats. *Urol Res.* 2012; 40 (5): 499-510.

88. Mehrabi S., Askarpour E., Mehrabi F., Jannesar R. Effects of hydrophilic extract of *Nasturtium officinale* on prevention of ethylene glycol induced renal stone in male Wistar rats. *J Nephropathol.* 2016; 5 (4): 123-127.

89. Mi J., Duan J., Zhang J. et al. Evaluation of antiurolithic effect and the possible mechanisms of *Desmodium styracifolium* and *Pyrrosiae petiolosa* in rats. 2012; 40 (2): 151-161.

90. Mittal A., Tandon S., Singla S.K., Tandon C. Cytoprotective and anti-apoptotic role of *Terminalia arjuna* on oxalate injured renal epithelial cells. *Cytotechnology.* 2017; 69 (2): 349-358.

91. Mittal A., Tandon S., Singla S.K., Tandon C. In vitro inhibition of calcium oxalate crystallization and crystal adherence to renal tubular epithelial cells by *Terminalia arjuna*. *Urolithiasis.* 2016; 44 (2): 117-125.

92. Nishihata M., Kohjimoto Y., Hara I. Effect of Kampo extracts on urinary stone formation: an experimental investigation. *Int J Urol.* 2013; 20 (10): 1032-1036.

93. Novaes Ada. S., da Silva Mota J., Barison A. et al. Diuretic and antilithiasic activities of ethanolic extract from Piper amalago (Piperaceae). *Phytomedicine*. 2014; 21 (4): 523-528.
94. Oliveira de R.B., Coelho E.B., Rodrigues M.R. et al. Effect of the *Copaifera langsdorffii* Desf. Leaf Extract on the Ethylene Glycol-Induced Nephrolithiasis in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; (2013): doi: 10.1155/2013/131372.
95. Panigrahi P.N., Dey S., Sahoo M., Dan A. Antiuro lithiatic and antioxidant efficacy of *Musa paradisiaca* pseudostem on ethylene glycol-induced nephrolithiasis in rat. *Indian J Pharmacol*. 2017; 49 (1): 77-83.
96. Rathod N.R., Biswas D., Chitme H.R. et al. Anti-uro lithiatic effects of *Punica granatum* in male rats. *J Ethnopharmacol*. 2012; 140 (2): 234-238.
97. Saeidi J., Bozorgi H., Zende del A., Mehrzad J. Therapeutic effects of aqueous extracts of *Petroselinum sativum* on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats. *Urol J*. 2012; 9 (1): 361-366.
98. Saha S., Verma R.J. Inhibition of calcium oxalate crystallisation in vitro by an extract of *Bergenia ciliate*. *Arab J Urol*. 2013; 11 (2): 187-192.
99. Saha S., Shrivastav P.S., Verma R.J. Antioxidative mechanism involved in the preventive efficacy of *Bergenia ciliata* rhizomes against experimental nephrolithiasis in rats. *Pharm Biol*. 2014; 52 (6): 712-722.
100. Saha S., Verma R.J. Antinephrolithiatic and antioxidative efficacy of *Dolichos biflorus* seeds in a lithiasic rat model. *Pharm Biol*. 2014; 53 (1): 16-30.
101. Saremi J., Kargar-Jahroomi H., Poorahmadi M. Effect of *Malva Neglecta* Wallr on Ethylene Glycol Induced Kidney Stones. *Urol J*. 2015; 12 (6): 2387-2390.
102. Sharma I., Khan W., Parveen R. et al. Antiuro lithiasis Activity of Bioactivity Guided Fraction of *Bergenia ligulata* against Ethylene Glycol Induced Renal Calculi in Rat. *Biomed Res Int*. 2017; (2017): 1-11.
103. Sikarwar I., Dey Y.N., Wanjari M.M. et al. *Chenopodium album* Linn. leaves prevent ethyleneglycol-induced urolithiasis in rats. *J Ethnopharmacol*. 2017; (195): 275-282.
104. Takawale R.V., Mali V.R., Kapase C.U., Bodhankar S.L. Effect of *Lagenaria siceraria* fruit powder on sodium oxalate induced urolithiasis in Wistar rats. *J Ayurveda Integr Med*. 2012; 3 (2): 75-79.
105. Tayefi-Nasrabadi H., Sadigh-Eteghad S., Aghdam Z. The effects of the hydroalcohol extract of *Rosa canina* L. fruit on experimentally nephrolithiasic Wistar rats. *Phytother Res*. 2012; 26 (1): 78-85.
106. Xiang M., Zhang S., Lu J. et al. Antilithic effects of extracts from *Urtica dentata* hand on calcium oxalate urinary stones in rats. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2011; 31 (5): 673- 677.
107. Zhou J., Jin J., Li X. et al. Total flavonoids of *Desmodium styracifolium* attenuates the formation of hydroxy-L-proline-induced calcium oxalate urolithiasis in rats. *Urolithiasis*. 2017: doi: 10.1007/s00240-017- 0985-y
108. Минушкин О.Н., Сергеев А.В. Применение препарата пролит у больных желчнокаменной болезнью в сочетании с мочекаменной болезнью. *Эффективная фармакотерапия*. 2008; (10): 14-17.
109. Crescenti A., Puiggròs F., Colomé A. et al. Antiuro lithiasic effect of a plant mixture of *Herniaria glabra*, *Agropyron repens*, *Equisetum arvense* and *Sambucus nigra* (*Herbensurina*®) in the prevention of experimentally induced nephrolithiasis in rats. *Arch Esp Urol*. 2015; 68 (10): 739-749.
110. Frackowiak A., Skibiński P., Gawel W. et al. Synthesis of glycoside derivatives of hydroxy-anthraquinone with ability to dissolve and inhibit formation of crystals of calcium oxalate. Potential compounds in kidney stone therapy. *Eur J Med Chem*. 2010; 45 (3): 1001-1007.
111. Ghaeni F.A., Amin B., Hariri A.T. et al. Antilithiasic effects of crocin on ethylene glycol-induced lithiasis in rats. *Urolithiasis*. 2014; 42 (6): 549-558.
112. Patel P., Patel M., Saralai M., Gandhi T. Antiuro lithiatic Effects of *Solanum xanthocarpum* Fruit Extract on Ethylene-Glycol-Induced Nephrolithiasis in Rats. *J Young Pharm*. 2012; 4 (3): 164- 170.
113. Patel P.K., Patel M.A., Vyas B.A. et al. Antiuro lithiatic activity of saponin rich fraction from the fruits of *Solanum xanthocarpum* Schrad. & Wendl. (Solanaceae) against ethylene glycol induced urolithiasis in rats. *J Ethnopharmacol*. 2012; 144 (1): 160-170.
114. Bashir S., Gilani A.H. Antiuro lithic effect of berberine is mediated through multiple pathways. *Eur J Pharmacol*. 2011; 651 (1): 168-175.
115. Ilbey Y.O., Ozbek E., Simsek A. et al. Effects of pomegranate juice on hyperoxaluria-induced oxidative stress in the rat kidneys. *Ren Fail*. 2009; 31 (6): 522-531.
116. Melo K.R., Camara R.B., Queiroz M.F. et al. Evaluation of sulfated polysaccharides from the brown seaweed *Dictyopteris justii* as antioxidant agents and as inhibitors of the formation of calcium oxalate crystals. *Molecules*. 2013; 18 (12): 14543-14563.
117. Vanachayangkul P., Chow N., Khan S.R., Butterweck V. Prevention of renal crystal deposition by an extract of *Ammi visnaga* L. and its constituents khellin and visnagin in hyperoxaluric rats. *Urological Research*. 2011; 39 (3): 189-195.
118. Xiang S., Zhou J., Li J. et al. Antilithic effects of extracts from different polarity fractions of *Desmodium styracifolium* on experimentally induced urolithiasis in rats. *Urolithiasis*. 2015; 43 (5): 433- 439.
119. Mittal A., Tandon S., Singla S.K., Tandon C. Mechanistic Insights into the Antilithiatic Proteins from *Terminalia arjuna*: A Proteomic Approach in Urolithiasis. *PLoS One*. 2016; 11 (9): 1-33.

120. Неймарк А.И., Вольф В.А., Сибуль И.Э. и др. Использование минеральной воды «Серебряный ключ» в комплексном лечении больных с уролитиазом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2002; (1): 47-48.

121. Неймарк А.И., Давыдов А.В. Адресная реабилитация больных нефролитиазом на курортах Алтайского края. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011; 7 (2): 57-61.

122. Неймарк А.И., Давыдов А.В., Бунков В.В. и др. Применение питьевой минеральной воды в комплексном лечении больных нефролитиазом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2005; (3): 32.

123. Неймарк А.И., Давыдов А.В. Использование минеральной воды «Серебряный ключ» в послеоперационном лечении больных нефролитиазом, перенесших дистанционную ударно-волновую литотрипсию. *Урология*. 2003; (4): 47-46.

124. Неймарк А.И., Давыдов А.В., Каблова И.В. и др. Клинико-экспериментальные возможности минеральной воды «Серебряный ключ» в лечении мочекаменной болезни. *Вестник алтайской науки*. 2013; (2): 152-156.

125. Неймарк А.И., Давыдов А.В., Каблова И.В., Сибуль И.Э. Использование минеральной воды у больных нефролитиазом, перенесших дистанционную ударно-волновую литотрипсию. *Казанский медицинский журнал*. 2008; 89 (3): 261-264.

126. Неймарк А.И., Давыдов А.В., Каблова И.В. Лечебно-профилактическая и реабилитационная терапия больных нефролитиазом с использованием минеральной воды «Белокурихинская восточная 2» на стационарном и санаторно-курортном этапах лечения. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2007 (4): 12-15.

127. Sujatha D., Singh K., Vohra M. et al. Antilithiatic Activity of phlorotannin rich extract of *Sarghassum Wightii* on Calcium Oxalate Urolithiasis - InVitro and In Vivo Evaluation. *Int Braz J Urol*. 2015; 41 (3): 511-520.

128. Schulman A., Chaimowitz M., Choudhury M. et al. Antioxidant and Renoprotective Effects of Mushroom Extract: Implication in Prevention of Nephrolithiasis. *J Clin Med Res*. 2016; 8 (12): 908-915.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Жарикова Ганна Викторовна, преподаватель кафедры общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 566938.

E-mail: ganna1704@mail.ru

Информация об авторах

Брюханова Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, профессор кафедры фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 566812.

E-mail: bvm@agmu.ru

Жарикова Ганна Викторовна, преподаватель кафедры общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 566938.

E-mail: ganna1704@mail.ru