

Влияние минеральной воды на течение экспериментального оксалатного нефролитиаза

Ю.Ф. Лобанов, А.Ю. Жариков, Я.Ф. Зверев, Л.А. Строзенко, А.С. Кальницкий, Н.М. Михеева✉, micheeva.1974@mail.ru

Алтайский государственный медицинский университет, 656038, Россия, Барнаул, пр. Ленина, д. 40

Резюме

Введение. Число пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) ежегодно увеличивается среди как взрослого населения, так и детей, в связи с чем необходима разработка комплексного подхода к профилактике и лечению данной патологии. Чаще всего при МКБ определяется оксалатно-кальцевая кристаллурия, для снижения уровня которой рекомендованы низкоминерализованные минеральные воды с минимальным содержанием натрия.

Цель. Изучить влияние минеральной воды «Серебряный ключ» на течение экспериментального кальций-оксалатного нефролитиаза.

Материалы и методы. В процессе исследования на лабораторных крысах в течение 3 нед. осуществлялось моделирование оксалатного нефролитиаза путем предоставления в качестве питья 1%-го раствора этиленгликоля, при этом у крыс подопытной группы в качестве растворителя использовалась минеральная вода «Серебряный ключ». Оценивались результаты биохимии мочи (кальций, креатинин, активность лактатдегидрогеназы и γ -глутамилтрансферазы) и морфологического исследования (определение количества и размера кальциевых депозитов в почках, оценка структурного и функционального состояния нефротелия).

Результаты. Кальций-оксалатные депозиты в контрольной группе крыс были выявлены в 25% случаев, при этом в канальцах почки отмечались сформированные камни крупного размера. В подопытной группе наличие депозитов камней выявили в 1 (11,1%) случае, при этом наблюдался явный сдвиг в сторону более мелких депозитов. Морфологические признаки, указывающие на развитие дистрофических изменений с явлениями нефросклероза, были значительно менее выражены в условиях потребления минеральной воды «Серебряный ключ».

Заключение. Таким образом, применение минеральной воды «Серебряный ключ» в условиях трехнедельного экспериментального оксалатного нефролитиаза сопровождалось характерными признаками облегчения протекания патологии и способствовало уменьшению доли крупных конкрементов в почках.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, оксалатно-кальцевый нефролитиаз, кальций-оксалатные депозиты, низкоминерализованные минеральные воды, минеральная вода «Серебряный ключ»

Благодарности. Грант на проведение научного исследования по изучению природных лечебных ресурсов региона и разработке методик их применения и сохранения, выявление перспективных территорий для развития санаторно-курортной отрасли в Алтайском крае (договор от 09.08.2022 г. №9-2022). Регистрационный номер гранта в ЕГИСУ НИОКТР 123062600006-2.

Для цитирования: Лобанов Ю.Ф., Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф., Строзенко Л.А., Кальницкий А.С., Михеева Н.М. Влияние минеральной воды на течение экспериментального оксалатного нефролитиаза. *Медицинский совет.* 2023;17(13):238–244. <https://doi.org/10.21518/ms2023-236>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of mineral water on the course of experimental oxalate nephrolithiasis

Yuriy F. Lobanov, Alexander Yu. Zharikov, Yakov F. Zverev, Lyudmila A. Strozenko, Artem S. Kalnitsky,

Nataliya M. Micheeva✉, micheeva.1974@mail.ru

Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia

Abstract

Introduction. The number of patients with urolithiasis (UCD) is increasing annually both among the adult population and among children, and therefore it is necessary to develop an integrated approach to the prevention and treatment of this pathology. Most often, with urolithiasis, oxalate-calcium crystalluria is determined, to reduce the level of which, low-mineralized mineral waters with a minimum sodium content are recommended.

Aim. To study the effect of mineral water “Serebryanyy klyuch” on the course of experimental calcium oxalate nephrolithiasis.

Materials and methods. During the study on laboratory rats, oxalate nephrolithiasis was simulated for 3 weeks by providing a 1% solution of ethylene glycol as a drink, while the rats of the experimental group used mineral water “Serebryanyy klyuch” as a solvent. The results of urine biochemistry (calcium, creatinine, activity of lactate dehydrogenase and γ -glutamyl transferase) and morphological studies (determination of the amount and size of calcium deposits in the kidneys, assessment of the structural and functional state of the nephrothelium) were evaluated.

Results. Calcium-oxalate deposits in the control group of rats were detected in 25% of cases, while large-sized stones were observed in the kidney tubules. In the experimental group, the presence of stone deposits was detected in 1 (11.1%) case, with a clear shift towards smaller deposits. Morphological signs indicating the development of dystrophic changes with the phenomena of nephrosclerosis were much less pronounced in the conditions of consumption of mineral water "Serebryanyy klyuch".

Conclusion. Thus, the use of mineral water "Serebryanyy klyuch" in the conditions of a three-week experimental oxalate nephrolithiasis was accompanied by characteristic signs of facilitating the course of the pathology and contributed to a decrease in the proportion of large calculi in the kidneys.

Keywords: urolithiasis, calcium oxalate nephrolithiasis, calcium oxalate deposits, low-mineralized mineral waters, mineral water "Serebryanyy klyuch"

Acknowledgments. Grant for scientific research on the study of the natural healing resources of the region and the development of methods for their use and conservation, the identification of promising areas for the development of the sanatorium and resort industry in the Altai Territory (agreement dated August 09, 2022 No. 9-2022). Registration number of the grant in Unified State Information System for Accounting Research, Development and Technological Works for Civil Use (EGISU NIOKTR) 123062600006-2.

For citation: Lobanov Yu.F., Zharikov A.Yu., Zverev Ya.F., Strozenko L.A., Kalnitsky A.S., Mischeeva N.M. The effect of mineral water on the course of experimental oxalate nephrolithiasis. *Meditinskii Sovet.* 2023;17(13):238–244. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-236>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Одно из ведущих мест среди неинфекционных заболеваний занимают заболевания органов мочевой системы и прежде всего мочекаменная болезнь (МКБ). Число пациентов с МКБ ежегодно увеличивается. В 2005 г. в России было зарегистрировано 656 911 случаев МКБ, а в 2020 г. – 790 330 случаев данного заболевания среди взрослого населения, при этом Алтайский край стабильно остается лидером по распространенности МКБ на 100 тыс. населения с 2005 по 2020 г. [1]. В детской популяции также наблюдается рост числа пациентов с МКБ. Если в 2017 г. показатель заболеваемости МКБ на 100 тыс. детского населения Алтайского края в возрасте от 0 до 14 лет составлял 28,26, то в 2021 г. он составил 38,1, при этом данный показатель в России составляет 24,5 на 100 тыс. населения данной возрастной категории. Среди подростков 15–17 лет заболеваемость МКБ в нашем регионе составляет 164 на 100 тыс., что практически в 2 раза превышает показатель по России – 87 на 100 тыс. населения 15–17 лет.

Наиболее частым метаболическим нарушением, которое обнаруживается у детей с МКБ, является гиперкальциурия. Одним из эффективных способов снижения экскреции кальция с мочой является повышенное потребление жидкости, что предотвращает развитие нефролитиаза у взрослых пациентов с гиперкальциурией [2]. Это обусловлено уменьшением пересыщения мочи солями кальция, в результате чего ослабляется образование и агрегация кристаллов и уменьшается риск формирования конкрементов [3]. Проведенные ранее исследования показали, что наиболее эффективными для снижения уровня гиперкальциурии являются низкоминерализованные минеральные воды с минимальным содержанием натрия [4].

Минеральная вода «Серебряный ключ» относится к природным слабominерализованным слабощелочным гидрокарбонатным кальциево-магниевым водам с содержанием серебра и кремниевой кислоты. Проведенными исследованиями установлено, что прием минеральной

воды «Серебряный ключ» оказывает выраженное противовоспалительное, бактерицидное, диуретическое действие, способствует улучшению почечного метаболизма, нормализации электролитного баланса, снижению уровня энзимурии и улучшению функционального состояния почек у больных МКБ [5–7].

В связи с этим **цель** нашего исследования – изучить влияние минеральной воды «Серебряный ключ» на течение экспериментального кальций-оксалатного нефролитиаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 28 аутбредных крысах-самцах сток Вистар возрастом 2–3 мес. и массой от 220 до 280 г. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №9 от 30 сентября 2022 г.). Исследования на крысах проводили согласно Правилам надлежащей лабораторной практики (GLP), утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» и требованиям Федерального закона «О защите животных от жестокого обращения» от 01.09.1997 г. Животные были выращены в отделении генетики животных и человека Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск). Распределение по экспериментальным группам представлено в *табл. 1*.

В соответствии с дизайном эксперимента до начала моделирования нефролитиаза животные обеих групп помещались в индивидуальные клетки, приспособленные для сбора мочи, измерения исходного уровня биохимических маркеров нефролитиаза в моче. Затем согласно традиционной модели животным ежедневно на протяжении 3 нед. предоставлялся 1%-й раствор этиленгликоля в качестве питья в свободном доступе [8].

● **Таблица 1.** Распределение экспериментальных животных по группам

● **Table 1.** Distribution of experimental animals by groups

Группа животных	Режим моделирования оксалатного нефролитиаза и назначения объектов исследования	Количество животных
Группа интактных крыс	–	9
Контрольная	Ежедневное предоставление 1%-го раствора этиленгликоля в качестве питья в свободном доступе в течение 3 недель	9
Подопытная	Предоставление 1%-го раствора этиленгликоля в качестве питья в свободном доступе в течение 3 недель с использованием в качестве растворителя минеральной воды «Серебряный ключ»	11

В ходе эксперимента на 7, 12, 14, 19 и 21-й день производился сбор суточной мочи, в которой измеряли уровень экскреции кальция и креатинина, а также активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) – ферментов, которые рассматриваются в качестве биохимических маркеров повреждения уротелия. Определение производилось на лабораторном биохимическом анализаторе CS-T240 с использованием специализированных тест-систем.

На протяжении всего эксперимента для кормления крыс использовался стандартный лабораторный рацион. По истечении 3 нед. опыта крысы каждой группы подвергались эвтаназии под эфирным наркозом, после чего у них хирургическим путем извлекались обе почки для морфологического исследования структурного и функционального состояния почечной ткани, измерения количества и размеров оксалатных депозитов.

Результаты измерений подвергались статистической обработке. Проводилось внутригрупповое сравнение зависимых выборок, на основании которого делался вывод о наличии/отсутствии статистически значимых изменений изучаемого показателя относительно его исходного уровня. Также проводилось межгрупповое сравнение независимых выборок, на основе которого делался вывод о наличии/отсутствии статистически значимых изменений изучаемого показателя в сравнении с контрольной группой в каждой серии экспериментов. По совокупности статистических данных делалось заключение о наличии/отсутствии антилитогенного эффекта у изучаемого объекта исследования.

Объектом исследования явилась минеральная вода «Серебряный ключ» Бехтемирского месторождения (Алтайский край, Бийский район). Она относится к слабоминерализованным гидрокарбонатным магниево-кальциевым водам с природным содержанием серебра, минерализация 0,4–0,65 г/дм³, pH слабощелочная – 7,8–8,2. Объект исследований использовался в качестве растворителя для приготовления 1%-го раствора этиленгликоля в качестве питья в свободном доступе в течение 3 нед.

Для проведения морфологических исследований почки фиксировались в 10%-м растворе формалина, обрабатывались по стандартной методике, изготавливали-

ся поперечный срез толщиной 6 мкм через почечный сосочек. Полученные срезы окрашивались гематоксилином и эозином, метенамин-серебром с докраской сафранином. При помощи компьютерной программы на снимках подсчитывалось количество кальций-оксалатных депозитов в поле зрения и определялся их размер. Морфометрические исследования проводили с использованием программных пакетов ImageJ 1.43 и AxioVision 3.1.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica for Windows 12.0. Рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (25%; 75%) для биохимических показателей, среднее значение и ошибку среднего – для морфометрических показателей. Для выявления статистической значимости различий в связи с отсутствием нормальности распределения использовали непараметрические критерии, а именно: для зависимых показателей внутри групп использовали непараметрический критерий Уилкоксона, для оценки межгрупповых различий – непараметрический критерий Манна – Уитни [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные эксперименты показали, что уровень диуреза у крыс всех групп не имел статистически значимых внутри- и межгрупповых различий, однако на фоне применения воды «Серебряный ключ» наблюдалась явная тенденция к повышению данного показателя. При этом уровень почечной экскреции креатинина во всех группах оставался в целом стабильным, не претерпевая существенных изменений. Статистически значимых межгрупповых различий не наблюдалось (табл. 2).

На протяжении эксперимента были зафиксированы существенные колебания концентрации кальция в моче контрольных крыс по сравнению с интактными животными. В группе контрольных крыс начиная с 7-го дня наблюдения происходило значительное снижение концентрации кальция в моче (в 2,5–3 раза), что закономерно привело к существенному уменьшению выделения этого катиона с мочой, когда экскреция кальция к 21-му дню наблюдения уступала показателю интактных животных и в 3,5 раза была меньше такового у этих же крыс до начала моделирования заболевания. В группе крыс, потреблявших минеральную воду «Серебряный ключ», не было зарегистрировано столь значительных изменений экскреции кальция с мочой. Несмотря на то что концентрация кальция в моче этих крыс снижалась аналогично группе контрольных животных, явная тенденция к мочегонному действию у крыс, потреблявших минеральную воду, компенсировала эффект снижения суточной экскреции кальция, в результате чего его выделение с мочой хотя и несколько уступало уровню интактных, но превосходило показатель контрольных животных (табл. 3).

Параллельно было установлено, что активность ЛДГ, определяющейся в моче при цитолизе нефроцитов [10], в контрольной группе на 7-й день исследования была статистически выше, чем у здоровых животных, в 5 раз. На этом фоне аналогичное повышение активности данного фермента у крыс, получавших минеральную воду «Серебряный ключ», по сравнению с группой интактных крыс было

● **Таблица 2.** Влияние минеральной воды «Серебряный ключ» на уровень диуреза и экскреции креатинина у крыс при экспериментальном оксалатном нефролитиазе, Ме (25%; 75%)

● **Table 2.** The effect of mineral water "Serebryanyy klyuch" on the level of diuresis and creatinine excretion in rats with experimental oxalate nephrolithiasis, Me (25%; 75%)

Этап эксперимента	Диурез, мл/сут			Экскреция креатинина, ммоль/сут		
	Интактные	Контроль	Опыт	Интактные	Контроль	Опыт
Исходный уровень	5,3 (2,5; 8,8)	4,6 (3,7; 5,8)	5,0 (3,0; 9,5)	98,2 (76,7; 99,9)	83,6 (61,0; 86,0)	82,3 (79,6; 97,0)
7 дней	4,2 (1,3; 7,0)	6,0 (2,6; 10,4)	6,8 (2,8; 11,0)	95,6 (87,9; 116,0)	114,7 (50,8; 120,8)	113,6 (92,2; 126,1) $p_{н/у} = 0,005$
12 дней	3,3 (1,8; 5,0)	4,4 (1,2; 9,0)	6,9 (5,1; 15,5)	86,9 (75,5; 100,3)	87,5 (46,0; 92,7)	100,7 (92,2; 124,6)
14 дней	4,3 (2,2; 6,6)	5,9 (3,8; 10,7)	9,2 (5,7; 10,6)	95,3 (86,0; 124,0)	95,7 (56,6; 121,1)	107,0 (91,5; 128,6)
19 дней	3,4 (2,2; 8,2)	6,3 (2,9; 9,9)	12,3 (3,1; 19,0)	86,4 (69,5; 93,2)	91,1 (57,1; 104,9)	86,3 (72,5; 99,2)
21 день	4,4 (3,2; 10,4)	4,8 (2,6; 9,2)	11,2 (7,0; 15,2)	83,6 (82,0; 104,3)	73,7 (58,4; 106,6)	110,5 (78,6; 115,5)

Примечание. $p_{н/у}$ – уровень статистической значимости относительно исходного уровня.

● **Таблица 3.** Влияние минеральной воды «Серебряный ключ» на динамику мочевого концентрации и уровня почечной экскреции кальция у крыс при экспериментальном оксалатном нефролитиазе, Ме (25%; 75%)

● **Table 3.** The effect of mineral water "Serebryanyy klyuch" on the dynamics of urinary concentration and the level of renal excretion of calcium in rats with experimental oxalate nephrolithiasis, Me (25%; 75%)

Этап эксперимента	Концентрация кальция, ммоль/мл			Экскреция кальция, ммоль в сутки		
	Интактные	Контроль	Опыт	Интактные	Контроль	Опыт
Исходный уровень	2,7 (1,3; 3,1)	2,1 (2,0; 3,9)	2,3 (1,8; 3,6)	11,6 (8,2; 13,8)	11,8 (9,6; 18,9)	11,0 (8,4; 14,6)
7 дней	2,2 (1,6; 4,7)	1,0 (0,6; 2,4) $p_{н/у} = 0,028$	0,8 (0,6; 1,8) $p_{н/у} = 0,005$	8,3 (6,9; 9,2) $p_{н/у} = 0,021$	6,1 (5,7; 8,5)	5,2 (4,9; 7,0) $p_{н/у} = 0,005$
12 дней	3,7 (2,0; 4,2)	1,2 (0,8; 4,3)	1,0 (0,9; 1,3) $p_{н/у} = 0,013$	10,1 (7,6; 10,7)	5,6 (5,1; 7,1)	6,7 (4,9; 14,9) $p_{н/у} = 0,007$
14 дней	2,4 (1,8; 3,7)	1,0 (0,4; 2,3)	1,3 (0,9; 2,3) $p_{н/у} = 0,017$	9,5 (8,2; 10,4)	4,0 (3,3; 12,1)	8,6 (6,3; 14,7)
19 дней	2,4 (0,7; 3,2)	0,8 (0,7; 1,8) $p_{н/у} = 0,017$	0,6 (0,4; 1,1) $p_{н/у} = 0,013$	7,1 (6,2; 8,9) $p_{н/у} = 0,021$	5,3 (2,8; 8,1) $p_{н/у} = 0,012$	5,7 (2,9; 10,1) $p_{н/у} = 0,007$
21 день	2,1 (0,7; 2,5) $p_{н/у} = 0,015$	0,8 (0,5; 1,0) $p_{н/у} = 0,017$	0,6 (0,3; 0,6) $p_{н/у} = 0,008$ $p_{инт} = 0,034$	7,5 (6,9; 7,9)	3,2 (2,3; 4,3) $p_{н/у} = 0,012$ $p_{инт} = 0,002$	5,2 (2,9; 7,3) $p_{н/у} = 0,008$

Примечание. $p_{н/у}$ – уровень статистической значимости относительно исходного уровня; $p_{инт}$ – уровень статистической значимости в отношении группы интактных крыс.

зафиксировано лишь на 19-й день моделирования заболевания. Активность ГТТ в подопытной группе по окончании моделирования нефролитиаза и применения минеральной воды «Серебряный ключ» была выше аналогичного показателя интактных и контрольных крыс в 1,8 и 2 раза соответственно. Возможно, это было связано с повышением активности глутатиона, являющегося субстратом фермента [11], на фоне применения исследуемого вещества (табл. 4).

Результаты проведенного морфологического исследования показали, что кальций-оксалатные депозиты в контрольной группе были выявлены в 25% случаев, при этом в канальцах почки отмечаются сформированные камни крупного размера. Граница между корковым и мозговым веществом почечной паренхимы определяется неотчетливо. Канальцы были кистозно растянуты, эпителий канальцев уплощен, атрофичен и находился в состоянии гиалиново-капельной дистрофии. Апикальный край клеток местами разрушен, щеточная кайма не видна. Вокруг канальцев определяется лимфоплазмозитарная инфильтрация, отмечаются явления нефросклероза. Сосуды находятся в состоянии выраженного полнокровия. При гистохимическом окрашивании по методу Косса в канальцах почек крыс выявляются расплощенные группами кристаллы депозитов камней различной формы и размера (рис. 1А). Количество депозитов в просветах канальцев варьировало от 8 до 16 и в среднем составляло $11,6 \pm 0,8$ в поле зрения при увеличении $\times 400$, при модальном значении 9.

На этом фоне в подопытной группе наличие депозитов выявили лишь в 1 (11,1 %) случае. Выявлены крупные и мелкие сформированные камни. Депозиты обнаруживали в корковом и мозговом слое и области сосочка почки. При гистохимическом окрашивании на кальций по методу Косса в канальцах почек крыс обнаруживали расплощенные по одиночке или группами кристаллы депозитов камней коричневатого-черного цвета различной формы и размера (рис. 1В). Количество депозитов в просветах канальцев варьировало от 8 до 14 при модальном значении 10, а в среднем по сравнению с контрольной

● **Таблица 4.** Влияние минеральной воды «Серебряный ключ» на динамику активности лактатдегидрогеназы и γ -глутамил-трансферазы в моче крыс при экспериментальном оксалатном нефролитиазе, Ме (25%; 75%)

● **Table 4.** The influence of the mineral water "Serebryanyy klyuch" on the dynamics of the activity of lactate dehydrogenase and γ -glutamyl transferase in the urine of rats with experimental oxalate nephrolithiasis, Me (25%; 75%)

Этап эксперимента	Лактатдегидрогеназа, Ед/мг креатинина в сутки			Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/мг креатинина в сутки		
	Интактные	Контроль	Опыт	Интактные	Контроль	Опыт
Исходный уровень	0,03 (0,02; 0,04)	0,03 (0,02; 0,04)	0,03 (0,01; 0,05)	0,37 (0,25; 0,50)	0,37 (0,32; 0,49)	0,41 (0,26; 0,64)
7 дней	0,01 (0,004; 0,02)	0,05 (0,02; 0,05) $p_{\text{инт}} = 0,042$	0,03 (0,02; 0,03)	0,14 (0,12; 0,42) $p_{\text{и/у}} = 0,038$	0,34 (0,20; 0,41)	0,33 (0,21; 0,42) $p_{\text{и/у}} = 0,047$
12 дней	0,02 (0,01; 0,03)	0,03 (0,01; 0,04)	0,03 (0,02; 0,06)	0,29 (0,14; 0,40)	0,39 (0,09; 0,41)	0,39 (0,17; 0,60)
14 дней	0,01 (0,01; 0,03)	0,03 (0,02; 0,03)	0,03 (0,02; 0,04)	0,29 (0,23; 0,44)	0,30 (0,20; 0,59)	0,39 (0,27; 0,54)
19 дней	0,01 (0,01; 0,03)	0,02 (0,01; 0,03)	0,05 (0,02; 0,08) $p_{\text{инт}} = 0,034$	0,26 (0,23; 0,43)	0,19 (0,16; 0,39) $p_{\text{и/у}} = 0,05$	0,43 (0,26; 0,98) $p_{\text{к}} = 0,024$
21 день	0,02 (0,01; 0,03)	0,02 (0,01; 0,03)	0,02 (0,01; 0,04)	0,30 (0,26; 0,38)	0,27 (0,22; 0,46)	0,55 (0,49; 1,39) $p_{\text{к}} = 0,024$ $p_{\text{инт}} = 0,013$

Примечание. $p_{\text{и/у}}$ – уровень статистической значимости относительно исходного уровня; $p_{\text{инт}}$ – уровень статистической значимости относительно группы интактных крыс; $p_{\text{к}}$ – уровень статистической значимости относительно контрольной группы.

группой число камней незначительно уменьшалось и составляло $10,5 \pm 0,6$ в поле зрения.

При проведении компьютерной морфометрии в контрольной группе площадь депозитов варьировала от 78,0 до 964,4 $\mu\text{м}^2$, в среднем площадь камней составила $309,0 \pm 18,5 \mu\text{м}^2$. При более детальном анализе распределения камней в зависимости от их площади выявлено, что число депозитов площадью до 100 $\mu\text{м}^2$ составило 1,5%, количество депозитов площадью от 100 до 300 $\mu\text{м}^2$ – 43,1% и содержание депозитов площадью более 300 $\mu\text{м}^2$ – 55,4%. Гистограмма распределения депозитов имела сдвиг вправо, и пик распределения находился в области площади камней более 300 $\mu\text{м}^2$ (рис. 2).

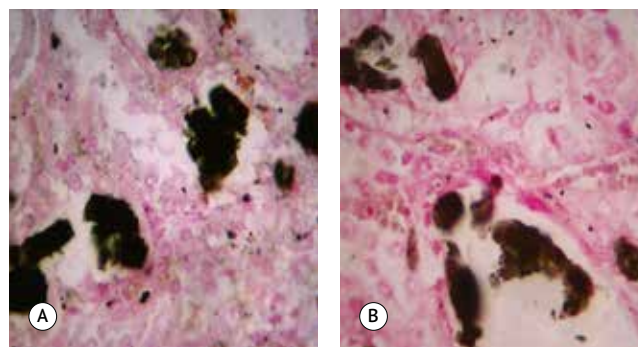
При этом в подопытной группе площадь депозитов колебалась от 66,4 до 772,3 $\mu\text{м}^2$, и в среднем площадь камней составила $279,0 \pm 15,2 \mu\text{м}^2$. При более детальном анализе распределения камней в зависимости от их площади выявлено, что число более мелких депозитов площадью до 100 $\mu\text{м}^2$ по сравнению с контролем возрастало в 1,5 раза и составило 2,3%, количество депозитов площадью от 100 до 300 $\mu\text{м}^2$ увеличивалось в 1,5 раза и составило 64,4%, в то время как содержание депозитов с площадью более 300 $\mu\text{м}^2$ уменьшалось в 1,7 раза и более и составило лишь 33,3%. Гистограмма распределения депозитов камней, по сравнению с контрольной группой исследования, имела пик в области площади камней от 100 до 300 $\mu\text{м}^2$ (рис. 2). На этом фоне почки интактных животных имеют нормальную гистологическую структуру. Явлений нефролитиаза выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование со всей очевидностью продемонстрировало облегчение течения экспериментального оксалатного нефролитиаза в условиях трехнедельного непрерывного потребления минеральной воды «Серебряный ключ». В пользу этого можно привести ряд

● **Рисунок 1.** Депозиты камней в канальцах почек экспериментальных крыс, окраска по методу Косса, докраска сафранином, увеличение $\times 400$

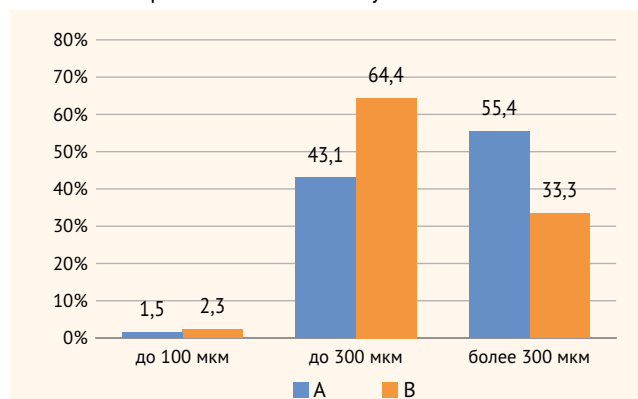
● **Figure 1.** Stone deposits in the renal tubules of experimental rats, stained according to Koss, stained with safranin, magnification $\times 400$



A – контрольная группа; B – подопытная группа.

● **Рисунок 2.** Гистограмма распределения депозитов камней по площади в почках экспериментальных крыс

● **Figure 2.** Histogram of the stone deposits distribution by area in the experimental rats' kidneys



A – контрольная группа, гистограмма имеет сдвиг вправо и пик в области площади камней более 300 $\mu\text{м}^2$; B – подопытная группа, гистограмма имеет пик в области площади камней до 300 $\mu\text{м}^2$; по оси абсцисс – площадь депозитов ($\mu\text{м}^2$); по оси ординат – частота встречаемости (%).

аргументов, вытекающих из результатов биохимического и морфологического исследования.

У контрольных животных, не получавших минеральную воду, было зафиксировано резкое снижение концентрации кальция в моче и его суточной экскреции. По-видимому, на фоне применения этиленгликоля возрастала реабсорбция кальция из почечных канальцев в интерстиций, что обусловило активное и быстрое формирование кальциевых камней. В условиях же потребления минеральной воды экскреция кальция снижалась не столь значительно, приближаясь к показателям интактных животных, несмотря на уменьшение его концентрации в моче. По всей вероятности, это объясняется явной тенденцией к развитию мочегонного действия минеральной воды. И хотя повышение суточного мочеотделения не достигло достоверных значений, зарегистрированная тенденция к диуретическому эффекту не позволила так существенно уменьшить экскрецию кальция, как это имело место у контрольных крыс. По-видимому, в условиях повышения скорости тока мочи по почечным канальцам кальций не успевал реабсорбироваться в интерстициальную ткань и откладываться в виде кальциевых депозитов. Не исключено, что увеличение периода наблюдения и количества животных привело бы к достоверно зарегистрированному мочегонному эффекту исследуемой минеральной воды.

Вероятно, предполагаемое уменьшение реабсорбции кальция обусловило меньшее повреждающее действие в отношении почечной ткани, что выразилось в менее выраженном росте активности ЛДГ в моче животных, потреблявших минеральную воду. Поскольку указанный эффект был более выражен в начале эксперимента, это наводит на мысль о возможном профилактическом действии изученной минеральной воды в отношении развития нефролитиаза.

Морфологическое исследование подтвердило благоприятный эффект минеральной воды «Серебряный ключ» в отношении течения экспериментального нефролитиаза. На это указывают следующие выявленные морфологические признаки. Во-первых, наличие кальциевых депозитов удалось выявить лишь у 1 из 11 крыс, потреблявших минеральную воду, в то время как в контрольной группе

камни обнаруживались у 2 из 9 животных. Во-вторых, если у контрольных крыс большую часть составили крупные депозиты, превышавшие по площади 300 мкм², то у крысы подопытной группы, в почке которой были обнаружены камни, наблюдался явный сдвиг в сторону более мелких депозитов, что указывает на замедление процесса камнеобразования. Наконец, в-третьих, морфологические признаки, указывающие на развитие дистрофических признаков с явлениями нефросклероза, обнаруженные в почках контрольной группы крыс, были значительно менее выражены в условиях потребления минеральной воды «Серебряный ключ».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что применение минеральной воды «Серебряный ключ» в условиях трехнедельного экспериментального оксалатного нефролитиаза сопровождалось характерными признаками облегчения протекания патологии.

Снижение экскреции кальция с мочой к окончанию периода наблюдения было не столь выражено, как у животных со сформировавшимся нефролитиазом и приближалось к показателям интактных крыс. На уменьшение повреждения почечной ткани указывает и менее значительный рост активности фермента ЛДГ в моче животных, потреблявших минеральную воду, особенно на начальном этапе эксперимента. Кроме того, повышение активности ЛДГ в моче пролеченных животных относительно интактных было зафиксировано на заключительной неделе эксперимента, в то время как в контрольной группе – уже во время первой недели исследования.

Согласно морфологическим исследованиям установлено, что применение минеральной воды «Серебряный ключ» на фоне экспериментального оксалатного нефролитиаза сопровождается уменьшением доли крупных конкрементов в почках.



Поступила / Received 29.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.06.2023

Принята в печать / Accepted 20.06.2023

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Анохин Н.В., Гаджиев Н.К., Малхасян В.А. и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 г. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2022;15(2):10–17. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17>.
Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Gadzhiev N.K., Malkhasyan V.A. et al. The incidence of urolithiasis in the Russian Federation from 2005 to 2020. *Experimental and Clinical Urology*. 2022;15(2):10–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17>.
- 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. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2009-13-1-39-50>.
Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M., Lampatov V.V., Zharikov A.Yu. The current views on the role of physico-chemical factors in pathogenesis of calcium nephrolithiasis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2009;13(1):39–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2009-13-1-39-50>.
- Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В., Жариков А.Ю., Кудинов А.В., Мотина Н.В. Влияние питьевого режима на движущие силы кристаллизации при экспериментальном нефролитиазе. *Урология*. 2011;1(1):6–11.

Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/1728-2985/article/view/278995>.

- Bryukhanov V.M., Zverev Ya.F., Lampatov V.V., Zharikov A.Yu., Kudinov A.V., Motina N.V. Effects of water regimens on crystallization intensity in experimental nephrolithiasis. *Urologiya*. 2011;1(1):6–11. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/1728-2985/article/view/278995>.
- Vezzoli G., Arcidiacono T., Puzzovio M., Mora S. Studio comparativo dell'effetto a breve termine di due acque minerali sul metabolismo del calcio. *G Ital Nefrol*. 2010;27(4):391–395. Available at: <http://www.nephromeet.com/web/eventi/GIN/dl/storico/2010/4/391-395.pdf>.
- Неймарк А.И., Давыдов А.В., Левицкий Е.Ф., Лебедев Е.В. *Реабилитация урологических больных на курортах Алтайского края*. Новосибирск: Наука; 2008. 135 с.
Neimark A.I., Davydov A.V., Levitsky E.F., Lebedev E.V. *Rehabilitation of urological patients in the resorts of the Altai Territory*. Novosibirsk: Nauka; 2008. 135 p. (In Russ.)
- Неймарк А.И., Давыдов А.В., Каблова И.В., Верещагин А.Л., Беляева Л.А., Лебедев Е.В. и др. Клинико-экспериментальные возможности минеральной воды «Серебряный ключ» в лечении мочекаменной болезни.

- Вестник алтайской науки.* 2013;(2-2):152–157. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rldydq>.
- Neymark A.I., Davydov A.V., Kablova I.V., Vereshchagin A.L., Belyaeva L.A., Lebedev E.V et al. Clinical and experimental possibilities of mineral water "Silver Key" in the treatment of urolithiasis. *Vestnik Altayskoy Nauki.* 2013;(2-2):152–157. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rldydq>.
7. Неймарк А.И., Давыдов А.В., Неймарк Б.А., Каблова И.В. Реабилитация больных хроническим пиелонефритом с применением минеральных вод. *Урологические ведомости.* 2020;9(4):31–36. <https://doi.org/10.17816/uroved9431-36>.
 - Neymark A.I., Davydov A.V., Neymark B.A., Kablova I.V. Rehabilitation of patients with chronic pyelonephritis using mineral waters. *Urology Reports (St Petersburg).* 2020;9(4):31–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/uroved9431-36>.
 8. Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. Современные методы моделирования оксалатного нефролитиаза. *Нефрология.* 2008;12(4):28–35. Режим доступа: <https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/1129>.
 - Zharikov A.Yu., Brukhanov V.M., Zverev Ya.F., Lampatov V.V. Current methods of modeling of oxalate nephrolithiasis. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2008;12(4):28–35. (In Russ.) Available at: <https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/1129>.
 9. Хафазиянова Р.Х., Бурькин И.М., Алеева Г.Н. *Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии.* Казань: Медицина; 2006. 374 с. <https://doi.org/10.13140/2.1.4584.8008>.
 - Khafizianova R.K., Burykin I.M., Aleeva G.N. *Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology.* Kazan: Meditsina; 2006. 374 p. (In Russ.) <https://doi.org/10.13140/2.1.4584.8008>.
 10. Kabakov A.E., Gabai V.L. Cell Death and Survival Assays. In: Calderwood S., Prince T. (eds.). *Chaperones. Methods in Molecular Biology.* Vol. 1709. New York: Humana Press; 2018, pp 107–127. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7477-1_9.
 11. Castellano I., Merlino A. γ -Glutamyltranspeptidases: sequence, structure, biochemical properties, and biotechnological applications. *Cell Mol Life Sci.* 2012;69(20):3381–3394. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-0988-3>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Ю.Ф. Лобанов, А.Ю. Жариков
 Написание текста – А.Ю. Жариков, Н.М. Михеева, Ю.Ф. Лобанов
 Интерпретация результатов исследования – А.Ю. Жариков, Н.М. Михеева
 Проведение эксперимента – А.С. Кальницкий
 Обзор литературы – Я.Ф. Зверев, Н.М. Михеева
 Статистическая обработка – Л.А. Строзенко
 Редактирование статьи – Я.Ф. Зверев, Н.М. Михеева

Contribution of authors:

Study concept and design – Yuriy F. Lobanov, Alexander Yu. Zharikov
 Text development – Alexander Yu. Zharikov, Nataliya M. Mischeeva, Yuriy F. Lobanov
 Interpretation of the results of the study – Alexander Yu. Zharikov, Nataliya M. Mischeeva
 Conducting the experiment – Artem S. Kalnitsky
 Literature review – Yakov F. Zverev, Nataliya M. Mischeeva
 Statistical processing – Lyudmila A. Strozenko
 Editing – Yakov F. Zverev, Nataliya M. Mischeeva

Информация об авторах:

Лобанов Юрий Федорович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, пр. Ленина, д. 40; <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>; luf@list.ru

Жариков Александр Юрьевич, д.б.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии имени профессора В.М. Брюханова; Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, пр. Ленина, д. 40; <https://orcid.org/0000-0003-4884-220X>; zharikov_a_y@mail.ru

Зверев Яков Федорович, д.м.н., профессор, профессор кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, пр. Ленина, д. 40; zveryasha@mail.ru

Строзенко Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор, директор Института педиатрии, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, пр. Ленина, д. 40; <https://orcid.org/0000-0002-8586-1330>; strozen@mail.ru

Кальницкий Артем Сергеевич, преподаватель кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, пр. Ленина, д. 40; <https://orcid.org/0000-0003-3500-3052>; artem_kalnitsky@mail.ru

Михеева Наталия Михайловна, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики детских болезней, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, пр. Ленина, д. 40; <https://orcid.org/0000-0003-0944-5949>; micheeva.1974@mail.ru

Information about the authors:

Yuriy F. Lobanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>; luf@list.ru

Alexander Yu. Zharikov, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology named after Professor V.M. Bryukhanov, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4884-220X>; zharikov_a_y@mail.ru

Yakov F. Zverev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pharmacology named after Professor V.M. Bryukhanov, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; zveryasha@mail.ru

Lyudmila A. Strozenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Pediatrics, Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8586-1330>; strozen@mail.ru

Artem S. Kalnitsky, Lecturer of the Department of Pharmacology named after Professor V.M. Bryukhanov, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3500-3052>; artem_kalnitsky@mail.ru

Nataliya M. Mischeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0944-5949>; micheeva.1974@mail.ru