



Ава-Петер,  
Санкт-Петербург

# Природные антифлогистики и антиоксиданты в составе БАД НефраДоз: биологические эффекты при уролитиазе

А.Б. Батько

Адрес для переписки: Андрей Борисович Батько, abb69@mail.ru

*В статье представлены биохимические точки приложения основных компонентов биологически активной добавки НефраДоз, используемой в комплексном лечении пациентов с мочекаменной болезнью, а также профилактики и метафилактике этого заболевания. Показан универсальный противовоспалительный и антиоксидантный эффект ресвератрола и марены красильной, применение которых способствует повышению эффективности фармакотерапии пациентов с мочекаменной болезнью. Особое внимание обращено на возможность длительного приема растительных антифлогистиков и антиоксидантов, что актуально с учетом патогенеза уролитиаза.*

**Ключевые слова:** уролитиаз, НефраДоз, марена красильная, ресвератрол

Многообразие методов коррекции метаболических нарушений при уролитиазе диктует необходимость разработки новых препаратов для лечения этого заболевания и использования созданных средств также для профилактики и метафилактики мочекаменной болезни, что подразумевает длительность, а следовательно, и безопасность их применения. Однако многие синтетические таргетные лекарственные средства имеют большое количество побочных эффектов, что определяет их строгие курсовые дозы. По данным С. Götzsche, только в США около 100 тыс. человек ежегодно

умирают от синтетических лекарственных средств, даже если принимают их правильно. Такое же число людей гибнет из-за превышения дозы препаратов или пренебрежения противопоказаниями. Побочные реакции, по подсчетам Европейской комиссии, убивают примерно 200 тыс. граждан Евросоюза ежегодно [1]. Учитывая минимальные побочные эффекты, невысокую стоимость, достаточную и доказанную эффективность препаратов из растительного лекарственного сырья, Всемирная организация здравоохранения подчеркивает пользу их применения для населения всего мира [2]. Ввиду указанных достоинств комплексных

биопрепаратов, возможности их длительного приема без строгого врачебного контроля, а также многовекового опыта фитотерапии потребители отдадут предпочтение нетоксичным препаратам на основе растительного сырья [3].

В настоящее время можно выделить несколько основных групп биологически активных веществ растительного происхождения, используемых в профилактике и лечении различной почечной патологии, в том числе мочекаменной болезни. Употребление в пищу определенных растительных видов в течение многих веков было своеобразной эмпирически найденной профилактикой уролитиаза.

Одно из эффективных на сегодняшний день растительных комбинированных средств – биологически активная добавка НефраДоз. В ее состав входят экстракты корней марены красильной, листьев ортосифона, травы эпимедиума, корней родиолы розовой, корней солодки, листьев гинкго билоба, а также ресвератрол. Рассмотрим биологические эффекты наиболее важных компонентов НефраДоза, влияющих на структуру мочевого камня и обладающих универсальным противовоспалительным и антиоксидантным действием, – марены красильной и ресвератрола.



Основное действующее вещество марены красильной (*Rubia tinctorum L.*) – руберитриновая кислота, которая состоит из ализарина, D-ксилозы и D-глюкозы. В незначительных количествах в растении присутствуют галиозин, пурпурин квантопурпурин, рубиадин и растительные кислоты. Марена красильная обладает уникальной способностью постепенно разрыхлять и разрушать мочевые камни. Механизм этого действия связан с образованием свободного ализарина из руберитриновой кислоты (после отщепления молекул сахаров в желудочно-кишечном тракте) (рис. 1). Молекула ализарина состоит из трех соединенных в цепочку бензольных колец, к которым прикреплена пара атомов кислорода и гидроксильных групп. Сам по себе ализарин – краситель, однако красящее вещество с трудом прикрепляется к волокну, поэтому требуется предварительная протрава. Если в качестве протравы используются кальций-фосфатные и кальций-карбонатные органо-минеральные комплексы, то свободный ализарин переводит их в окрашенные растворимые углекислые и фосфорнокислые соединения магния, тем самым влияя на структуру мочевого камня, частично разрыхляя его. Свидетельством подобного механизма служит прижизненная окраска костной ткани, которую вызывает марена, взаимодействуя с фосфорнокислыми солями кальция [4, 5]. Таким образом, ализарин как химическое вещество, активно

влияющее на органическую матрицу, с точки зрения философии превращается из «вещи в себе» в «вещь для нас». Этот пример часто приводился классиками марксистско-ленинской философии: «...химические вещества, производимые в телах животных и растений, оставались такими „вещами в себе“, пока органическая химия не стала готовить их одно за другим; тем самым „вещь в себе“ превращалась в „вещь для нас“, как, например, ализарин, красящее вещество марены...» [6].

Препараты марены красильной обладают диуретическими свойствами, оказывают бактерицидное действие в отношении кокковой группы микробов, влияют на тонус верхних мочевых путей, способствуя продвижению камней и песка [7].

Ресвератрол – природное биологически активное вещество из группы фенолов. Впервые выделен в 1939 г. из корней чемерицы белой (*Veratrum grandiflorum O. Loes*). Интерес к нему значительно вырос после 1992 г., когда было доказано его кардиопротективное действие. Сегодня перспективным представляется изучение природных модифицированных фрагментов ресвератрола – производных бензойной и коричной кислот как уже изученных потенциальных модуляторов редокс-состояния биосистем [8].

По химической структуре ресвератрол (3,4,5-тригидроксистильбен) относится к группе растительных полифенолов

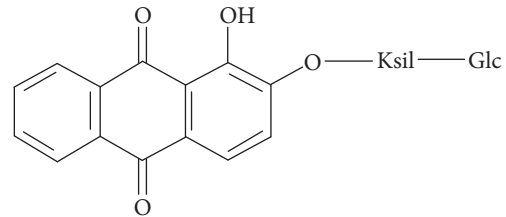


Рис. 1. Руберитриновая кислота в комплексе с глюкозой и ксилозой

(рис. 2). При гомолитическом разрыве химической связи O-H в фенольном остатке молекулы ресвератрола (фрагмент I) образуются два фрагмента – малоактивный ароксил (II), сопряженный с хининовой системой (фрагмент IV), и фрагмент III – атом водорода. Свободный водород (фрагмент III) встречается со свободным радикалом R (фрагмент V), образуя биологически неактивное соединение H-R (фрагмент VI). Такой биохимический механизм оправдывает антиоксидантную активность природного ресвератрола [9].

Именно ресвератрол играет ключевую роль в феномене, получившем название «французский парадокс» и детально описанном в специальной литературе. В настоящее время количество исследований, посвященных изучению свойств ресвератрола, исчисляется тысячами. Экспериментально установлено кардиопротективное, противовоспалительное, иммуномодулирующее, эстрогеноподобное, противоопухолевое, нейропротективное, нефропротективное и антимикробное действие ре-

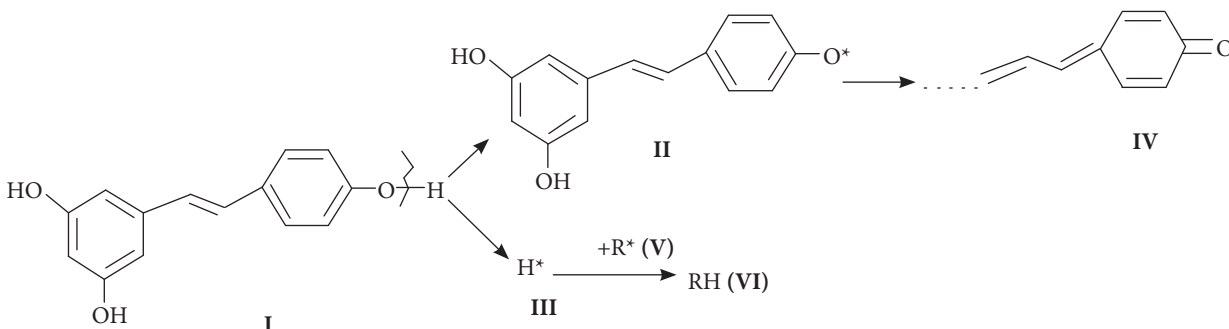


Рис. 2. Структурная формула ресвератрола и предполагаемый механизм блокады свободных радикалов



свератрола. Полученные данные позволяют рассматривать ресвератрол как перспективное терапевтическое средство. Среди многочисленных позитивных эффектов ресвератрола – нормализация клеточного обмена и усиление транспорта кислорода, регуляция жирового обмена в печени, укрепление сосудистой стенки и снижение ее проницаемости, улучшение реологических показателей крови и сосудорасширяющее действие [10].

По химическому составу марена красильная и ресвератрол относятся к естественным гетероароматическим соединениям и являются вторичными продуктами метаболизма растений. Наиболее изучена их противовоспалительная активность как естественное выражение природной антифлогистики. Известно, что воспалительная реакция любого генеза протекает при активном участии эндотелиальных клеток, лейкоцитов, системы коагуляции и комплемента. Известно, что эндотелиальная дисфункция при мочекаменной болезни – одно из важных звеньев формирования порочного круга, который проявляется энзимурией. Обнаружение в моче ферментов щеточной каймы (гамма-глутамилтрансферазы), изоферментов коркового вещества почки (лактатдегидрогеназы 1) – более достоверный диагностический маркер, чем снижение скорости клубочковой фильтрации [11, 12]. В дальнейшем при формировании нефросклероза отмечается повышение мочевой экскреции профибротических факторов (моноцитарного хемотаксического белка 1 и трансформирующего фактора роста бета-1) [13, 14]. При наличии конкремента в мочевых путях в течение длительного времени этот процесс становится неуправляемым.

По современным представлениям, иммунновоспалительные механизмы играют триггерную роль в развитии тубулоинтерстициальных поражений нефрона при мочекаменной болезни. В то

же время практически любое повреждение (наличие камня или инородного тела в виде мочеточникового катетера-стента и проч.) приводит к синтезу медиаторов воспаления (цитокинов и факторов роста), что при их длительном продуцировании извращает типичную физиологическую воспалительную реакцию. Тем самым подтверждаются слова нобелевского лауреата И.И. Мечникова о том, что «...целительная сила природы, главный элемент которой составляет воспалительная реакция, вовсе не есть приспособление, достигшее совершенства...» [15].

Чтобы оценить точку приложения растительных антифлогистиков и антиоксидантов при мочекаменной болезни [16], следует понимать, что любая активация клеток нефрона при уролитиазе способствует длительному хроническому высвобождению тканевых медиаторов, из которых можно выделить несколько групп:

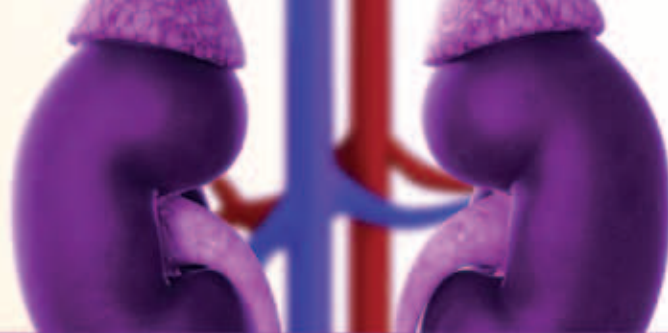
- ✓ хемокины (интерлейкин 8), моноцитарный хемотаксический белок 1, лейкотриен  $B_2$ , участвующие в привлечении лейкоцитов из кровяного русла в очаг инфекции;
- ✓ адгезивные молекулы эндотелия – молекула клеточной адгезии 1, молекула клеточной адгезии сосудистого эндотелия, а также их лиганды: лейкоцитарный интегрин альфа-L/бета-2 и лейкоцитарный интегрин альфа-M/бета-2;
- ✓ противовоспалительные цитокины – тумор-некротический фактор (фактор некроза опухоли альфа), интерлейкины 1 и 6, которые способствуют активации привлеченных лейкоцитов.

Выявленный J. Vaughan в 1980 г. эффект ингибирования флавоноидами комплекса ферментов, катализирующих превращение арахидоновой кислоты, на наш взгляд, наиболее изученный клеточный механизм природной антифлогистики. Блокируя липооксигеназу и циклооксигеназу, ресвератрол снижает син-

тез метаболитов арахидоновой кислоты (12-гидропероксиэйкозатетраеновой кислоты, тромбоксана  $B_2$  и др.) [17].

Значительное количество экспериментальных исследований свидетельствует о нефропротективном действии ресвератрола. Ресвератрол может препятствовать развитию патологических изменений в почках, в том числе диабетической нефропатии, лекарственно-индуцированных поражений, изменений, обусловленных ишемией-реперфузией, обструкцией верхних мочевых путей при мочекаменной болезни посредством влияния на указанные выше процессы хронического воспаления и антиоксидантных эффектов (связывая свободные радикалы – фрагмент V, см. рис. 2), а также путем активации гена *SIRT1* [18]. На модели диабетической нефропатии у крыс в почке *in vivo* обнаружена повышенная экспрессия фактора роста эндотелия сосудов, фетальной почечной киназы 1 и ангиопоэтина 2. Таким образом, *in vivo* ресвератрол может ослаблять выраженность диабетической ангиопатии путем модулирования ангиогенеза [19]. Анализ доступной литературы показал, что в настоящее время известно более 50 клинических исследований свойств ресвератрола, из которых 13 объявлены завершенными. Нефропротективный эффект в клинической практике представлен снижением альбуминурии у больных сахарным диабетом второго типа. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 2018 г. была продемонстрирована высокая биологическая активность природного ресвератрола (500 мг/сут в течение 90 дней) в сравнении с плацебо [20]. Однако ученые предлагают сделать акцент и на эпигенетических механизмах, индуцированных ресвератролом, особенно тех, которые связаны с ДНК-метилтрансферазой, гистондеацетилазой и лизинспецифической деметилазой 1 [21].

# НефраДоз



Помогает выводить мелкие камни и песок независимо от вида камней

Снижает риск повторного камнеобразования

## Уникальный состав\*



### Ортосифон

Обладает мочегонным и обезбаливающим эффектами, выводит соли тяжелых металлов и ураты



### Гинкго билоба и горянка стрелолистная

Улучшают микроциркуляцию почек, способствуют восстановлению почек после операций, ДЛТ



### Ресвератрол

Мощный антиоксидант, защищает почечную ткань от негативных воздействий, предупреждает развитие оксалатных камней



### Родиола розовая

Повышает защитные функции организма



### Солодка голая

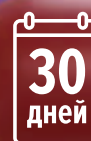
Повышает иммунитет, оказывает противовоспалительное и антимикробное действие



### Марена красильная

Разрыхляет фосфатные камни, обладает спазмолитическим эффектом, облегчает выведение мелких камней и песка

Удобная форма выпуска и схема приема



1 упаковка  
= 1 курс применения

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

\* Среди БАД, зарегистрированных в РФ на апрель 2017

Реклама от мая 2017 г. Имеются противопоказания. Рекомендации по применению: взрослым по 1 капсуле 2 раза в день во время еды. АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7. СОГР № RU.77.99.88.003.E.008337.08.15 от 10.08.2015 г.

STADA

Реклама



Таким образом, растительные антифлогистики и антиоксиданты, входящие в состав биологической активной добавки НефраДоз, имеют множество точек биохимического приложения и ввиду их природного происхождения могут длительно применяться при хроническом воспалении в ходе комплексного лечения мочекаменной болезни, не приводя к полипрагмазии. 🌐

### Литература

1. *Gotzsche P.* Deadly medicines and organized crime. London: Radcliffe Publishing, 2013.
2. World Health Organization monographs. Updated supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicine. Geneva: WHO, 2006.
3. Питание и здоровье в Европе: новая основа действий. Региональные публикации ВОЗ. Европейская серия № 96. ВОЗ, 2004.
4. *Кочкаров М.Х., Шевченко А.М.* Препараты минерального и растительного происхождения, используемые для лечения и профилактики мочекаменной болезни // Фармация и фармакология. 2015. № 6. С. 5–11.
5. *Садовский А.С.* Ализарин марены красильной: вещь-не-в-себе или вещь-не-для-нас? // Химия и жизнь. 2002. № 7. С. 36–38.
6. *Энгельс Ф.* Людвиг Фейербах и конец немецкой классической философии. М.: Гослитиздат, 1948.
7. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая Волна, 2011.
8. *Бизунок Н.А., Дубовик Б.В., Шадыро О.И. и др.* Действие ресвератрола, производных бензойной и коричной кислот на генерацию активных форм кислорода в макрофагах // Вестник Национальной академии наук Беларуси. 2012. № 1. С. 48–53.
9. *Реулец Л.М., Кахановская С.В.* Ресвератрол как антиоксидант // Вестник Приднестровского университета. 2013. № 2. С. 121–123.
10. *Моисеева А.М., Железняк Н.В., Генералова А.Г., Моисеев Д.В.* Фитоалексин ресвератрол: методы определения, механизмы действия, перспективы клинического применения // Вестник фармации. 2012. № 1. С. 63–73.
11. *Батко А.Б., Выходцев С.В.* Маркерные ферменты повреждения почечных канальцев при уролитиазе // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7. № 2. Приложение. С. S123.
12. *Клочков В.В., Клочков А.В.* Диагностическое значение энзимурии в оценке состояния функциональных почечных структур при разных видах и формах нефролитиаза // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2010. № 2. С. 111–118.
13. *Глыбочко П.В., Свистунов А.А., Россоловский А.Н. и др.* Эндотелиальная дисфункция у больных мочекаменной болезнью // Урология. 2010. № 3. С. 3–6.
14. *Глыбочко П.В., Россоловский А.Н., Понукалин А.Н. и др.* Профибротические медиаторы в оценке тубулоинтерстициальных изменений при хирургическом лечении больных мочекаменной болезнью // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5. № 3. С. 428–433.
15. *Мечников И.И.* Лекции о сравнительной патологии воспаления. М.: Государственное издательство, 1923.
16. *Азарова О.В., Галактионова Л.П.* Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия // Химия растительного сырья. 2012. № 4. С. 61–78.
17. *Bauman J., Bruchhausen F.V., Wurm J.* Flavonoids and related compounds as inhibition of arachidonic acid peroxidation // Prostaglandins. 1980. Vol. 20. № 4. P. 627–639.
18. *Kitada M., Koya D.* Renal protective effects of resveratrol // Oxid. Med. Cell. Longev. 2013. Vol. 2013. ID 568093.
19. *Wen D., Huang X., Zhang M. et al.* Resveratrol attenuates diabetic nephropathy via modulating angiogenesis // PLOS One. 2013. Vol. 8. № 12. ID e82336.
20. *Sattarimezhad A., Roozbeh J., Shirazi B. et al.* Resveratrol reduces albuminuria in diabetic nephropathy: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial // Diabetes Metab. 2018. [Epub. ahead of print].
21. *Guilherme F.S., Gabriel D.B., Aline R.R. et al.* Epigenetic regulatory mechanisms induced by resveratrol // Nutrients. 2017. Vol. 9. № 11. P. 1201–1202.

### Natural Antiphlogistics and Antioxidants in Dietary Supplements NefraDoz: Biological Effects in Urolithiasis

A.B. Batko

Ava-Peter, Saint Petersburg

Contact person: Andrey Borisovich Batko, abb69@mail.ru

*The article presents the biochemical points of application of the main components of the dietary supplement NefraDoz, being used for the complex treatment of patients with urolithiasis, as well as for the prevention and metaphylaxis of this disease. Shown anti-inflammatory and antioxidant effect of resveratrol, which together with common madder improves the effectiveness of pharmacotherapy in patients with urolithiasis. Specific attention is paid to the possibility of long-term use of plant antiphlogistic and antioxidants, which is important considering the pathogenesis of urolithiasis.*

**Key words:** urolithiasis, NefraDoz, common madder, resveratrol