



О.О. Койро, С.Ю. Штриголь

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ (*AEGOPodium PODAGRARIA L.*): СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: яглиця звичайна (*Aegopodium podagraria L.*), фітонпрепарати, гепатопротектори.

Досліджено гепатопротекторні властивості екстрактів, настоек кореневищ, листя та квіток яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria L.*) та її біологічно активних речовин на моделі тетрахлорметанового пошкодження печінки у мишей. Більшість препаратів запобігала летальності, проте максимальний гепатопротекторний ефект мали настойка, екстракт, білково-полісахаридний комплекс листя яглиці звичайної та флавоноїд трифолін. Вони не тільки знижували летальність, але й запобігали цитолізу, зменшували коефіцієнт маси печінки.

Гепатопротекторный потенциал сныти обыкновенной (*Aegopodium podagraria L.*): скрининговое исследование

О.О. Койро, С.Ю. Штриголь

Исследованы гепатопротекторные свойства экстрактов, настоек из корневых, листьев и цветков сныти обыкновенной (*Aegopodium podagraria L.*) и ее биологически активных веществ на модели тетрахлорметанового повреждения печени у мышей. Большинство препаратов предупреждали летальность, однако максимальный гепатопротекторный эффект оказывали настойка, экстракт, белково-полисахаридный комплекс листьев сныти обыкновенной и флавоноид трифолин. Они не только снижали летальность, но и предупреждали цитоллиз, уменьшали коэффициент массы печени.

Ключевые слова: сныть обыкновенная (*Aegopodium podagraria L.*), фитонпрепараты, гепатопротекторы.

Hepatoprotective potential of goutweed (*Aegopodium podagraria L.*): screening

О.О. Койро, С.Ю. Штриголь

The hepatoprotective activity of goutweed (*Aegopodium podagraria L.*) roots, leaves, flowers extracts and tinctures as well as goutweed biologically active substances have been investigated in mice with carbon tetrachloride-induced liver injury. Most of them prevented lethality, but the most effective hepatoprotective preparations were as follows: the extract, the tincture, the protein-polysaccharide complex of goutweed leaves and flavonoid trifolin. They not only improved survival rate, but counteracted cytolysis and normalized liver weight ratio.

Key words: goutweed (*Aegopodium podagraria L.*), herbal drugs, hepatoprotective agents.

На сьогодні досить поширені захворювання печінки різної етіології. 25–50% гепатитів, у тому числі таких, що супроводжуються печінковою недостатністю, є наслідком токсичної дії лікарських препаратів [7]. Проте, немає гепатопротектора, що цілком задовольняв би вимоги клініки. Тому доцільним є пошук нових гепатопротекторних засобів, що за ефективністю переважають відомі препарати. Особливу увагу привертає яглиця звичайна (ЯЗ; *Aegopodium podagraria L.*) – багаторічна трав'яниста рослина родини селерові (*Apiaceae*). Вона має значну сировинну базу в Україні і завдяки швидкому вегетативному розмноженню швидко її поновлює [6]. Препаратам ЯЗ властиві нефропротекторна, гіпоурикемічна та гіпоглікемічна дії [2,3,5]. Про гепатозахисні властивості її препаратів може свідчити зменшення токсичної дії поліхіміотерапії: на фоні застосування екстракту ЯЗ визначено зниження рівня дистрофії та некрозу гепатоцитів [1]. Широкий спектр метаболічних ефектів і наявність достатньої сировинної бази свідчать, що ЯЗ – перспективне джерело для створення лікарських засобів, у тому числі з гепатопротекторною активністю.

МЕТА РОБОТИ

Провести скринінг препаратів і біологічно активних речовин ЯЗ на гепатопротекторну дію, встановити препарат-лідер для подальшого поглибленого вивчення.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження гепатопротекторної дії препаратів яглиці звичайної виконано на рандомбредних мишах-самцях ма-

сою 15–20 г згідно з «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (2001).

Гострий токсичний гепатит у мишей викликали одноразовим введенням 50% олійного розчину тетрахлорметану (ТХМ) в дозі 10 мл/кг у шлунок [4]. Тварин розподіляли на такі групи: інтактний контроль, модельна патологія (ТХМ) та тварини, що отримували водні екстракти кореневищ (200 мг/кг та 1 г/кг), листя (200 мг/кг та 1 г/кг) і квіток (200 мг/кг та 1 г/кг), позбавлені спирту настоек кореневищ (1 та 5 мл/кг), листя (1 та 5 мл/кг) і квіток (1 та 5 мл/кг), ефірну олію квіток (1 мг/кг), білково-полісахаридний комплекс (БПСК, 200 мг/кг), ліпофільну фракцію листя (100 мг/кг) ЯЗ, флавоноїд трифолін (50 мг/кг), ізольований з сировини ЯЗ, а також препарат порівняння – силібор у дозі 200 мг/кг [4]. Вибір доз препаратів і біологічно активних речовин ЯЗ зумовлений даними, отриманими у попередніх серіях дослідів при вивченні їх нефропротекторної активності [3].

Тварини отримували препарати внутрішньошлунково у лікувальному режимі протягом 3 днів. На третій день препарати вводили за 1 год до та через 2 год після впливу токсину. Інтактні миші та тварини групи модельної патології отримували внутрішньошлунково питну воду в еквівалентному об'ємі. Через добу після введення токсину мишей виводили з досліду під легким ефірним наркозом. Вилучали печінку та нирки, розраховували їх коефіцієнти маси. В плазмі крові (антикоагулянт – гепарин *in vitro*) визначали вміст загального білка за методом Лоурі, активність аланінаміно-



трансферази (АЛТ) та аспаратамінотрансферази (АСТ) за Райтманом-Френкелем, розраховували коефіцієнт де Рітиса, що свідчить про переважне пошкодження печінки або серця.

Значущість міжгрупових відмінностей оцінювали за U-критерієм Манна-Уїтні. У випадку реєстрації результатів в альтернативній формі використовували критерій ϕ (кутове перетворення Фішера). Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми STATISTICA (StatSoft Inc., США, версія 6.0).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Введення ТХМ супроводжувалось високою летальністю в групі модельної патології – 33,3%. Активність АЛТ зростала у 3,1 раза, АСТ – у 1,8 раза порівняно з інтактним контролем (табл. 1). Коефіцієнт де Рітиса знижувався до 0,71 проти 1,42 у інтактних мишей, що переконливо свідчить про тяжке пошкодження печінки. Орган набував кремового кольору, малюнок поверхні печінки був неоднорідний, на 32% збільшувався його коефіцієнт маси.

Інтегральним показником гепатопротекторної дії більшості препаратів ЯЗ було достовірне зниження летальності. Проте, виходячи з активності трансаміназ, стримували цитоліз лише препарати листя ЯЗ (настойка в дозах 1 та 5 мл/кг, екстракт у дозах 200 мг/кг та 1 г/кг, БПСК в дозі 200 мг/кг) та трифолін (50 мг/кг). Екстракт листя ЯЗ не поступався за ефективністю силібору в дозі 200 мг/кг, а настойка, трифолін

і БПСК навіть перевершували його. Вони не тільки ефективно знижували ферментемію, але й сприяли нормалізації коефіцієнту де Рітиса, що є прогностично сприятливою ознакою перебігу токсичного процесу та доводить їх захисну дію на печінку. Макроскопічні зміни були менш виражені, ніж у тварин групи модельної патології, проте були наявними порівняно з інтактними мишами. Достовірні відмінності у вмісті загального білка в плазмі крові відсутні.

Настойка кореневищ в обох дозах не впливала на виживаність тварин, для настойки квіток ефект виявився дозозалежним. Доза 1 мл/кг запобігала летальності, на відміну від дози 5 мл/кг. Слід зауважити, що, незважаючи на відсутність впливу на цитоліз, саме настойка квіток забезпечувала максимальну нормалізацію коефіцієнта маси печінки – $4,89 \pm 0,20$ ($p < 0,01$) в дозі 1 мл/кг та $4,85 \pm 0,21$ ($p < 0,01$) в дозі 5 мл/кг проти $6,44 \pm 0,31$ у групі модельної патології та $4,87 \pm 0,13$ у інтактних мишей. Можливо, це пов'язано з потужною протизапальною дією препарату, що зумовлена особливостями фітохімічного складу. Крім того, у більшості тварин, що отримували настойку квіток, печінка макроскопічно мало відрізнялась від інтактної. Ліпофільна фракція листя, як і ефірна олія квіток ЯЗ, навіть дещо збільшувала активність трансаміназ. Екстракт квіток дозозалежно знижував активність АСТ до $2,65 \pm 0,16$ ммоль/(год·л) ($p < 0,05$) на фоні дози 200 мг/кг та до $2,94 \pm 0,12$ ммоль/(год·л)

Таблиця 1

Вплив препаратів, біологічно активних речовин яглиці звичайної та силібору на виживаність мишей, коефіцієнти маси печінки та нирок, біохімічні показники крові в мишей з тетрахлорметановим гепатитом

Група тварин	n	Виживаність, %	Коефіцієнт маси, %		АЛТ, ммоль/(год·л)	АСТ, ммоль/(год·л)	Коефіцієнт де Рітиса		
			печінка	нирки					
Інтактний контроль	10	100	$4,87 \pm 0,13$	$1,29 \pm 0,07$	$1,39 \pm 0,26$	$1,70 \pm 0,05$	$1,42 \pm 0,25$		
Модельна патологія (ТХМ)	15	66,7*	$6,44 \pm 0,31^{**}$	$1,45 \pm 0,09$	$4,32 \pm 0,06^{**}$	$3,06 \pm 0,05^{**}$	$0,71 \pm 0,02^{\dagger}$		
Настойки + ТХМ	кореневища	1 мл/кг	6	33,3 [§]	$5,92 \pm 0,73$	$1,34 \pm 0,08$	$3,94 \pm 0,00^{\S}$	$3,56 \pm 0,04^{\S}$	$0,90 \pm 0,02^{\dagger}$
		5 мл/кг	6	66,7*	$5,42 \pm 0,08^{**\dagger}$	$1,34 \pm 0,03$	$4,08 \pm 0,10^{**\S\S}$	$3,30 \pm 0,05^{**\S\S}$	$0,81 \pm 0,03^{\dagger}$
	листя	1 мл/кг	6	100 [†]	$5,70 \pm 0,16^{**}$	$1,40 \pm 0,07$	$2,38 \pm 0,14^{**\S\S}$	$1,85 \pm 0,10^{**\S\S}$	$0,76 \pm 0,05$
		5 мл/кг	6	100 [†]	$5,66 \pm 0,19^{**}$	$1,49 \pm 0,07$	$2,20 \pm 0,11^{**\S\S}$	$1,83 \pm 0,06^{**\S\S}$	$0,81 \pm 0,04$
	квітки	1 мл/кг	6	100 [†]	$4,89 \pm 0,20^{**\S}$	$1,40 \pm 0,10$	$4,21 \pm 0,24^{**\S\S}$	$3,06 \pm 0,02^{**\S\S}$	$0,74 \pm 0,05^{\dagger}$
		5 мл/кг	6	66,7*	$4,85 \pm 0,21^{**\S}$	$1,60 \pm 0,17$	$4,21 \pm 0,15^{**\S}$	$3,04 \pm 0,06^{**\S\S}$	$0,73 \pm 0,03$
Екстракти + ТХМ	кореневища	200 мг/кг	6	100 [†]	$5,21 \pm 0,29^{\dagger}$	$1,48 \pm 0,13$	$4,30 \pm 0,11^{**\S\S}$	$3,25 \pm 0,04^{**\S\S}$	$0,76 \pm 0,02$
		1 г/кг	6	100 [†]	$5,07 \pm 0,11^{**\S}$	$1,45 \pm 0,04$	$4,20 \pm 0,11^{**\S\S}$	$3,13 \pm 0,04^{**\S\S}$	$0,75 \pm 0,02$
	листя	200 мг/кг	10	100 [†]	$6,14 \pm 0,27^{**}$	$1,48 \pm 0,07$	$3,61 \pm 0,14^{**\S\S}$	$2,36 \pm 0,04^{**\S\S}$	$0,66 \pm 0,03^{\dagger}$
		1 г/кг	8	100 [†]	$5,94 \pm 0,27$	$1,41 \pm 0,09$	$3,84 \pm 0,03^{**\S\S}$	$2,19 \pm 0,09^{**\dagger}$	$0,59 \pm 0,02^{**\dagger}$
	квітки	200 мг/кг	6	100 [†]	$5,21 \pm 0,25^{\dagger}$	$1,62 \pm 0,09^{\S}$	$5,01 \pm 0,02^{**\S\S}$	$2,65 \pm 0,16^{**\dagger}$	$0,53 \pm 0,03^{**\S\S}$
		1 г/кг	5	100 [†]	$5,83 \pm 0,45^{\dagger}$	$1,62 \pm 0,19$	$4,97 \pm 0,03^{**\S\S}$	$2,94 \pm 0,12^{**\S\S}$	$0,59 \pm 0,02^{**\dagger}$
Трифолін (50 мг/кг) + ТХМ	6	100 [†]	$5,76 \pm 0,11^{**}$	$1,42 \pm 0,07$	$2,40 \pm 0,15^{**\S\S}$	$2,00 \pm 0,13^{\dagger\dagger}$	$0,84 \pm 0,04^{\dagger}$		
БПСК листя (200 мг/кг) + ТХМ	10	100 [†]	$5,49 \pm 0,20^{\dagger}$	$1,46 \pm 0,05$	$2,29 \pm 0,10^{\dagger\dagger}$	$2,03 \pm 0,12^{\dagger\dagger}$	$0,90 \pm 0,07^{\dagger}$		
Ліпофільна фракція листя (100 мг/кг) + ТХМ	6	100 [†]	$5,72 \pm 0,61$	$1,33 \pm 0,11$	$4,93 \pm 0,04^{**\S\S}$	$3,31 \pm 0,11^{**\S\S}$	$0,67 \pm 0,02^{\dagger}$		
Ефірна олія квіток (1 мг/кг) + ТХМ	6	100 [†]	$5,74 \pm 0,25^{**}$	$1,32 \pm 0,07$	$4,92 \pm 0,04^{**\dagger\dagger}$	$3,49 \pm 0,05^{**\dagger\dagger}$	$0,71 \pm 0,01^{\dagger}$		
Силібор (200 мг/кг) + ТХМ	11	90,9	$5,95 \pm 0,27^{**}$	$1,39 \pm 0,05$	$3,17 \pm 0,18^{**\dagger\dagger}$	$2,26 \pm 0,04^{**\dagger\dagger}$	$0,73 \pm 0,05^{\dagger}$		

Примітки: Результати наведено у вигляді $M \pm m$; n – кількість тварин у групі; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достовірні відмінності відносно до інтактного контролю; [†] $p < 0,05$; ^{††} $p < 0,01$ – відносно до групи модельної патології; [§] $p < 0,05$, ^{§§} $p < 0,01$ – відносно до групи силібору.



($p > 0,05$) на фоні дози 5 мл/кг проти $3,06 \pm 0,05$ ммоль/(год·л) у тварин з модельною патологією, але сприяв достовірному зростанню активності АЛТ до $5,01 \pm 0,04$ ммоль/(год·л) та $4,97 \pm 0,03$ ммоль/(год·л) проти $4,32 \pm 0,06$ ммоль/(год·л) відповідно. Така особливість, імовірно, може бути пов'язана з інверсією антиоксидантної дії у прооксидантну [8], оскільки в екстракті квіток міститься значна кількість фенольних сполук (флавоноїди, гідроксикоричні кислоти).

ВИСНОВКИ

Встановлено, що настойка листя яглиці звичайної у дозах 1 та 5 мл/кг, екстракт листя яглиці у дозах 200 мг/кг та 1 г/кг, трифоліну в дозі 50 мг/кг та БПСК у дозі 200 мг/кг мають гепатопротекторну активність при тетрахлорметановому гепатиті у мишей і не поступаються або навіть перевершують за ефективністю препарат порівняння – силібор у дозі 200 мг/кг. Отримані дані обґрунтовують доцільність поглибленого вивчення гепатопротекторної активності зазначених препаратів-лідерів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агеев В.А. Коррекция токсического действия полихимиотерапии экстрактом сънги обыкновенной / В.А. Агеев, А.В. Сенькова, М.А. Ханина [и др.] // Фармация. – 2010. – №6. – С. 36–38.
2. Койро О.О. Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) та 3-о-галактозиду кемпферолу на обмін сечової кислоти у мишей в нормі та за гіперурикемії / О.О. Койро, С.Ю. Штрыголь // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – №8 (28). – С. 47–52.
3. Койро О.О. Ренальные эффекты суммарных препаратов сънги обыкновенной (*Aegorodium podagraria* L.) и еЕ биологически активных веществ в здоровом организме, их влияние на течение острой почечной недостаточности токсического генеза / О.О. Койро, С.Ю. Штрыголь // Физиология и патология почек и водно-солевого обмена: Мат. Международной научной конференции, г. Владикавказ, 19–20 декабря 2012 г. – Владикавказ, 2012. – С. 144–149.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / [под ред. Р.У. Хабриева]. – М.: Медицина, 2005. – 832 С.
5. Товчига О.В. Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) на метаболічні процеси в мишей із алоксановим цукровим діабетом / О.В. Товчига // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – №5. – С. 73–78.
6. Штрыголь С.Ю. Сънги обыкновенная (*Aegorodium podagraria* L.). Перспективы применения в медицине / С.Ю. Штрыголь, С.И. Степанова, Товчига О.В. [та ін.] // Провизор. – 2008. – №7. – С. 50–53.
7. Histological patterns in drug-induced liver disease / R. Ramachandran, S. Kakar // J Clin Pathol. – 2009. – Vol. 62. – P. 481–492.
8. Rangan G.K. Dietary quercetin augments activator protein-1 and does not reduce nuclear factor-kappa B in the renal cortex of rats with established glomerular disease / G.K. Rangan, Y. Wang, D.C. Harris // Nephron. – 2002. – Vol. 90, №3. – P. 313–319.

Відомості про авторів:

Койро О.О., аспірант каф. фармакології НФаУ.
Штрыголь С.Ю., д. мед. н., професор, зав. каф. фармакології НФаУ.

Поступила в редакцію 19.03.2013 г.