

# Потенціал фітотерапії у лікуванні гіпероксалурії: огляд експериментальних та клінічних досліджень

**Н. Степанова**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

Робота є оглядом літератури, метою якого було систематизувати сучасну інформацію щодо потенціалу фітотерапії у лікуванні гіпероксалурії. Проаналізовано наукову англійську літературу Medline, опубліковану за період з січня 2008 до червня 2012 року. Дані *in vitro*, експериментальні та клінічні дослідження демонструють антилітогенні властивості багатьох рослинних екстрактів. Зниження гіпероксалурії в основному зумовлено здібністю рослин інгібувати нуклеацію і агломерацію кристалів шляхом зміни іонного складу сечі та завдяки сечогінному, нефропротекторному, антиоксидантному й антибактеріальному ефектам.

**Ключові слова:** рослинні екстракти, гіпероксалурія, сечокам'яна хвороба, експериментальні та клінічні дослідження, Flavia™.

Гіпероксалурія (надмірна екскреція оксалатів із сечею) є основним фактором ризику сечокам'яної хвороби (СКХ) [21, 24, 45]. Верхнім нормальним рівнем вважають екскрецію 40 мг (0,40 ммоль) оксалатів протягом 24 год; у чоловіків цей показник дещо вище і становить 43 мг/д проти 32 мг/д у жінок, що зумовлено більшою статурою і більшою кількістю споживаної їжі. Відображаючи ці норми, звичайним визначенням гіпероксалурії є екскреція оксалатів, що перевищує 44 мг/д або 0,44 ммоль/д [21, 26, 45, 47]. Альтернативним показником гіпероксалурії, що усуває розбіжності у розмірах тіла та об'ємі харчування, є відношення екскреції >32 мг оксалатів протягом доби до граму виділеного креатиніну (або >40 ммоль/моль) [21].

Розрізняють 3 основних типи гіпероксалурії:

1. Первинна гіпероксалурія: спадкова надмірна продукція оксалатів ( $\geq 1$  ммоль/д), що пов'язана з генетичними дефектами (I тип – мутація AGXT гена, II тип – GRHPR гена та III тип – DHDPSL) [27, 41].

2. Вторинна гіпероксалурія ( $\geq 0,5$  ммоль/д, зазвичай  $\leq 1$  ммоль/д): відбувається за рахунок кишкової гіперабсорбції оксалатів (ентеральна) або дієтичних зловживань (дієтична). Ентеральна гіпероксалурія найчастіше асоціюється з резекцією кишечника, баріатричною хірургією, хворобою Крона та панкреатичною недостатністю [21].

3. Ідіопатична або м'яка гіпероксалурія ( $\geq 0,45$ – $0,85$  ммоль/д) [21, 24].

Клінічні наслідки гіпероксалурії, як і усіх форм СКХ, пов'язані із формуванням каменів і подальшим ушкодженням сечової системи: ниркова обструкція, уросепсис, хронічна хвороба нирок і навіть смерть. Первинна гіпероксалурія, зокрема, пов'язана з найбільш серйозним життєвим прогнозом, адже ниркової замісної терапії потребують 50% пацієнтів у віці до 15 років та 80% у віці до 30 років; смертність, особливо немовлят, перевищує 50% [27]. Решта, вторинні та ідіопатичний типи гіперокса-

лурії, за умов ефективності лікувально-профілактичних заходів, є прогностично сприятливими. Проте існуючі терапевтичні стратегії є вельми обмеженими і базуються перш за все на дієтичних заходах, таких, як зменшення споживання оксалатів і жирів з їжею та збільшення вживання рідини до 2,5–3 л за добу [4, 21, 41]. У хворих з доведеною первинною гіпероксалурією I типу ефективним є застосування піридоксину гідрохлориду 5–20 мг/кг на добу. За умов ентеральної гіпероксалурії до дієтичних рекомендацій додають збільшення у раціоні кальцію (>500 мг/добу) та призначають цитрат калію [21, 31, 35, 50]. Однак застосування цитрату калію спричинює низку побічних ефектів з боку травного тракту (відрижка, здуття живота, діарея), що унеможливує його використання у більшості випадків [30].

На жаль, у даний час не доведено ефективність фармакотерапії для лікування найбільш поширених (до 40%), «ідіопатичних», форм гіпероксалурії [31, 35, 50, 51]. Перспективним на сьогодні вважається пробіотичний підхід із застосуванням *O. formigenes*, *Eubacterium lentum*, *Lactobacillus acidophilus* та інших мікроорганізмів [15, 17]. Проведені дослідження щодо здатності пробіотиків знижувати екскрецію оксалатів, привели до перспективних, але в цілому неоднозначних результатів, які потребують підтвердження за допомогою більш масштабних, добре спланованих, рандомізованих досліджень [50].

Отже, жоден з існуючих методів лікування не позбавлений будь-яких недоліків, як-то великої кількості побічних ефектів та/або відсутності доказової бази. З іншого боку, через обмежений вибір фармакотерапії, зростає інтерес громадськості до використання рослинних препаратів у лікуванні СКХ загалом та гіпероксалурії, зокрема [22, 23, 38, 51]. На відміну від алопатичних ліків, які, як правило, впливають тільки на один з аспектів літогенезу, більшість рослин мають багатофакторний вплив, діючи через спазмолітичний, антибактеріальний, діуретичний, безлєзаспокійливий, антиоксидантний та інші ефекти [37, 38, 51]. Саме тому застосування рослинних препаратів, які ще з давніх часів використовують у багатьох країнах світу, набуває подальшого розвитку. Тим не менш, ефективність та механізм дії фітопрепаратів, як альтернативи лікування гіпероксалурії, залишаються нез'ясованими [8, 18, 22].

Метою цієї роботи було систематизувати сучасні дані, що отримані *in vitro*, в експерименті на тваринах та результати клінічних досліджень і визначити потенційні можливості фітотерапії в лікуванні гіпероксалурії.

Проаналізовано 68 оригінальних наукових робіт, що були опубліковані у системі Medline, за період з січня 2008 до червня 2012 року. Більшість з них, 54% (n=37), проведено в експерименті на тваринах, 41% (n=28) – дослідження *in vitro* і лише 3 (4%) – рандомізованих клінічних досліджень.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Рослинні екстракти, що мають уролітичні властивості та їхні ефекти

Рослинний екстракт	Тип дослідження	Визначені ефекти	Джерело інформації
<b><i>Achyranthes indica</i></b> (ахірант або соломоцвіт)	In vitro	Інгібування кристалізації оксалатів	Surendra K. Pareta (2011)
<b><i>Alcea rosea root</i></b> (корінь алтеї рожевої)	In vivo тварини	Зменшення депозитів оксалатів у нирках кролів, діуретичний, протизапальний	M. Ahmadi (2012)
<b><i>Аmmi visnaga</i></b> (аммі зубна)	In vitro In vivo тварини	Зміни рН сечі, що заважало реабсорбції цитрату в нирках та агрегації оксалатів, антиоксидантний, нефропротекторний	V. Butterweck (2008) Vanachayangkul (2010)
<b><i>Achyrenthes aspera</i></b> (соломоцвіт шорсткий)	In vivo тварини	Інгібування кристалізації оксалатів, зменшення розміру кристалів, нефропротекторний	S. Aggarwal (2012)
<b><i>Berberine</i></b> (корінь барбарису)	In vitro In vivo тварини	Антиоксидантний, сечогінний, гіпокальційуричний	S. Bashir (2011)
<b><i>Boerhaavia diffusa</i></b> (бурхавія розлога)	In vivo тварини	Інгібування оксалатів, зменшення їх розміру, сечогінний, цитопротекторний	Surendra K. Pareta (2010) F. Yasir (2011)
<b><i>Crataeva nurvala</i></b> (варун)	Клінічне In vivo тварини	Знеболювальний, розчинення ниркових каменів і полегшення їх проходження	Patankar S. (2008) Sanjay Agarwal (2010)
<b><i>Dolichous biflorus</i></b> (кінський горошок)	Клінічне	Зменшення розміру оксалатів	R. Singh (2010)
<b><i>Hibiscus sabdariffa</i></b> (розелла)	In vivo тварини	Зменшення концентрації оксалатів у крові щурів та збільшення їх екскреції	S. Woottisin (2011)
<b><i>Holarrhena antidysenterica</i></b> (холарена противодизентерійна)	In vitro In vivo тварини	Дозозалежні ефекти інгібування агрегації оксалатів, антиоксидантний та захист епітеліальних клітин	A. Khan (2012)
<b><i>Hypstis suaveolens</i></b> (гіптис духмянний)	In vitro	Інгібування агрегації оксалатів	Agarwal Kumkum (2012)
<b><i>Juniperus fruit</i></b> (плоди ялівцю)	In vitro	Дозозалежне інгібування агрегації оксалатів	A. Barzgarnejad (2010)
<b><i>Moringa oleifera</i></b> (моринга олійна)	In vivo тварини	Інгібування оксалатів, зменшення їх розміру	Jameel Fahad (2010)
<b><i>Origanum vulgare</i></b> (майоран)	In vitro In vivo тварини	Інгібування агрегації оксалатів, сечогінний, антиоксидантний, спазмолітичний, захист епітеліальних клітин, гіпокальційуричний та гіперцитратуричний	Aslam Khan (2011)
<b><i>Orthosiphon stamineus</i></b> (нирковий чай)	In vitro клінічне	Антилітогенний ефект за рахунок збільшення діурезу Літогенних ефектів у порівнянні з плацебо не визначено	N. Yuliana (2009) Premgamone (2009)
<b><i>Paronychia argentea</i></b> (пріноготовнік сріблястий)	In vivo тварини	Зменшення концентрації оксалатів у крові щурів та нефропротекторний	S. Bouanani (2010)
<b><i>Pomegranate juice</i></b> (гранатовий сік)	In vivo тварини	Антиоксидантний, нефропротекторний Інгібування агрегації оксалатів	Y. Ilbey (2009)
<b><i>Pinus oil</i></b> (соснова олія)	In vivo тварини	Інгібування агрегації оксалатів, діуретичний	H. Hosseinzadeh (2010)
<b><i>Pyracantha crenulata</i></b> (піроканта дрібногородчаста)	In vivo тварини	Інгібування агрегації оксалатів, нефропротекторний	Bahuguna YM (2010)
<b><i>Rubia cordifolia</i></b> (марена серделисна)	In vivo тварини	Інгібування агрегації оксалатів, нефропротекторний	Divakar K (2010)
<b><i>Rosa canina</i></b> (шипшина)	In vivo тварини	Зменшення розмірів та кількості каменів, діуретичний	Tayefi-Nasrabadi H. (2012)
<b><i>Terminalia chebula</i></b>	In vitro	Інгібування оксалатів, цитопротекторна дія	Tayal S. (2012)
<b><i>Tinospora cordifolia</i></b> (тиноспора серделисна)	In vitro	Інгібування агрегації оксалатів	Goyal Parveen Kumar (2011)
<b><i>Tomato juice</i></b> (томатний сік)	In vitro	Інгібування оксалатів	Madhu S. Agrawal (2009)

**Дослідження *in vitro*.** Експериментальні дослідження «у пробірці» широко використовують для вивчення процесів зародження кристалів, їх зростання та агрегації [46, 51]. Нагадаємо, що згідно з кристалізаційною теорією, яка виникла у середині минулого сторіччя, формальний процес кристалізації включає декілька стадій:

- утворення ядра кристалу у перенасиченому розчині (нуклеація);
- зростання кристалів;
- агрегації кристалів;
- затримка агрегатів у сечовій системі з формуванням уратів (агломерація) [21, 51].

Вважається, що саме втручання у процеси нуклеації та агрегації оксалатів є однією з потенційних терапевтичних стратегій профілактики та лікуванні СКХ. Отже, багато з досліджених у системі *in vitro* рослин містять глікоз-аміноглікани, які є інгібіторами кристалізації, що перешкоджають утворенню та агрегації оксалатів. Так, Surendra K. Pageta зі співавторами продемонстрували антилітогенні властивості *Achyranthes indica* та *Ammi visnaga* через інгібувальний вплив на кристалізацію. Автори виявили, що екстракти цих рослин змінюють рН сечі, що заважає реабсорбції цитрату в нирках та агрегації оксалатів у сечовій системі [13]. А. Barzgarnejad стверджує, що за допомогою *Juniperus fruit* можна розчинити сечові конкременти *in vitro*. Більше того, ефективність плодів ялівцю має дозозалежний ефект: чим більшою була концентрація екстракту (автори використовували розчини 200, 500 та 1000 мкг/мл), тим меншою була вага сухого порошку конкремента (1310, 1240 та 1120 мг відповідно) [25].

За допомогою досліджень *in vitro* із застосуванням ниркових епітеліальних клітин було доведено цитотоксичну дію оксалатів, що пояснюється дисбалансом оксидантних/антиоксидантних систем, пошкодженням мембранної цілісності та апоптозом [21, 22, 51]. Адже відомо, що оксидативний стрес призводить до запалення через надмірне утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів. У свою чергу, втрата цілісності клітинних мембран надалі сприяє збереженню кристалів оксалатів і зростанню каменів у ниркових каналцях [22]. Так, наприклад, нещодавні дослідження свідчать, що екскреція малонового діальдегіду може розглядатися як маркер пошкодження ниркових клітин [22]. Отже, лікування натуральними антиоксидантами вважається другою терапевтичною стратегією, що зменшує гіпероксалурично-індукований окиснювальний стрес. Такі рослинні екстракти, як *Holarrena antidysenterica*, *Origanum vulgare* та *Terminalia chebula*, здатні пригнічувати пошкодження клітин, переважно за рахунок інгібування вільних радикалів [11, 14, 28, 36]. Захисна дія *Paronychia argentea*, *B. ligulata*, *Quercus salicina*, *Achyranthus Aspera* та *Ammi visnaga* також відбувається за рахунок стимуляції антиоксидантної активності [7, 18, 36, 43, 52]. Ефекти основних рослинних екстрактів наведено у табл. 1.

**Дослідження *in vivo*.** Основна частина даних з фізіології нирок отримана за допомогою експериментальних досліджень на тваринах, більшість з яких – щури. Найбільш докладно вивчено кальційоксалатну модель СКХ. Гострої або хронічної гіпероксалуриї досягають у щурів індукцією оксалату натрію, амонію оксалату, окси-L-проліну, етиленгліколю та гліколевої кислоти. Літогенні агенти вводять щурам через їжу або воду, шлуночковий зонд, внутрішньовенно чи внутрішньоочеревинно [22].

Як наведено вище, у системі *in vitro* *Ammi visnaga* гальмує процес кристалізації шляхом інгібування росту кристалів та їх агрегації. У дослідженні на щурах Р. Vanachayangkul зі співавторами продемонстрували, що пероральне введення 125, 250 або 500 мг/кг екстракту *Ammi visnaga*, протягом 14 днів, значно знижує кількість оксалатних депозитів у нирках [7]. У інших роботах Р. Vanachayangkul та К. Naug намагалися з'ясувати фармакокінетичні характеристики *Ammi visnaga*, проте остаточних висновків ще не зроблено [33, 39].

Експериментальне дослідження на моделі етиленгліколь-індукованої гіпероксалуриї у щурів продемонструвало ефективність застосування *Alcea rosea root* протягом 28 діб. Автори описують сечогінну і протизапальну дію екстракту, нефропротекторний ефект та зниження концентрації у сечі літогенних агентів [6]. Подібні ефекти продемонстровано і в разі використання *Berberine*, *Boerhaavia diffusa*, *Hibiscus sabdariffa*, *Moringa oleifera*, *Rubia cordifolia*, *Rosa canina*, *Pyracantha crenulata* та *Pinus oil* [9, 12, 13, 16, 19, 42, 48]. *Pinus oil* (соснова олія), окрім перелічених ефектів, володіє антибактеріальною та антиоксидантною властивостями, що значно зменшує екскрецію оксалатів і має потужний профілактичний ефект [10].

**Клінічні дослідження.** Усі сучасні рандомізовані клінічні дослідження присвячені застосуванню або конкретних лікарських засобів рослинного походження, або лимонного, помаранчевого чи яблучного соків [15, 29]; і лише 3 роботи зосереджені на рослинних екстрактах *Orthosiphon stamineus*, *Dolichous biflorus* та *Crataeva nurvala*. А. Premgamone зі співавторами продемонстрували відсутність будь-яких антилітогенних ефектів *Orthosiphon stamineus* (ниркового чаю) [35]. Проте у дослідженні *in vitro*, що проведено N. Yuliana, отримано протилежні результати [5, 32]. Автори вважають, що флавоноїди, які містяться у *Orthosiphon stamineus*, діють як антагоністи аденозину А<sub>1</sub>-рецепторів, збільшуючи діурез та інгібуючи реабсорбцію натрію [5].

В іншому дослідженні, за участю 47 пацієнтів, Rana Gopal Singh зі співавторами визначили достовірне зменшення розміру конкрементів через 6 міс використання *Dolichous biflorus* у порівнянні з цитратом калію [44].

S. Patankar з колегами провели проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 77 хворих. Автори дійшли висновку, що *Crataeva nurvala* має перспективи для лікування СКХ, оскільки розчинює оксалатні конкременти та знеболює їх проходження [3, 49].

З точки зору клінічної практики, необхідно додати, що екстракти *Ammi visnaga* (аммі зубної), *Juniperus fruit* (ягід ялівцю) та *Pinus oil* (соснової олії), антилітогенні ефекти яких було наведено вище (див. таблицю), містяться у новому фітопрепараті Flavia™ (SWISS CAPS AG, Switzerland), який декілька років тому вперше з'явився на фармацевтичному ринку України. Окрім наведених вище рослинних продуктів, ефективність яких була доведена у дослідженнях *in vitro* та експерименті, 1 капсула препарату містить ще такі рослинні екстракти, як *Castor oil* (косторова олія), *Menta piperita oil* (олія м'ятя перцевої), *Herba Leonuris candiaca* (екстракт трави пустирнику) та *Chamomillae flores* (квітки ромашки). Ефірні масла, що входять до складу препарату, завдяки високій розчинності і капілярній активності швидко потрапляють у кров та сприяють покращенню ниркового кровообігу, забезпечують спазмолітичну, протизапальну, антимікробну та

діуретичну дію. Flavia™ сприяє утворенню захисного колоїду в сечі, що перешкоджає збільшенню в розмірах існуючих конкрементів та утворенню нових.

Висока ефективність застосування Flavia™ у комплексному лікуванні хворих на СКХ після екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії доведена багатьма дослідженнями [2]. Існує також, позитивний досвід застосування Flavia™ після ендоскопічного лазерного лікування СКХ та під час консервативної терапії захворювання [1]. Окрім сприяння відходженню конкрементів, посилення діуретичного ефекту та усунення ниркової кольки, автори наводять докази доброї переносимості Flavia™ та відсутності будь-яких побічних дій.

### ВИСНОВКИ

Дані *in vitro*, експериментальні та клінічні дослідження демонструють уролітичні властивості багатьох рослинних екстрактів. Зниження гіпероксалурії в основному зумовлено здатністю рослин інгібувати нуклеацію і агломерацію кристалів шляхом зміни іонного складу сечі та завдяки сечогінному, нефропротекторному, антиоксидантному й антибактеріальному ефектам. Зрозуміло, що застосування фітотерапії не може бути альтернативою ударно-хвильової літотрипсії чи за необхідності хірургічних втручань, але, безсумнівно, може бути використана для лікування гіпероксалурії.

### Potential of phytotherapy in the treatment of hyperoxaluria: a review of experimental and clinical research N. Stepanova

The article is a review of literature. The purpose of the work was systematizing the updated information on potential herbal medicine in treatment of hyperoxaluria. We analysed the scientific literature, English language Medline, published from January 2008 to June 2012. Data *in vitro*, experimental and clinical studies demonstrated of antiurolithiatic properties of many plant extracts. Reducing hyperoxaluria mainly caused by ability of plants to inhibit nucleation and agglomeration of crystals, by changing the ionic composition of urine and due to a diuretic, nephroprotective, antioxidant and antibacterial effects.

**Key words:** *plant extracts, hyperoxaluria, urolithiasis, experimental and clinical studies, Flavia™*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Досвід трансуретрального ендоскопічного лазерного лікування сечокам'яної хвороби та використання препарату Flavia / Джуран В.В., Когут В.В., Бойко А.І., Крижевський В.В. [та ін.] // Здоровье мужчины. – 2011. – № 1. – С. 96–98.
2. Россіхін В.В. Ефективність фітотрепарату Flavia у післяопераційному лікуванні хворих нефролітазом, які перенесли дистанційну ударно-хвильову літотрипсію / Россіхін В.В., Хощенко Ю.А., Осіпов П.Г. // Здоровье мужчины. – 2010. – № 4. – С. 44–46.
3. A prospective, randomized, controlled study to evaluate the efficacy and tolerability of Ayurvedic formulation „varuna and banana stem” in the management of urinary stones / Patankar S., Dobhada S., Bhansali M. [et al.] // J Altern Complement Med. – 2008. – № 14 (10). – P. 1287–90.
4. A review on urolithiasis / Satish B. N. Kumar, Kamal Goyal Kumar, Srinivasa V., Syed Bilal // International journal of universal pharmacy and life sciences. – 2012. – 2 (2). – P. 269–280.
5. Adenosine A1 receptor binding activity of methoxy flavonoids from Orthosiphon stamineus / Yuliana N.D., Khatib A., Link-Struensee A.M. [et al.] // Planta Med. – 2009. – № 75. – P. 132–136.
6. Alcea rosea root extract as a preventive and curative agent in ethylene glycol-induced urolithiasis in rats / Ahmadi M, Rad A.K., Rajaei Z. [et al.] // Indian J Pharmacol. – 2012. – V. 44 (3). – P. 304–307.

7. An aqueous extract of Ammi visnaga fruits and its constituents khellin and visnagin prevent cell damage caused by oxalate in renal epithelial cells / P. Vanachayangkul, K. Byer, S. Khan and V. Butterweck // Phytomedicine. – 2010. – № 17. – P. 653–658.
8. An overview on potent indigenous herbs for urinary tract infirmity: urolithiasis / Anand Tiwari, Vivek Soni, Vikas Londhe, Ashish Bhandarkar [et al.] // Asian J. Pharm. Clin. Res. – 2012. – V. 5, Suppl. 1. – P. 7–12.
9. Antiurolithiatic activity of aqueous extract of bark of Moringa oleifera (lam.) in rats / Jameel Fahad, Vijayalakshmi, Satish Kumar M.C. [et al.] // Health. – 2010. – №2 (4). – P. 352–355.
10. Antiurolithiatic Activity of Pinus Eldarica Fruits Aqueous Extract in Rats / Hossein Hosseinzadeh, Ali-Reza Khooei, Zahra Khashayarmanesh, Vahideh Motamed-Shariaty. – Urol J. – 2010. – V. 7, № 4. – P. 232–237.
11. Antiurolithic activity of Origanum vulgare is mediated through multiple pathways / Aslam Khan, Samra Bashir, Saeed R. Khan, Anwar H. Gilani // BMC Complement Altern Med. – 2011. – № 11. – P. 96.
12. Bashir S. Antiurolithic effect of berberine is mediated through multiple pathways / Bashir S., Gilani A.H. // Eur J Pharmacol. – 2011. – 25. – P. 651 (1–3). – P. 168–75.
13. Boerhaavia Diffusa Linn aqueous extract as curative agent in ethylene glycol induced urolithiasis / Surendra K. Pareta, Kartik Chandra Patra, Papiya Mitra Mazumder, Dinakar Sasmal // Pharmacologyonline. – 2010. – 3. – P. 112–120.
14. Cytoprotective role of the aqueous extract of Terminalia chebula on renal epithelial cells / Tayal S., Duggal S., Bandyopadhyay P. [et al.] // Int Braz J Urol. – 2012. – № 38 (2). – P. 204–214.
15. Diet, Fluid, or Supplements for Secondary Prevention of Nephrolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials / Howard A. Fink, Joseph W. Akornor, Pranav S. Garimella [et al.] // Eur. Urol. – 2009. – 56 (1). – P. 72–80.
16. Effects of Orthosiphon grandiflorus, Hibiscus sabdariffa and Phyllanthus amarus extracts on risk factors for urinary calcium oxalate stones in rats / Woottisin S., Hossain R.Z., Yachantha C. [et al.] // J Urol. – 2011. – № 185 (1). – P. 323–328.
17. Enteric oxalate elimination is induced and oxalate is normalized in a mouse model of primary hyperoxaluria following intestinal colonization with Oxalobacter / Hatch M., Gjymishka A., Salido E.C. [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. – 2011. – 300(3). – P. 461–469.
18. Establishing the Principle of Herbal Therapy for Antiurolithiatic Activity: A Review / Surendra K. Pareta, Kartik C. Patra, Papiya M. [et al.] // Journal of Pharmacology and Toxicology. – 2011. – № 6. – P. 321–332.
19. Evaluation of Pyracantha crenulata Roem for antiurolithogenic activity in albino rats / Bahuguna Y.M., Rawat M.S.M., Juyal V., Gusain K. // Afr. J. Urol. – 2010. – № 15. – P. 159–166.
20. Goyal Parveen Kumar. Evaluation Of Tinospora Cordifolia For Antiurolithiatic Potential / Goyal Parveen Kumar, Mittal Arun, Kumar Rishi // Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Sciences. – 2011. – 9 (14). – P. 1–15.
21. Guidelines on Urolithiasis / C. Türk (chairman), T. Knoll (vice-chairman), A. Petrik [et al.] // European Association of Urology. – 2011.
22. Herbal plants used in the treatment of urolithiasis: a review / Rahul Deo Yadav, S.K. Jain [et al.] // IJPSR. – 2011. – V. 2 (6). – P. 1412–1420.
23. Herbal treatment for urinary stones / Havagiray RC, Shashi A, Jain SK, Sabharwal M // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2010. – 1. – P. 24–31.
24. Hoppe B. The primary hyperoxalurias / Hoppe B., Beck B.B., Milliner D.S. // Kidney Int. Jun. – 2009. – № 75 (12). – P. 1264–1271.
25. In vitro effect of juniper fruit extract on dissolution of urinary stones / Ayub Barzgarnejad, Mohammad Azadbakht, Omid Emadian // J Mazand Univ Med Sci. – 2010. – 20 (75). – P. 31–36.
26. John Knight. Intestinal and renal handling of oxalate loads in normal individuals and stone formers / John Knight, Ross P. Holmes, and Dean G. Assimos // Urol Res. – 2007. – № 35 (3). – P. 111–117.
27. Kemper M.J. Concurrent or sequential liver and kidney transplantation in children with primary hyperoxaluria type 1? / Kemper M.J. // Pediatr Transplant. – 2005. – № 9 (6). – P. 693–706.
28. Khan A. Studies on the *in vitro* and *in vivo* antiurolithic activity of Holarrhena antidysenterica / Khan A., Khan S.R., Gilani A.H. // Urol. Res. – 2012.

29. Madhu S. Agrawal. Can tomato juice be used for prophylaxis in recurrent stone formers? / Madhu S. Agrawal and Sanjeet Kumar Singh // *Indian J Urol.* – 2009. – № 25 (1). – P. 149–150.
30. Mattle D. Preventive treatment of nephrolithiasis with alkali citrate: A critical review / Mattle D., Hess B. // *Urol Res.* – 2005. – № 33. – P. 73–79.
31. Medical management of renal stone / Shriganesh R. Barnela, Sachin S. Soni [et al.] // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2012. – № 16 (2). – P. 236–239.
32. Mirian A. Boim. Phyllanthus niruri as a Promising Alternative Treatment for Nephrolithiasis / Mirian A. Boim, Ita P. Heilberg, Nestor Schor // *International Braz J Urol.* – 2010. – Vol. 36(6). – P. 657–664.
33. Nonlinear pharmacokinetics of visnagin in rats after intravenous bolus administration / Haug K.G., Weber B., Hochhaus G., Butterweck V. // *Eur J Pharm Sci.* – 2012. – 23; 45(1–2). – P. 79–89.
34. Orson W. Moe. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials / Orson W. Moe, Margaret S. Pearle, Khashayar Sakhaee // *Kidney Int.* – 2011. – 79 (4). – P. 385–392.
35. Orthosiphon Versus Placebo in Nephrolithiasis with Multiple Chronic Complaints: A Randomized Control Trial / Amorn Premgamone, Pote Sriboonlue, Srinoi Maskasem [et al.] // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2009. – V. 6(4). – P. 495–501.
36. Pharmacological and toxicological effects of *Paronychia argentea* in experimental calcium oxalate nephrolithiasis in rats. / Bouanani S., Henchiri C., Migianu-Griffoni E. [et al.] // *J Ethnopharmacol.* – 2010. – № 129(1). – P. 38–45.
37. Prachi N. Medicinal plants of muzaffarnagar district used in treatment of urinary tract and kidney stone / Prachi N., Chauhan D., Kumar M.S. // *Indian journal of traditional knowledge.* – 2009. – № 8(2). – P. 191–195.
38. Prasad K.V.S.R.G. Herbal drugs in urolithiasis: A review / Prasad K.V.S.R.G., D. Sujatha and K. Bharti // *Pharmacog. Rev.* – 2007. – № 1. – P. 175–179.
39. Prevention of renal crystal deposition by an extract of *Ammi visnaga* L. and its constituents khellin and visnagin in hyperoxaluric rats / P. Vanachayangkul, N. Chow, S.R. Khan, Veronika Butterweck // *Urological Research.* – 2011. – Vol. 39, № 3. – P. 189–195.
40. Preventive fluid and dietary therapy for urolithiasis: An appraisal of strength, controversies and lacunae of current literature / Mayank Mohan Agarwal, Shwaran K. Singh, Ravimohan Mavuduru, Arup K. Mandal // *Indian J Urol.* – 2011. – 27 (3). – P. 310–319.
41. Primary Hyperoxaluria / Яйрфме Harambat, Sonia Fargue, Justine Bacchetta [et al.] // *International Journal of Nephrology.* – 2011. – 11 p.
42. Protective effect of the hydro-alcoholic extract of *Rubia cordifolia* roots against ethylene glycol induced urolithiasis in rats / Divakar K., Pawar A.T., Chandrasekhar S.B. [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2010. – P. 1013–1018.
43. Reduction of oxalate induced renal tubular epithelial cell (NRK-52) injury and inhibition of calcium oxalate crystallization in vitro by aqueous extract of *Achyrenthes aspera* / Aggarwal S., Tandon S., Singla S.K., Tandon C. // *Int. J. Green Pharm.* – 2010. – № 4. – P. 159–164.
44. Singh R.G. Litholytic property of *Kulattha (Dolichous biflorus)* vs potassium citrate in renal calculus disease: a comparative study / Singh R.G., Behura S.K., Kumar R. // *J Assoc Physicians India.* – 2010. – № 58. – P. 286–289.
45. Stef Robijn. Hyperoxaluria: a gut–kidney axis? / Stef Robijn, Bernd Hoppe, Benjamin A Vervaet, Patrick C D'Haese [et al.] // *Kidney International.* – 2011. – № 80. – P. 1146–1158.
46. Sundaramoorthi P. Crystal Growth of Some Renal Stones Constituents: I. In vitro Crystallization of Trace Element and Its Characterization Studies / Sundaramoorthi P., Kalainathan S. // *Journal of Minerals & Materials Characterization & Engineering.* – 2007. – Vol. 6, № 1. – P. 17–24.
47. Susan R. Marengo. Romani i Oxalate in Renal Stone Disease: The Terminal Metabolite: Excretion of Oxalate. / Susan R. Marengo, Andrea M. P. // *Nat Clin Pract Nephrol.* – 2008. – № 4 (7). – P. 368–377.
48. Tayefi-Nasrabadi H. The effects of the hydroalcohol extract of *Rosa canina* L. fruit on experimentally nephrolithiasic Wistar rats / Tayefi-Nasrabadi H., Sadigh-Eteghad S., Aghdam Z. // *Phytother Res.* – 2012. – № 26 (1). – P. 78–85.
49. Urolithic property of *Varuna (Crataeva nurvala)*: An experimental study / Sanjay Agarwal, Shiv Ji Gupta, A.K. Saxena [et al.] // *Ayu.* – 2010. – № 31(3). – P. 361–366.
50. Use of a probiotic to decrease enteric hyperoxaluria / Lieske J.C., Goldfarb D.S., De Simone C., Regnier C. // *Kidney Int.* – 2005. – № 68 (3). – P. 1244–1249.
51. V. Butterweck. Herbal Medicines in the Management of Urolithiasis: Alternative or Complementary? / V. Butterweck, Saeed R. Khan // *Planta Med.* – 2009. – № 75. – P. 1095m1103.
52. Veronika Butterweck. *Ammi visnaga* for the prevention of urolithiasis: a dissertation presented to the graduate school of the university of the requirements for the degree of doctor of philosophy / V. Butterweck. – University of Florida. – 2008. – 116 p.
53. Yasir F. Effect of indigenous plant extracts on calcium oxalate crystallization having a role in urolithiasis / Yasir F., Waqar M. A. // *Urol Res.* – 2011. – № 39(5). – P. 345–50.