

А.А. Спасов, И.Н. Иежица, М.В. Харитоновна, М.С. Кравченко, Г.Л. Снигур, **В.Б. Писарев**

Соли магния в коррекции кальций-оксалатного нефролитиаза, вызванного введением натрия оксалата и селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Изучено влияние солей магния и их комбинаций с витамином В₆ на формирование кальций-оксалатного нефролитиаза при введении натрия оксалата (3% от массы рациона) и целекоксиба (100 мг/кг массы тела). Через 14 сут. после начала эксперимента у животных достоверно увеличилась концентрация оксалатов в моче, появлялась выраженная кристаллурия, отмечалась тенденция к снижению клиренса креатинина. После этого животным перорально через зонд вводили препараты: магний L-аспарагинат, магний хлорид, их комбинация с витамином В₆ (в дозе 50 мг элементарного магния на кг массы тела) в течение последующих 14 сут. На 28 сут эксперимента у животных, получавших соли магния, отмечалось снижение интенсивности кристаллурии и оксалурии в среднем на 45%, на 19% возрастал клиренс креатинина, в 1,5–2 раза уменьшилось соотношение кальция/магний мочи по сравнению с животными, получавшими только натрия оксалат и целекоксиб. Морфологическое исследование выявило снижение объемной доли кальцификатов почечной ткани. Таким образом, соли магния препятствовали дальнейшему развитию нефролитиаза, при этом наиболее эффективными оказались магния L-аспарагинат и магне В₆.

Ключевые слова: нефролитиаз, магния L-аспарагинат, магния хлорид, пиридоксин, целекоксиб

А.А. Spasov, I.N. Iezhitsa, M.V. Kharitonova, M.S. Kravchenko, G.L. Snigur, **V.B. Pisarev**

Experimental evidence of magnesium salts for treatment of calcium oxalate nephrolithiasis in an animal model based on sodium oxalate and a cyclooxygenase 2 selective inhibitor

Volgograd State Medical University, Research Institute of Pharmacology, 1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russia

The purpose of present study was to investigate influence of magnesium (Mg) salts (Mg L-aspartate, Mg chloride) and their combinations with pyridoxine on development of calcium-oxalate nephrolithiasis induced by sodium oxalate (3% diet weight) and celecoxib (100 mg per kg of bodyweight) according to B.C. Jeong et al. (Urol. Res. 2005; 33(6): 453–459). On 14th day of diet urinary oxalate level and crystalluria were significantly increased, creatinine clearance tended to be lower as compared to control group. Mg L-aspartate, Mg chloride and their combinations with pyridoxine, MagneB₆ (Mg lactate in combination with pyridoxine) and Mg sulfate were given by intragastric intubation from 15th till 28th days of diet (50 mg Mg per kg body weight). On 28th day urinary oxalate level in rats treated with Mg salts was lower by in average 45%, creatinine clearance was increased by 19%, Ca/Mg ratio decreased by 1.5–2 times in comparison with animals fed with diet alone. Light microscopic examination of kidney sections have revealed decreased inclusion volume fraction of renal calcification in rats treated with Mg salts as to compare with untreated rats receiving sodium oxalate and celecoxib (0.3–1.0% vs. 4%). So, Mg salts prevented development of calcium-oxalate nephrolithiasis in hyperoxaluric rats. Morphological and laboratory tests showed Mg aspartate and magne В₆ were more effective Mg-containing substances in comparison with other studied salts.

Key words: nephrolithiasis, magnesium L-aspartate, magnesium chloride, pyridoxine hydrochloride, celecoxib

В последние годы среди урологических заболеваний отмечено преобладание мочекаменной болезни (МКБ), которую в настоящее время относят к наи-

более значимой в медико-демографическом отношении группе заболеваний [1]. У 70–80% больных мочекаменной болезнью в составе почечных конкрементов преобладает оксалат кальция. Причинами формирования данного вида почечных конкрементов может быть как избыточное поступление оксалата и его предшественников с пищей, так и врожденные на-

Для корреспонденции: Спасов Александр Алексеевич, член-корр. РАМН, засл. деят. науки РФ, д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии ГБОУ ВПО ВолГМУ Минздрава РФ. E-mail: farm@vpost.ru

рушения метаболизма оксалата. В то же время показано, что магний (Mg) способен играть роль ингибитора камнеобразования *in vitro* [12], хотя данные литературы, подтверждающие его эффективность *in vivo*, зачастую противоречивы. С одной стороны, Prien E.L. и Gershoff S.N. [11], Khan S.R. [13] показали, что магния оксид в комбинации с пиридоксином способствовали уменьшению размеров почечных конкрементов, с другой стороны, эти изменения не всегда были статистически значимы.

Цель исследования — оценка влияния магния хлорида, магния L-аспарагината и их комбинаций с пиридоксином на течение кальций-оксалатного нефролитиаза.

Методика

Оценка влияния солей магния на течение нефролитиаза, вызванного введением оксалата натрия и целекоксиба, проводилась согласно методике, описанной В.С. Jeong с соавторами (2005) [10]. Эксперименты выполнялись на 98 белых беспородных крысах-самцах, исходной массой 180—254 г. Первая «интактная» группа животных составляла контроль. У остальных крыс моделировали нефролитиаз путем добавления в пищевой рацион натрия оксалат (3% от массы рациона) и целекоксиб (целебрекс®, Pfizer,

США) в дозе 100 мг/кг массы тела. План исследования представлен на рисунке.

Моча крыс в течение суток собиралась в метаболических камерах после пероральной водной нагрузки из расчета 4 мл дистиллированной воды на 200 г массы тела животного и хранилась при 4°C. Для изучения мочевого осадка отбирали 1 мл из первой трехчасовой порции мочи и микроскопировали, измеряли рН.

В моче определяли уровень оксалатов [4]. Содержание магния в плазме, эритроцитах и моче — цветной реакцией с титановым желтым [2]. Концентрацию фосфатов, кальция, креатинина в плазме и моче определяли с помощью стандартных наборов фирмы «Лахема» (Чехия).

Для оценки функции почечных канальцев рассчитывались следующие относительные показатели:

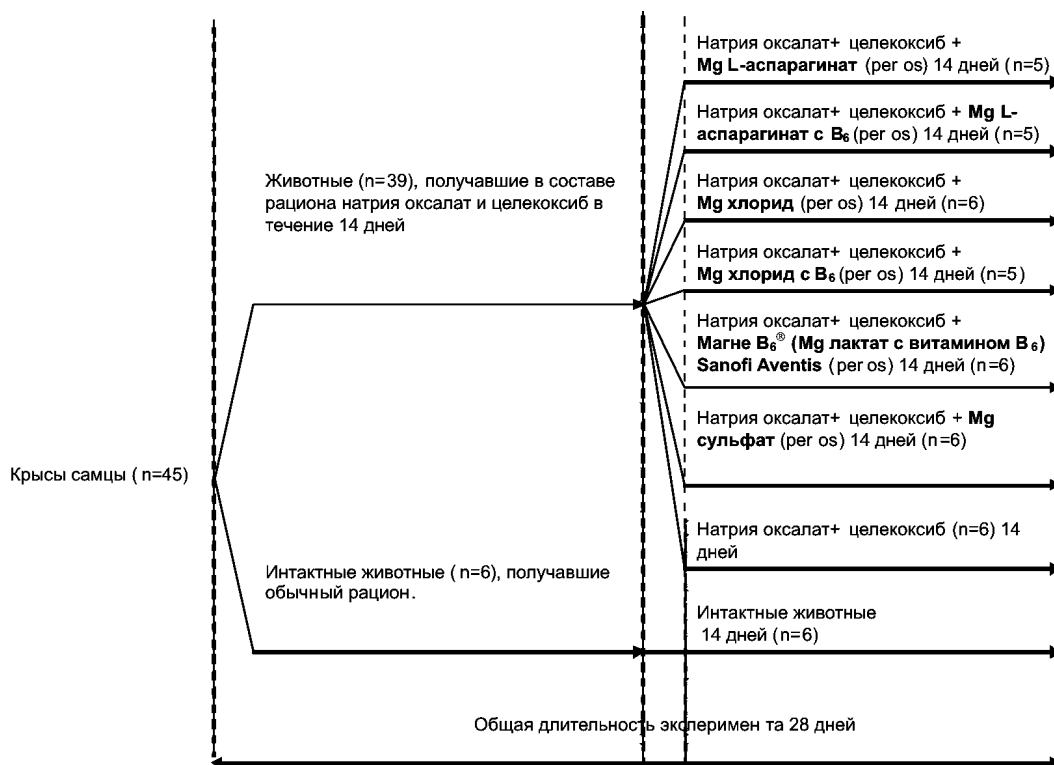
Фракционная экскреция магния (ФЭМg) [5]:

$$\text{ФЭМg} = \frac{U(\text{Mg}) \times P(\text{Cr})}{0,7 \times P(\text{Mg}) \times U(\text{Cr})} \times 100\%,$$

где:

U(Mg) и U(Cr) — концентрация соответственно магния и креатинина в моче, мМ/л;

P(Mg) и P(Cr) — концентрация соответственно магния и креатинина в плазме крови, мМ/л.



План исследования влияния солей магния на кальций-оксалатный нефролитиаз

Фракционная экскреция кальция/фосфатов (ФЭ-Са/Р) [8]:

$$\text{ФЭСа /Р} = \frac{U(\text{Ca /P}) \times P(\text{Cr})}{P(\text{Ca /P}) \times U(\text{Cr})} \times 100\%,$$

где:

U — концентрация кальция/фосфора/креатинина в моче, мМ/л;

P — концентрация кальция/фосфатов/креатинина в плазме крови, мМ/л.

Для оценки функциональной активности клубочков рассчитывался клиренс креатинина Cl(Cr):

$$\text{Cr(Cr)} = \frac{U(\text{Cr}) \times V}{P(\text{Cr}) \times 24 \times 60},$$

где:

U(Cr) — концентрация креатинина в суточной моче, мМ/л;

P(Cr) — концентрация креатинина в плазме крови, мМ/л;

V — суточный диурез, мл.

Также оценивались отношение концентрации кальция к концентрации магния и концентрации креатинина к концентрации оксалата в суточной моче [3]. Последний показатель косвенно характеризует зависимость функциональной активности клубочков от уровня оксалатов в моче.

После того, как у животных с моделируемой патологией уровень кристаллурии, оксалатурии, кальциурии и рН мочи стали статистически значимо отличаться от контроля, им через зонд вводили соли магния: Mg L-аспарагинат, Mg хлорид и их комбинации с витамином B₆, а также препараты сравнения Mg сульфат и Магне B₆ (Mg лактат с витамином B₆) фирмы Sanofi Aventis (Франция) в дозе 50 мг элементарного магния на кг массы тела. Соотношение магний/пиридоксин составляло 10:1. Через 14 сут. введения солей забой животных проводили методом декапитации под эфирным наркозом с соблюдением всех норм GLP.

Для морфологических исследований почки фиксировали в течение 24 ч в нейтральном забуференном 4%-ном растворе формалина (рН 7,4). Заливали в парафиновые блоки по общепринятым морфологическим методикам. Парафиновые поперечные срезы почек толщиной 3—5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. С помощью программы «ВидеоТестМорфо-4» (Россия, СПб., 2004) определяли объемную долю (ОД) кальцификатов в процентах и их размеры в мкм².

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistika 6.0 с использованием однофакторного дисперсного анализа и критерия Дункана.

Результаты и обсуждение

Через 14 сут. после начала эксперимента масса тела животных и диурез достоверно не изменились. У всех крыс отмечалось статистически значимое повышение уровня оксалатов в моче (с 59,22±2,23 до 85,91±8,75 мкМ/л; ρ=0,014), кристаллов оксалата кальция (с 1±1 до 5±1; ρ=0,003), снижение рН мочи (с 6,42±0,10 до 6,14±0,11; ρ=0,061). Снижение клиренса креатинина (с 1,01±0,13 до 0,89±0,12 мл/мин) не было существенно. Уровень магния в плазме крови, эритроцитах и моче оставался в пределах физиологической нормы. Фракционная экскреция магния у опытных животных возросла на 20%. Уровень фосфора в плазме крови, моче и его фракционная экскреция, а также концентрации кальция в плазме крови и моче статистически значимо не изменились. Фракционная экскреция кальция повысилась на 22%. Соотношение Са/Мg мочи статистически значимо не изменилось, а соотношение оксалат/креатинин в группе, получавшей натрия оксалат и целекоксиб, выросло на 11%. Таким образом, перечисленные выше изменения лабораторных показателей указывали на развитие у животных экспериментального уролитиаза.

При микроскопическом исследовании почек интактных крыс ни в одном из отделов почечной паренхимы патологическое отложение солей кальция не отмечалось. У крыс, получавших диету, были выявлены кальцификаты (61,3 мкм²) в мозговом (наружной и внутренней зонах), корковом веществе и собирательных трубках, объемная доля составила 4%.

С 15-х суток эксперимента части животных вводили соли магния через зонд.

Через 28 сут. после начала эксперимента в группе, получавшей только обогащенную оксалатами и целекоксибом диету, патология прогрессировала: так уровень оксалатов в моче вырос на 171% (ρ<0,0001), усилилась кристаллурия (до 105 кристаллов в 10 мкл мочевого осадка, ρ<0,0001), клиренс креатинина снизился на 29% по сравнению с контролем (ρ<0,1). Возрастала фракционная экскреция магния на 10%, фосфора — на 23, кальция — на 35% (ρ<0,05). Уровень магния в плазме крови и эритроцитах не изменялся. Отмечено увеличение соотношения Са/Мg и оксалат/креатинин в моче на 16 и 189% соответственно. Масса животных и диурез статистически значимо не различались (табл. 1).

У животных, которым вводили соли магния, уролитиаз по совокупности лабораторных показателей протекал в более легкой форме, нежели в группе с экспериментальной патологией. На 14-е сут. у животных, леченных солями магния, отмечался статистически значимо более низкий уровень оксалатов и кристаллов в моче, более высокое значение рН. Уровень магния в эритроцитах был статистически

значимо выше, чем в норме (табл. 2). По уровню магния в эритроцитах группы, получавшие соли магния, расположились в следующем порядке: Mg L-аспарагинат в комбинации с витамином B₆ > Mg хлорид в комбинации с витамином B₆ > Mg L-аспарагинат > Магне B₆ > Mg хлорид > Mg сульфат. При этом были обнаружены следующие статистически значимые различия: показатели

групп, получавших Mg L-аспарагинат и Mg хлорид в комбинациях с витамином B₆, отличались от таких в группах с Mg хлоридом, Mg L-аспарагинатом, препаратом сравнения Mg сульфатом. Влияние Mg L-аспарагината в комбинации с витамином B₆ отличалось от действия Магне B₆, Mg хлорида и Mg L-аспарагината. Отличия от Mg сульфата были статистически значимы. Необходимо отметить, что,

Таблица 1

Влияние солей магния (при пероральном введении) в дозе 50 мг элементарного магния/кг массы тела животного на некоторые показатели мочи в условиях диеты, содержащей оксалат натрия и цецекоксіб, 28 день диеты, M±m

Показатель	F-статистика	Интактный контроль	NaOx + цецекоксіб	Mg аспарагинат B ₆ + NaOx + цецекоксіб	Mg аспарагинат + NaOx + цецекоксіб	Mg хлорид B ₆ + NaOx + цецекоксіб	Mg хлорид + NaOx + цецекоксіб	МагнеB ₆ + NaOx + цецекоксіб	Mg сульфат + NaOx + цецекоксіб
Диурез, мл	F(7,37)=0,43; p=0,88	6,82±0,49 (n=6)	5,55±0,87 (n=6)	6,02±1,24 (n=5)	6,40±0,67 (n=5)	6,72±0,59 (n=5)	6,37±0,58 (n=6)	6,57±0,53 (n=6)	6,63±0,48 (n=6)
Масса тела, г	F(7,37)=0,45; p=0,86	215,5±5,4 (n=6)	201,7±8,3 (n=6)	216,4±9,8 (n=5)	212,0±11,1 (n=5)	210,4±7,2 (n=5)	217,7±12,3 (n=6)	208,7±9,3 (n=6)	212,0±4,3 (n=6)
Концентрация магния в моче, мМ/л	F(7,37)=37,58 p<0,0001	8,89±0,46 (n=6)	8,02±0,36* (n=6)	15,49±0,56 ^{*,**,\$,†} (n=5)	11,79±0,61 ^{*,**,\$} (n=5)	12,98±0,51 ^{*,**,\$,†} (n=5)	11,42±0,39 ^{*,**,\$,†} (n=6)	12,77±0,22 ^{*,**,\$} (n=6)	10,26±0,31 ^{*,**} (n=6)
Суточная экскреция магния, мкг на 100 г массы тела животного	F(7,37)=2,88; p=0,02	668,75±40,2 (n=6)	539,43±95,1 (n=6)	1027,3±216,77 ^{**} (n=5)	866,9±118,3 ^{**} (n=5)	1002,4±112,9 [*] (n=5)	821,9±107,4 ^{*,**} (n=6)	982,9±112,5 ^{**} (n=6)	771,4±64,1 (n=6)
Фракционная экскреция магния	F(7,37)=0,57; p=0,78	5,15±0,36 (n=6)	5,66±0,20 (n=6)	6,43±1,27 (n=5)	5,60±0,74 (n=5)	5,53±0,47 (n=5)	5,12±0,40 (n=6)	5,86±0,47 (n=6)	5,30±0,51 (n=6)
Концентрация фосфатов в моче, мМ/л	F(7,37)=3,68; p<0,0041	17,13±0,34 (n=6)	17,18±0,40 (n=6)	15,83±0,70 (n=5)	14,85±1,08 ^{*,**} (n=5)	14,58±0,77 ^{*,**} (n=5)	14,60±0,58 ^{*,**} (n=6)	14,92±0,58 ^{*,**} (n=6)	15,41±0,47 ^{**} (n=6)
Суточная экскреция фосфатов мочи, мкг на 100 г массы	F(7,37)=0,24; p=0,97	1,67±0,09 (n=6)	1,46±0,22 (n=6)	1,36±0,29 (n=5)	1,39±0,17 (n=5)	1,48±0,24 (n=5)	1,36±0,18 (n=6)	1,47±0,16 (n=6)	1,49±0,09 (n=6)
Фракционная экскреция фосфора,%	F(7,37)=1,08; p=0,4	7,63±0,65 (n=6)	9,35±0,77 (n=6)	7,21±1,30 (n=5)	7,36±0,73 (n=5)	6,94±0,74 (n=5)	6,77±0,76 (n=6)	7,76±0,97 (n=6)	7,67±0,89 (n=6)
Концентрация кальция в моче, мМ/л	F(7,37)=1,23; p=0,31	4,47±0,179 (n=6)	4,73±0,23 (n=6)	4,18±0,37 (n=5)	4,69±0,26 (n=5)	4,64±0,162 (n=5)	4,48±0,19 (n=6)	4,24±0,21 (n=6)	4,16±0,21 (n=6)
Суточная экскреция кальция мочи, мкг на 100 г	F(7,37)=1,09; p=0,3865	0,101±0,006 (n=6)	0,095±0,016 (n=6)	0,081±0,015 (n=5)	0,102±0,01 (n=5)	0,109±0,014 (n=5)	0,099±0,016 (n=6)	0,100±0,015 (n=6)	0,094±0,008 (n=6)
Фракционная экскреция кальция	F(7,37)=1,11; p=0,38	0,786±0,085 (n=6)	1,06±0,094 (n=6)	0,808±0,149 (n=5)	0,933±0,044 (n=5)	0,869±0,092 (n=5)	0,892±0,101 (n=6)	0,930±0,049 (n=6)	0,875±0,088 (n=6)
Ca/Mg мочи	F(7,37)=9,93; p<0,0001	0,508±0,032 (n=6)	0,593±0,034* (n=6)	0,272±0,029 ^{*,**,\$,†} (n=5)	0,404±0,038 ^{*,**} (n=5)	0,359±0,016 ^{*,**,\$} (n=5)	0,394±0,021 ^{*,**} (n=6)	0,333±0,017 ^{*,**} (n=6)	0,407±0,024 ^{*,**} (n=6)
Суточная экскреция оксалатов, мкг на 100 г массы тела животного.	F(7,37)=4,92; p=0,0005	16,31±2,16 (n=6)	37,49±4,61* (n=6)	20,69±2,20 ^{**} (n=5)	23,79±3,63 ^{**} (n=5)	23,12±1,85 ^{**} (n=5)	21,97±2,09 ^{**} (n=6)	24,57±3,67 ^{**} (n=6)	26,31±3,07 ^{*,**} (n=6)
Концентрация оксалатов в моче, мМ/л	F(7,37)=5,93; p<0,0001	56,94±4,95 (n=6)	154,36±8,37* (n=6)	84,94±11,54 ^{**} (n=5)	89,42±13,77 ^{**} (n=5)	83,96±12,81 ^{**} (n=5)	87,86±13,73 ^{**} (n=6)	84,47±13,20 ^{**} (n=6)	95,91±13,50 ^{*,**} (n=6)
pH мочи	F(7,37)=31,99 p<0,0001	6,33±1,22 (n=6)	6,14±0,11* (n=6)	7,82±0,07 ^{**} (n=5)	7,76±0,10 ^{**} (n=5)	7,72±0,11 ^{**} (n=5)	7,80±0,09 ^{**} (n=6)	7,80±0,15 ^{**} (n=6)	7,65±0,13 ^{**} (n=6)
Клиренс креатинина, мл в минуту	F(7,37)=1,23; p=0,3136	1,09±0,11 (n=6)	0,77±0,15 (n=6)	0,91±0,061 (n=5)	0,91±0,03 (n=5)	1,06±0,06 (n=5)	1,01±0,09 (n=6)	1,04±0,15 (n=6)	1,04±0,10 (n=6)
Соотношение оксалат/креатинин в моче × 1000	F(7,37)=9,93; p<0,0001	3,69±0,24 (n=6)	10,69±0,66* (n=6)	5,09±0,4 ^{**} (n=5)	5,63±1,17 ^{**} (n=5)	4,81±0,68 ^{**} (n=5)	5,1±0,7 ^{**} (n=6)	5,74±0,99 ^{**} (n=6)	6,05±0,78 ^{*,**} (n=6)
Количество кристаллов оксалата в 10 мкл мочевого осадка	F(7,37)=18,38 p<0,0001	2±1 (n=6)	105±12* (n=6)	33±7 ^{*,**} (n=5)	44±5 ^{*,**} (n=5)	42±9 ^{*,**} (n=5)	46±8 ^{*,**} (n=6)	43±8 ^{*,**} (n=6)	54±7 ^{*,**} (n=6)

Примечание. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistika 6,0 с использованием однофакторного дисперсного анализа и критерия Дункана; * — отличия достоверны от контроля; ** — отличия достоверны от группы животных, получавших натрия оксалат и цецекоксіб; \$ — достоверно от группы животных, получавших Mg L-аспарагинат + B₆; † — достоверно от группы животных, получавших Mg L-аспарагинат; # — достоверно от группы животных, получавших Mg хлорид; ‡ — достоверно от группы животных, получавших магне B₆ (Mg лактат с витамином B₆), † — отличия достоверны от группы животных, получавших Mg сульфат; n — количество животных в группе на момент измерения

несмотря на статистически значимые межгрупповые различия, в группах животных, получавших препараты магния, все изменения были в пределах верхних границ физиологической нормы.

Изменения состава мочи представлены в табл. 1. Концентрация магния в моче после введения солей. Результат ранжирования групп по показателю концентрации магния в моче выглядит следующим образом (табл. 1): Mg L-аспарагинат в комбинации с витамином B₆ > Mg хлорид в комбинации с витамином B₆ > Магне B₆ > Mg L-аспарагинат > Mg хлорид > Mg сульфат. Показатели групп животных, получавших Mg L-аспарагинат и Mg хлорид в комбинациях с витамином B₆, между собой статистически значимо не различались, группа Mg L-аспарагината в комбинации с витамином B₆ достоверно отличалась от всех других групп, а Mg хлорида в комбинации с витамином B₆ — от группы Mg хлорида. Все показатели статистически значимо отличались от соответствующих показателей при использовании препарата сравнения Mg сульфата. Концентрация кальция в моче снизилась, что наряду с повышением уровня магния в моче приводило к существенному снижению соотношения кальций/магний мочи. В результате введения солей магния имело место снижение фракционной экскреции фосфора и кальция. Клиренс креатинина и фракционная экскреция магния в группах, получавших соли, возрастали по сравнению с группами контроля и опыта (табл. 1).

По степени коррекции гипероксалурии, выделения кристаллов оксалата кальция, повышению рН исследуемые соли проявили сходную эффективность, за исключением Mg сульфата, меньше всех способство-

вавшего компенсации патологических изменений, и по ряду показателей (концентрация оксалатов в моче и суточная экскреция оксалатов с мочой, клиренс креатинина) отличавшегося не только от группы патологии, но и контроля. При этом статистически значимые различия были выявлены только по степени коррекции выделения кристаллов с мочой между группами с Mg L-аспарагинатом в комбинации с витамином B₆ и Mg сульфатом.

Данные проведенного морфологического исследования свидетельствуют об уменьшении объемной доли кальцификатов в почках у животных, получавших соли магния, по сравнению с группой животных, получавших только натрия оксалат и целекоксид. Последний как известно усиливает цитотоксический эффект оксалата [10, 14]. При этом наиболее эффективными оказались магне B₆ и магния L-аспарагинат.

По литературным данным, магний способен оказывать тормозящее влияние на образование кристаллов кальция оксалата [13]. Однако данные, полученные ранее [11], не выявили достоверных различий. Возможно, это связано с тем, что в данном исследовании изучалось влияние на формирование кальций-оксалатного нефролитиаза магния оксида, который обладает низкой биодоступностью [7]. Ранее нами [9] было проведено исследование скорости компенсации дефицита магния различными органическими и неорганическими солями. Было показано, что магния хлорид и магния- L-аспарагинат наиболее эффективно компенсируют алиментарный дефицит и достоверно превосходят магния оксид по данному показателю. Магний конкурирует с оксалатами на этапе

Таблица 2

Влияние солей магния (при пероральном введении) в дозе 50 мг элементарного магния /кг массы тела животного на некоторые показатели крови в условиях диеты, содержащей оксалат натрия и целекоксид, 28 день диеты, М±m

Показатель	F-статистика	Интактный контроль	NaOx + целекоксид	Mg аспарагинат B ₆ + NaOx + целекоксид	Mg аспарагинат + NaOx + целекоксид	Mg хлорид B ₆ + NaOx + целекоксид	Mg хлорид + NaOx + целекоксид	МагнеB ₆ + NaOx + целекоксид	Mg сульфат + NaOx + целекоксид
Магний эритроцитов, мМ/л	F(7,37)=22,72; p<0,0001	1,81±0,03 (n=6)	1,74±0,05 (n=6)	2,40±0,07 ^{*,**} , ^{†,‡,§} (n=5)	2,23±0,08 (n=5)	2,30±0,07 ^{*,**} , [‡] (n=5)	2,10±0,041 ^{*,**} (n=6)	2,17±0,05 ^{*,**} (n=6)	2,11±0,05 ^{*,**} (n=6)
Концентрация креатинина в плазме крови, мМ/л	F(7,37)=1,09; p=0,39	67,51±1,05 (n=6)	73,94±4,09 (n=6)	74,89±3,26 (n=5)	78,97±4,74 (n=5)	76,02±4,03 (n=5)	74,13±2,95 (n=6)	72,24±4,41 (n=6)	71,29±3,00 (n=6)
Концентрация фосфатов в плазме крови, мМ/л	F(7,37)=,56; p=0,78	1,00±0,033 (n=6)	0,95±0,05 (n=6)	1,00±0,07 (n=5)	0,98±0,05 (n=5)	0,94±0,06 (n=5)	0,96±0,05 (n=6)	0,91±0,04 (n=6)	0,93±0,06 (n=6)
Концентрация кальция в плазме крови, мМ/л	F(7,37)=1,29; p=0,2815	2,59±0,20 (n=6)	2,29±0,09 (n=6)	2,36±0,16 (n=5)	2,43±0,17 (n=5)	2,39±0,14 (n=5)	2,26±0,14 (n=6)	2,10±0,13 (n=6)	2,19±0,14 (n=6)

Примечание. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistika 6,0 с использованием однофакторного дисперсного анализа и критерия Дункана: * — отличия достоверны от контроля; ** — отличия достоверны от группы животных, получавших натрия оксалат и целекоксид; § — достоверно от группы животных, получавших Mg L-аспарагинат + B₆; † — достоверно от группы животных, получавших Mg L-аспарагинат; ‡ — достоверно от группы животных, получавших Mg хлорид; † — достоверно от группы животных, получавших Магне B₆ (Mg лактат с витамином B₆), ‡ — отличия достоверны от группы животных, получавших Mg сульфат; n — количество животных в группе на момент измерения.

всасывания в кишечнике [6]. Кроме того, хотя достоверных изменений клиренса креатина отмечено не было, проявлялась тенденция к его снижению у крыс, получавших натрия оксалат и целекоксиб, что, возможно, связано с токсическими эффектами целекоксиба и цитотоксическим эффектом оксалата [14]. После введения солей магния происходило частичное возвращение клиренса креатинина к нормальным показателям. Антилитогенное действие магния связано с его способностью повышать рН мочи и увеличивать экскрецию цитрата, а также образовывать магния оксалат, обладающий большей растворимостью, чем кальция оксалат [11].

Таким образом, у животных, получавших на протяжении 28 сут. натрия оксалат и целекоксиб, сформировался нефролитиаз. В группах животных, которым вводили соли магния и их комбинации с витамином В₆ уро- и нефролитиаз был менее выраженным, при этом наиболее эффективными были препараты магне В₆ и магния L-аспарагинат.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, региональный грант РФФИ «Поволжье» №07-04-96606 «Нарушения гомеостаза магния и его коррекция в патогенезе формирования уrolитиаза»

Список литературы

1. *Лопаткин Н.А., Мартов А.Г.* Состояние и перспективы развития урологической помощи в Российской Федерации // Матер. X Российского съезда урологов. — Москва, 2002. Официальный сайт Российского общества урологов. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.uroline.ru/society/plenum/sjesd1.php3>
2. *Меньшиков В.В.* Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.М. Золотнинская. — М.: Медицина, 1987. — С. 266—267.
3. *Рыбина И.Л., Вошула В.И.* // БМЖ. — 2006. — №1. — С. 15.
4. *Сивориновский Г.А.* // Лабораторное дело. — 1969. — №7. — С. 401—404.
5. *Allegra A., Corica F., Ientile R.* et al. // Magnes. Res. — 1998. — Vol. 11, №1. — P. 11—18.
6. *Dobson D.M., Finalayson B.* // Surg. Forum. — 1973. — Vol. 24. — P. 540.
7. *Durlach J., Guiet-Bara A., Pages N.* et al. // Magnes. Res. — 2005. — Vol. 18, №3. — P. 187—192.
8. *Garsia-Rodriguez M.B., Peres-Garsia C.C., Rios-Granja M.A.* et al. // Vet. Res. — 2003. — Vol. 34. — P. 379—387.
9. *Iezhitsa I.N., Spasov A.A., Kravchenko M.S.* et al. // J Japan Soc Magnes Res. — 2006. — Vol. 25, №2. — P. 99.
10. *Jeong B.C., Park M.Y., Kwak C.* et al. // Urol Res. — 2005. — Vol. 33, №6. — P. 453—459.
11. *Khan S.R., Shevock P.N., Hackett R.L.* // J. Urol. — 1993. — Vol. 149. — P. 412—416.
12. *Kohri K., Garside J., Blacklock N.J.* // Br. J. Urol. — 1988. — Vol. 133. — P. 123—125.
13. *Prien E.L., Gershoff S.N.* // J. Urol. — 1974. — Vol. 112. — P. 509.
14. *Sarica K., Erbagci A., Yagci F.* et al. // Urol. Res. — 2004. — Vol. 32, №4. — P. 271—277.

Поступила 07.07.10

Сведения об авторах:

Иежица Игорь Николаевич, канд. биол. наук, доцент, ст. науч. сотр., лаб. лекарственной безопасности НИИ фармакологии ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава РФ

Снигур Григорий Леонидович, канд. мед. наук, ассистент каф. патологической анатомии ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава РФ

Харитоновна Мария Валериевна, канд. мед. наук, ассистент каф. фармакологии ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава РФ

Кравченко Мария Сергеевна, канд. фарм. наук, мл. науч. сотр. лаб. лекарственной безопасности НИИ фармакологии ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава РФ