



О.В. Товчига<sup>1</sup>, В.О. Синиця<sup>2</sup>, С.Ю. Штриголь<sup>1</sup>, Н.С. Чорна<sup>1</sup>, С.І. Степанова<sup>1</sup>

## ЕКСТРАКТ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ (*AEGORODIUM PODAGRARIA L.*) ЗМЕНШУЄ НЕФРОТОКСИЧНІСТЬ ГЕНТАМІЦИНУ В ЩУРІВ

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет

<sup>2</sup>Обласне патологоанатомічне бюро Чернігівської обл.

**Ключові слова:** яглиця звичайна (*Aegorodium podagraria L.*), нирки, гентаміцин, нефропротектори

На моделі гентаміцинового ураження нирок у щурів досліджено нефротропні властивості сухого екстракту яглиці звичайної (100 мг/кг та 1 г/кг). Визначено стан видільної функції нирок за умов спонтанного діурезу й водного навантаження. Встановлено, що екстракт яглиці дозозалежно нормалізує парціальні функції нирок та чинить гіпоазотемічний ефект. Антипротеїнуричні властивості фітопрепарату найбільш виражені за умов спонтанного діурезу. Нефропротекторна дія екстракту яглиці підтверджена морфологічними дослідженнями.

Нефротоксичність є небезпечним побічним ефектом багатьох лікарських засобів. Ураження нирок часто спричиняють аміноглікозидні антибіотики. У 10-25% хворих, що одержують ці препарати, порушується функція нирок, можливий розвиток гострого канальцевого некрозу [3]. Проте, аміноглікозиди застосовуються широко. Тому постає проблема корекції їхньої нефротоксичної дії [6]. Її вирішенню може сприяти створення фітопрепаратів із доведеною нефропротекторною активністю та безпечністю. Дана робота є фрагментом досліджень нефротропних ефектів яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria L.*). Препарати цієї рослини, що здавна застосовується в емпіричній медицині при захворюваннях нирок [2], мають низьку токсичність, здатні посилювати діурез і кровопостачання нирок [4]. Сухий екстракт надземної частини рослини (екстрагент – вода) проявляє нефропротекторні властивості на моделях етиленгліколевої гострої ниркової недостатності (ГНН) в мишей та гліцеролової ГНН у щурів [5].

**Мета дослідження** – визначити ефективність екстракту яглиці за умов моделі гентаміцинової нефропатії (ГН).

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди проведено в лабораторії кафедри технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою та в ЦНДЛ НФаУ на 19 рандомбредних щурах-самцях масою 200-260 г відповідно до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (2001). ГН спричиняли внутрішньом'язовим введенням гентаміцину сульфату (АТ "Галичфарм", Україна) в дозі 80 мг/кг один раз на добу протягом 6-ти днів [7]. Водний розчин екстракту яглиці вводили з першого дня застосування гентаміцину внутрішньошлунково 1 раз на добу в дозах 100 мг/кг (n=6) та 1 г/кг (n=6). Остання доза чинила найбільш виражену нефропротекторну дію на інших моделях ураження нирок [5]. Тварини групи модельної патології (МП, n=7) одержували еквівалентну кількість води. Стан видільної функції нирок у попередньо адаптованих щурів [1]

оцінювали за умов спонтанного добового діурезу й водного навантаження (3% від маси тіла) до та після введення гентаміцину. Тварин виводили з досліду летальною дозою наркозу. У сечі та плазмі крові вимірювали концентрацію креатиніну за реакцією Яффе, сечовини - з диацетилмонооксимом, натрію та калію - фотометрією полум'я. Вміст білка в сечі визначали сульфосаліциловим методом. Для морфологічних досліджень (світлова мікроскопія) нирки фіксували 10% розчином нейтрального формаліну, заливали в парафін, зрізи забарвлювали гематоксилином і еозином. За загальноприйнятими формулами розраховували парціальні функції нирок [1]. Статистичну значущість міжгрупових відмінностей оцінювали за критерієм W Уайта, внутрішньогрупових – за парним критерієм Т Вілкоксона, зв'язок між окремими показниками – за кореляційним аналізом.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ураження нирок у тварин групи МП верифіковано за критеріями протеїнурії, підвищення концентрації креатиніну та сечовини в плазмі крові (табл. 1, рис. 1), патоморфологічних змін у нирках і порушення їхніх парціальних функцій (табл. 1, 2). За умов спонтанного сечовиділення достовірно зменшувались швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та екскреція натрію. Аналогічні результати отримані при дозі гентаміцину 200 мг/кг [11]. Внаслідок зниження реабсорбції води (p<0,05) добовий діурез у щурів групи МП не зазнавав виражених змін. Екстракт яглиці в дозі 1 г/кг нормалізував функціональний стан нирок, не відбувалося зменшення натрійурезу. Ефект екстракту в дозі 100 мг/кг був менш вираженим, функція нирок порушувалась як у групі МП за виключенням достовірного зростання реабсорбції натрію.

Ознаки ГН були наявними і в умовах водного діурезу (табл. 2). Порушення канальцевого транспорту призводило до достовірного зростання діурезу, екскреції натрію та калію, але ШКФ та фільтраційний заряд натрію значно зменшувались (p<0,05). Екстракт яг-

Таблиця 1

Вплив екстракту яглиці на видільну функцію нирок у щурів з гентаміциновою нефропатією за умов спонтанного діурезу, M±m (n=6-7)

Показники	Модельна патологія		Гентаміцин + екстракт яглиці, 100 мг/кг		Гентаміцин + екстракт яглиці, 1 г/кг	
	Вихідний стан	Через 7 днів	Вихідний стан	Через 7 днів	Вихідний стан	Через 7 днів
Добовий діурез, мл/100 г	4,09±0,57	3,66±0,71 (-11%)	2,30±0,27	3,96±0,60* (+72%)	3,48±0,82	3,19±0,63 (-8%)
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв на 100 г	0,53±0,14	0,22±0,02* (-58%)	0,34±0,05	0,21±0,02* (-38%)	0,26±0,06	0,26±0,03 (±0%)
Фільтраційний заряд Na <sup>+</sup> , мкмоль/хв на 100 г	74,4±19,8	29,2±2,95* (-61%)	40,5±4,25	27,5±3,04* (-32%)	37,3±10,7	31,9±3,49 (-14%)
Реабсорбція Na <sup>+</sup> , %	99,5±0,11	99,3±0,13 (-0,2%)	99,1±0,05	99,6±0,09* (+0,5%)	99,6±0,09	99,4±0,17 (-0,2%)
Реабсорбція води, %	99,4±0,13	98,9±0,13* (-0,5%)	99,5±0,01	98,6±0,23* (-0,9%)	99,0±0,22	99,1±0,13 (+0,1%)
Концентрація білку в сечі, г/л	0,34±0,06	1,82±0,30* (+435%)	0,47±0,08	0,61±0,10*# (+30%)	0,48±0,05	0,60±0,09*# (+25%)
Екскреція білку, мг/100 г за добу	1,21±0,17	6,16±1,27* (+409%)	0,98±0,08	2,15±0,17*# (+119%)	1,49±0,28	1,67±0,19# (+12%)
Екскреція Na <sup>+</sup> , мкмоль/100 г за добу	505±95	255±37* (-50%)	524±42	166±44* (-68%)	179±75	277±58 (+55%)
Екскреція K <sup>+</sup> , мкмоль/100 г за добу	324±20	338±68 (+4%)	167±18	316±50* (+89%)	255±44	748±133*^ (+193%)
Концентрація креатиніну в крові, мкмоль/л	39,0±6,44	91,1±3,19* (+134%)	44,1±6,02	96,7±5,99* (+119%)	63,5±14,7	74,3±5,86 (+17%)

Достовірні відмінності: \* - з вихідним станом (p<0,05); # - з показниками тварин групи модельної патології (p<0,05); ^ - з показниками тварин, що одержували екстракт в дозі 100 мг/кг (p<0,05).

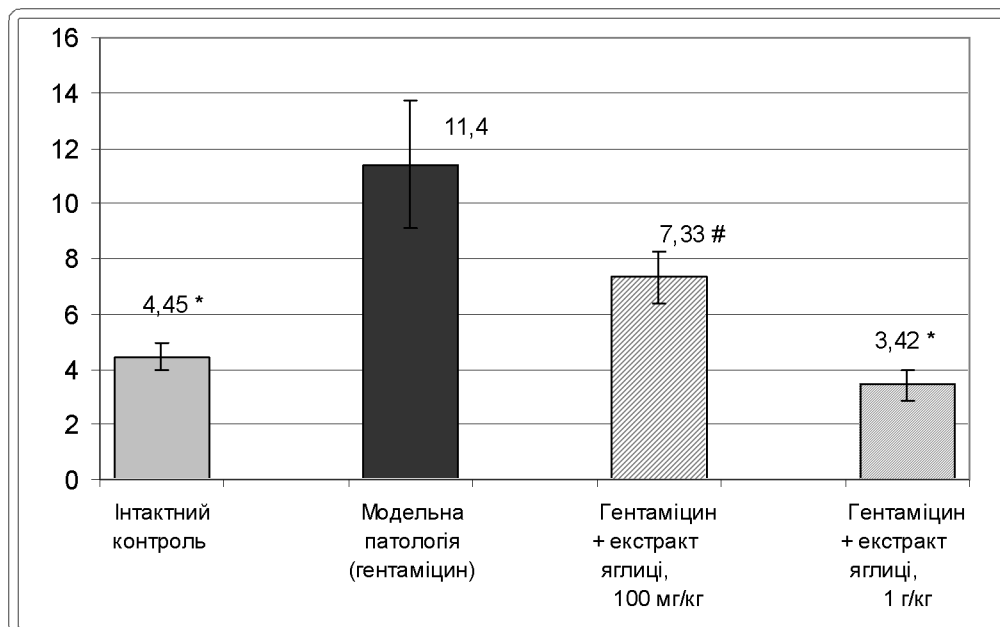


Рис. 1 Вплив екстракту яглиці на концентрацію сечовини в плазмі крові за умов гентаміцинової нефропатії у щурів. По осі ординат - концентрація сечовини в плазмі крові, ммоль/л. Достовірні відмінності: \* - з групою модельної патології (p<0,01); # - з групою тварин, що одержували екстракт в дозі 1 г/кг (p<0,01).



Таблиця 2

Вплив екстракту яглиці на видільну функцію нирок у щурів з гентаміциновою нефропатією за умов водного діурезу,  $M \pm m$  ( $n=6-7$ )

Показники	Модельна патологія		Гентаміцин + екстракт яглиці, 100 мг/кг		Гентаміцин + екстракт яглиці, 1 г/кг	
	Вихідний стан	Через 7 днів	Вихідний стан	Через 7 днів	Вихідний стан	Через 7 днів
Діурез, мл/100 г за 2 год	1,86±0,37	2,31±0,22* (+24%)	3,11±0,26	2,44±0,33* (-22%)	2,71±0,14	1,40±0,29* (-48%)
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв на 100 г	0,59±0,13	0,34±0,02* (-42%)	0,58±0,08	0,28±0,04* (-52%)	0,40±0,10	0,54±0,07 (+35%)
Фільтраційний заряд $Na^+$ , мкмоль/хв на 100 г	81,9±17,1	46,6±2,70* (-43%)	76,2±13,2	36,4±5,96* (-52%)	58,9±15,4	66,8±8,07 (+13%)
Реабсорбція $Na^+$ , %	99,7±0,18	98,8±0,30* (-0,9%)	99,3±0,14	99,0±0,36 (-0,3%)	99,3±0,23	99,6±0,08 (+0,3%)
Реабсорбція води, %	96,6±1,0	94,3±0,58* (-2,3%)	94,9±0,94	92,2±1,42 (-2,7%)	92,4±1,70	97,9±0,38* <sup>^</sup> (+5,5%)
Концентрація білку в сечі, г/л	0,11±0,01	0,28±0,06* (+155%)	0,04±0,01	0,16±0,01* (+300%)	0,10±0,02	0,34±0,05* <sup>^</sup> (+240%)
Екскреція білку, мг/100 г за 2 год	0,12±0,04	0,66±0,16* (+450%)	0,11±0,02	0,37±0,04* (+236%)	0,26±0,04	0,43±0,05* (+65%)
Екскреція $Na^+$ , мкмоль/100 г за 2 год	27,8±10,9	70,2±15,5* (+153%)	61,1±23	37,8±11,8 (-38%)	35,1±11,4	37,4±10,7 (+7%)
Екскреція $K^+$ , мкмоль/100 г за 2 год	22,5±3,69	46,1±5,95* (+105%)	50,2±9,3	57,3±5,9 (+14%)	24,8±4,87	126±24,4* (+408%)

Достовірні відмінності: \* - з вихідним станом ( $p < 0,05$ ); <sup>^</sup> - з показниками тварин, що одержували екстракт в дозі 100 мг/кг ( $p < 0,05$ ).

лиці перешкоджав зростанню натрійурезу, дозозалежно збільшував реабсорбцію води, а в дозі 1 г/кг забезпечував повне збереження ШКФ та фільтраційного заряду натрію.

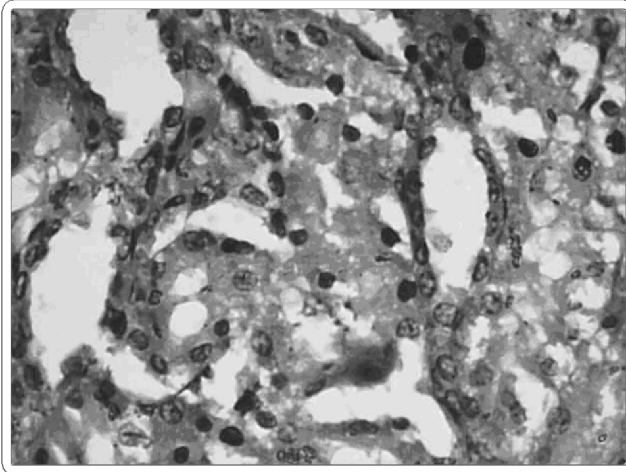
Щодо екскреції калію, екстракт, особливо в дозі 1 г/кг, виражено підвищував її за умов водного навантаження та спонтанного діурезу. Ця закономірність може бути пов'язана зі значним вмістом калію в фітопрепараті [4]. На відміну від синдрому ГНН, небезпечним ускладненням якого є гіперкаліємія, ГН в експерименті та в клініці може супроводжуватися зменшенням концентрації калію в крові [8-10]. Дійсно, в групі МП концентрація калію в крові становила  $4,19 \pm 0,13$  ммоль/л проти  $5,44 \pm 0,22$  ммоль/л в інтактних тварин ( $p < 0,05$ ). Екстракт яглиці нормалізував концентрацію калію в крові, (в дозі 1 г/кг вона дорівнювала  $5,20 \pm 0,25$  –  $p < 0,05$  по відносно МП.; в дозі 100 мг/кг –  $5,14 \pm 0,25$  ммоль/л). Гіпокаліємія ускладнює перебіг ГН. Препарати калію здатні чинити сприятливий вплив на даній моделі, що, можливо, пов'язано з активацією  $Na^+, K^+$ -АТФази в корковій речовині нирок та зменшенням накопичення гентаміцину в нирках [9]. Не можна виключити аналогічних властивостей у екстракту яглиці. Однак, зважаючи на небезпечність порушень обміну калію (особливо гіпер-

каліємії) при захворюваннях нирок, необхідні подальші поглиблені дослідження на різних експериментальних моделях.

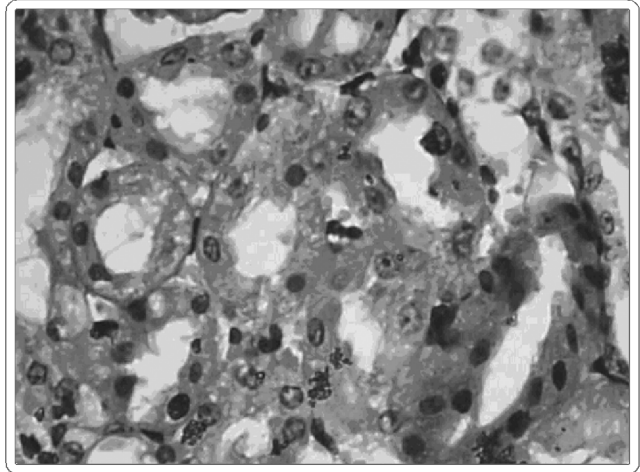
Екстракт яглиці дозозалежно протидіяв ретенційній гіперазотемії – концентрація креатиніну й сечовини в плазмі крові тварин, що одержували екстракт в дозі 1 г/кг, майже не відрізнялась від вихідного стану (табл. 1, рис. 1). Роль ниркового механізму подолання гіперазотемії доводить негативний кореляційний зв'язок між зміною ШКФ та зміною концентрації креатиніну в крові. Коефіцієнт кореляції рангів Спірмена ( $\rho$ ) дорівнює  $-0,90$  ( $p < 0,01$ ) на тлі екстракту в дозі 1 г/кг, а в групі МП він становить  $0,49$  ( $p > 0,05$ ). Дія препарату в дозі 100 мг/кг виражена значно слабше, як і на моделі гліцеролової ГНН, коли екстракт в дозі 100 мг/кг не впливав на концентрацію креатиніну в крові [5].

Антипротеїнуричні властивості екстракту яглиці найбільш виразно виявлялися в умовах спонтанного сечовиділення – зменшувались концентрація білку в сечі та його екскреція (табл. 1).

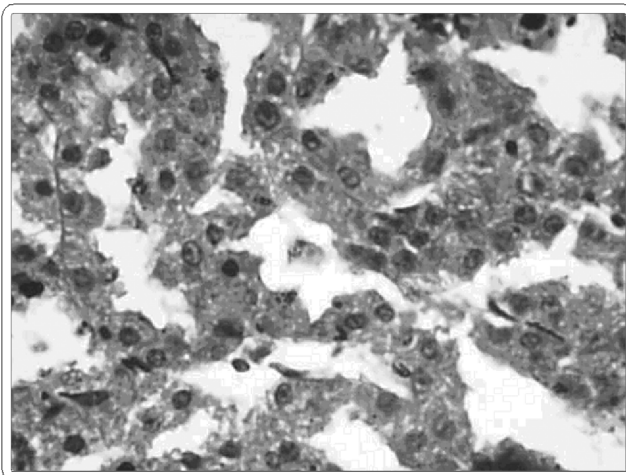
У нирках щурів групи МП спостерігалася зерниста дистрофія епітелію каналців із набряком та набуханням на окремих ділянках, атрофія деяких клубочків. Відмічались дрібні ділянки некробіозу ка-



**Рис. 2** Препарат нирки щура з гентаміциновою нефропатією (модельна патологія). Зерниста дистрофія епітелію каналців із набряком та набуханням на окремих ділянках, дрібні ділянки некробіозу каналцевого епітелію. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. Х400.



**Рис. 3** Препарат нирки щура з гентаміциновою нефропатією, що одержував екстракт яглиці в дозі 100 мг/кг. Зерниста дистрофія епітелію каналців. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. Х400.



**Рис. 4** Препарат нирки щура з гентаміциновою нефропатією, що одержував екстракт яглиці в дозі 1 г/кг. Зерниста дистрофія епітелію каналців. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. Х400.

нальцевого епітелію (рис. 2). На тлі екстракту яглиці, особливо в дозі 1 г/кг, дещо зменшувалось пошкодження каналців: були відсутні набряк та набухання нефротелію (рис. 3, 4), що відповідає мінімальному порушенню реабсорбції (табл. 1,2). Однак ділянки некробіозу каналцевого епітелію були наявні в окремих препаратах.

Таким чином, екстракт яглиці звичайної володіє вираженим нефропротекторним ефектом. До його реалізації можуть бути залучені діуретичні та гіпоазотемічні властивості фітопрепарату.

Узагальнення результатів, отриманих на моделі ГН, гліцеролової та етиленгліколевої ГНН [5], свідчить, що нефропротекторна дія екстракту яглиці проявляється при різних за етіопатогенезом ураженнях нирок.

#### ВИСНОВКИ

1. Екстракт яглиці звичайної чинить нефропротекторний ефект на моделі гентаміцинової нефропатії в щурів.
2. Екстракт яглиці нормалізує парціальні ниркові функції, зменшує вираженість протеїнурії, азотемії, змін гістоструктури нирок.
3. Нефропротекторна дія екстракту яглиці звичайної є дозозалежною.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. - Барнаул, 1972. - 199 с.
2. Лікарські рослини: Енциклопед. довід. / Відп. ред. А.М. Гродзинський. - К.: Голов. ред. УРЕ, 1990. - 544 с.
3. Таран О., Таран А. Медикаментозні нефропатії // Ліки України. - 2002. - №11. - С.9-11.
4. Товчига О.В., Штриголь С.Ю., Садін А.В., Гришина Т.Р. Вплив препаратів яглиці звичайної (Aegorodium podagraria L.) на нирковий кровоток у щурів // Фармакологія 2006 - крок у майбутнє. Тези доп. III Нац. з'їзду фармакологів України, м. Одеса, 17-20 жовтня 2006 р. - Одеса, 2006. - С.173.
5. Товчига О.В., Штриголь С.Ю., Степанова С.І. Вплив екстракту яглиці звичайної на перебіг нефротоксичної ниркової недостатності в експерименті // Експериментальна та клінічна медицина. - 2007. - №1. - С.33-37.
6. Ali B.H. Agents ameliorating or augmenting experimental gentamicin nephrotoxicity: some recent research // Food Chem. Toxicol. - 2003. - №11. - P.1447-1452.
7. Ali B.H., Al-Wabel N., Mahmoud O. et al. Curcumin has a palliative action on gentamicin-induced



- nephrotoxicity in rats // *Fund. Clin. Pharmacol.* - 2005. - №4. - P.473-477.
8. Chou C.L., Chen Y.H., Chau T. et al. Acquired bartter-like syndrome associated with gentamicin administration // *Am. J. Med. Sci.* -2005.-№3.- P.144-149.
9. Cronin R.E., Thompson J.R. Role of potassium in the pathogenesis of acute renal failure // *Miner. Electrolyte Metab.* - 1991. - №2. - P.100-105.
10. Silan C., Uzun O., Comunoglu N.U. et al. Gentamicin-induced nephrotoxicity in rats ameliorated and healing effects of resveratrol // *Biol. Pharm. Bull.* - 2007. - №1. - P.79-83.
11. Yao K., Kusaka H., Sano J-I. et al. Diuretic effect of KW-3902, a novel adenosine A1-receptor antagonist in various models of acute renal failure in rats // *Jpn. J. Pharmacol.* - 1994. - Vol.64. - P.281-288.

Надійшла 04.03.2008р.

О.В. Товчига, В.А. Сеница, С.Ю. Штрыголь, Н.С. Чёрная, С.И. Степанова

**Экстракт сныти обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.) уменьшает нефротоксичность гентамицина у крыс**  
 На модели гентамицинового поражения почек у крыс исследованы нефротропные свойства сухого экстракта сныти обыкновенной (100 мг/кг и 1 г/кг). Определено состояние выделительной функции почек в условиях спонтанного диуреза и водной нагрузки. Установлено, что экстракт сныти дозозависимо нормализует парциальные функции почек и оказывает гипоазотемический эффект. Антипротеинурические свойства фитопрепарата наиболее выражены в условиях спонтанного диуреза. Нефропротекторное действие экстракта сныти подтверждено морфологическими исследованиями.

**Ключевые слова:** сныть обыкновенная, почки, гентамицин, нефропротекторы

O.V. Tovchiga, V.O. Synytsia, S.Ju. Shtrygol', N.S. Chorna, S.I. Stepanova

**The gout weed (*Aegopodium podagraria* L.) extract reduces gentamicin nephrotoxicity in rats**

The gout weed dry extract (100 mg/kg and 1 g/kg) nephrotropic properties have been investigated on the model of gentamicin-induced renal injury in rats. The excretory renal function in spontaneous diuresis and water-loading test has been determined. It has been shown that the gout weed extract dose-dependently has normalized partial renal functions and rendered hypoazotemic effect. The antiproteinuric properties are most marked in spontaneous diuresis. The gout weed extract nephroprotective action has been verified with morphological investigations.

**Key words:** gout weed, kidney, gentamicin, nephroprotective agents

#### **Відомості про авторів:**

**Товчига Ольга Володимирівна**, магістр клінічної фармації, аспірант кафедри клінічної фармакології та фітотерапії інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету;

**Сеница Валерій Олексійович**, начальник обласного патологоанатомічного бюро, головний патологоанатом Чернігівської області;

**Штрыголь Сергій Юрійович**, д.мед.н., професор кафедри технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фарм. університету;

**Чорна Наталія Степанівна**, молодший науковий співробітник Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету;

**Степанова Світлана Іванівна**, к.фарм.н., доцент кафедри хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету.

#### **Адреса для листування:**

Штрыголь Сергій Юрійович, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, НФаУ, кафедра технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою ІПКСФ. Тел.: (057) 733-92-06; E-mail: shtrygol@mail.ru