

О. В. Товчига, С. Ю. Штриголь, Ю. Б. Лар'яновська

Вплив настойки яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) та метформіну на гістоструктуру та функцію нирок щурів з алоксановим діабетом

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: яглиця звичайна
(*Aegorodium podagraria* L.), алоксан,
метаболізм глюкози, антигіперглікемічні
засоби, метформін

Зростає увага до субстанцій рослинного походження як потенційних протидіабетичних препаратів із полімодальною дією. Комплаєнтність та інтерес пацієнтів до рослинних засобів також є значними. Ці засоби часто вживають як додаткові на тлі традиційної терапії та без консультацій з лікарем. Така ситуація є підґрунтям розвитку фармакокінетичних та фармакодинамічних взаємодій [1], з чого постає необхідність верифікації ефективності та безпечності комбінацій рослинних субстанцій з протидіабетичними препаратами.

Раніше було показано, що за поєднаного застосування метформіну з настойкою яглиці звичайної (ЯЗ, *Aegorodium podagraria* L., Аріасеае) його активність виявляється в менших дозах (зниження ефективної дози метформіну в інтактних щурів [2], пермісивний вплив відносно нормалізації обміну вуглеводів та ліпідів на тлі високої дози дексаметазону [3, 4], а також щодо нормалізації метаболізму глюкози в тварин з інсулінорезистентністю, спричиноюю низькими дозами дексаметазону та первинними порушеннями ліпідного обміну [4]).

Настойці ЯЗ *per se* притаманний сприятливий вплив на обмін вуглеводів, пуриновий обмін, а також нефропротекторні властивості [5, 6]. Антигіперглікемічну дію настойки після курсового введення верифіковано на моделі алоксанового діабету (АД) у мишей [7], також визначено її вплив на гістоструктуру печінки та нирок [8]. Оскільки

ки алоксанова модель залишається однією з базових для доклінічного вивчення потенційних протидіабетичних засобів [9–11], було доцільним використати її для додаткової верифікації ефективності комбінації настойки ЯЗ із метформіном. Ефективність метформіну за умов АД, яка пов'язана як з екстрапанкреатичними ефектами, так і з захисним впливом на підшлункову залозу (ПЗ), сьогодні доведено в численних роботах [12–14]. У період максимально виражених змін гістоструктури ПЗ, коли АД маніфестується в більшості щурів – через 72 год після введення алоксану [10, 14, 15] – досліджувана комбінація настойки ЯЗ (1 мл/кг) та метформіну (100 мг/кг) забезпечувала часткову нормалізацію стану панкреатичних острівців з протидією загибелі клітин, а також надмірній проліферації в місцях типового розташування α -клітин (останній ефект на тлі монотерапії не виявлявся). Комбінація повною мірою перешкоджала змінам гістоструктури печінки та не змінювала здатність метформіну до нормалізації структури судинної стінки. У цих тварин також частково відновлювалися інсулінемія та коефіцієнт інсулінорезистентності, вплив на глікемію в досліджені терміни не сягав достовірного рівня (у разі вимірів за умов наркозу) [16], хоча у віддалені терміни АД настойка чинила вірогідну гіпоглікемічну дію в мишей (за вимірів базальної глікемії) [7]. З урахуванням цих результатів і з огляду на багатогранну фармакодинаміку настойки ЯЗ, яка включає нефропротекторну дію [5, 7], та політропність ефектів метформіну [12, 13, 17], було доцільним визначити вплив поєднаного застосування настойки

яглиці звичайної та метформіну на гістоструктуру та функції нирок у ранні терміни АД у щурів, що й стало *метою дослідження*. Це дослідження також важливе для верифікації безпечності комбінації.

Матеріали та методи. Настойку ЯЗ одержано за стандартною технологією відповідно до вимог ДФУ (детально розглянуто в джерелах [3, 5]).

Досліди проведено на рандомбредних щурах-самцях масою 150–190 г з дотриманням рекомендацій Європейської конвенції з питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей. Щурів було рандомізовано на 5 груп ($n = 8-14$): група I – інтактний контроль (ІК, 0,9 % розчин натрію хлориду підшкірно (п/ш) + питна вода внутрішньошлунково (в/ш)); група II – модельна патологія (МП, АД + питна вода в/ш); група III – АД + метформін, 100 мг/кг внутрішньоочеревино (в/о); група IV – АД + настойка ЯЗ, 1 мл/кг в/ш; група V – АД + метформін, 100 мг/кг в/о + настойка ЯЗ, 1 мл/кг в/ш.

АД відтворювали одноразовим п/ш уведенням алоксану моногідрату (Sigma, USA) у дозі 150 мг/кг [11] (з урахуванням ефективності цієї дози в попередніх дослідах [12]), за 16 год до введення тварин позбавляли корму, але не питної води. Протягом 1 доби після введення алоксану щури мали доступ до споживання 5 % розчину глюкози для попередження надмірної гіпоглікемії впродовж гострої фази ураження панкреатичних острівців з вивільнення інсуліну.

Першу дозу настойки ЯЗ вводили за 40–50 хв до введення алоксану, першу дозу метформіну – через 40–50 хв після нього (з метою мінімізації фармакокінетичних взаємодій). Дози настойки ЯЗ та метформіну обрано як ефективні в експерименті [2–8] та [17] відповідно. Надалі ці препарати вводили 1 раз на 1 день. Щури груп ІК та МП одержували питну воду за аналогічною схемою.

На 3 день після введення досліджуваних препаратів визначали функцію нирок за умов водного діурезу (2-год збір сечі після навантаження питною водою в кількості 3 % маси тіла). На 4 день через

40–50 хв після введення препаратів наркотизованих тварин виводили з досліду та одержували плазму крові (антикоагулянт – гепарин *in vitro*), вилучали нирки. Термін дослідження обрано, виходячи з даних щодо максимальної вираженості змін ПЗ (гістологічно верифіковано в роботі [15]) та маніфестації АД у більшості щурів [10, 14].

У плазмі крові та в сечі визначали вміст креатиніну за реакцією з пікріновою кислотою, сечовини – за реакцією з діацетилмонооксимом, сечової кислоти (СК) – уриказним методом у плазмі крові та за реакцією з фосфорновольфрамним реактивом – у сечі (стандартні набори НВП «Філісіт-Діагностика» і ТОВ «СпайнЛаб»), натрію та калію в плазмі крові – методом фотометрії полум'я, білка в сечі – за реакцією з сульфосаліциловою кислотою. За загальноновживаними формулами розраховували екскрецію сечовини, СК, білка, натрію та калію, коефіцієнт Na^+/K^+ сечі, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), відносну реабсорбцію води (RH_2O) та іонів натрію, їхню проксимальну та дистальну реабсорбцію (RpNa^+ and RdNa^+) [18].

Для оцінки стану прооксидантно-антиоксидантного балансу в гомогенатах нирок визначали вміст ТБК-реактивних (коефіцієнт молярної екстинкції триметинового комплексу $1,56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$); кількість SH-груп низькомолекулярних сполук (НМС, переважно відновлений глутатіон) за методом G. L. Ellman (коефіцієнт молярної екстинкції 2-нітро-5-тіобензоату – $1,4 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) після висадження високомолекулярних сполук розчином кислоти сульфосаліцилової. Також встановлювали активність каталази (коефіцієнт молярної екстинкції перекису водню $2,22 \cdot 10^4 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) та активність СОД за інгібуванням автоокиснення адреналіну. Виміри здійснено на спектрофотометрі СФ-26.

Фрагменти нирок фіксували в 10 % розчині формаліну, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації, заливали в парафін. Зрізи фарбували гематоксилином та еозином. Перегляд і фотографування препаратів здійснено на мікроскопі «Granum DCM 310» з

цифровою камерою «Granum DCM 310» (комп'ютер Pentium 2,4GHz, програма TourView).

Зважаючи на сучасні підходи до обробки результатів фармакологічних досліджень [19], обраховано медіани, 25 та 75 % процентиля, крім того, надано середні арифметичні та їхні стандартні помилки ($M \pm m$). Центральні тенденції незалежних виборок порівнювали за критерієм U Манна-Уїтні, зв'язок між окремими показниками – за коефіцієнтом кореляції Спірмена ρ .

Результати та їх обговорення. У досліджений період АД розвивалось ураження ПЗ з деструктивними змінами та загибеллю в місцях типової локалізації β -клітин та інтенсифікацією проліферації в місцях типової локалізації α -клітин [16] з імовірною гіперглюкагонемією. Це призводило до значної гіперглікемії на тлі п'ятиразового зменшення інсулінемії та зниження коефіцієнта інсулінорезистентності. Відомо, що селективність токсичної дії алоксану є відносною [9], у печінці нелікованих щурів з АД у період дослідження за збереження балкової структури зростала кількість гепатоцитів з типовими ознаками апоптозу, у деяких тріадах розвивалося фібринодне набухання судинної стінки артерії, плазморрагії, помірна клітинна мононуклеарна інфільтрація жовчних протоків [16]. Отримані в даному дослідженні результати узгоджуються з даними щодо безпосередньої токсичної дії алоксану на клітини ниркових каналців, з

якою навіть пов'язують летальність тварин [9]. Так, на відміну від даних групи ІК, в якій спостерігали нормальну гістоструктуру нирок, у групі МП практично в усіх щурів знайдені зміни каналцевого апарату, переважно в обох частинах петлі Генле (локалізація в зовнішній зоні кори), у деяких випадках зміни реестрували в поодиноких чи малочисельних проксимальних каналцях нефронів. Вираженість змін варіювала від помірної гідропічної вакуолізації клітин (про яку свідчили звуження просвіту каналців, зміщення ядер до периферії, поява в цитоплазмі вакуолей, рис. 1) до деструкції, дезорганізації, проліферації нефроцитів. За виразної дезорганізації нефротелію в просвіті каналців помічена значна кількість клітин з ознаками апоптотичних змін (виражено ацидофільна цитоплазма та конденсація й фрагментація ядра), значно інтенсифіковано мітоз (рис. 2).

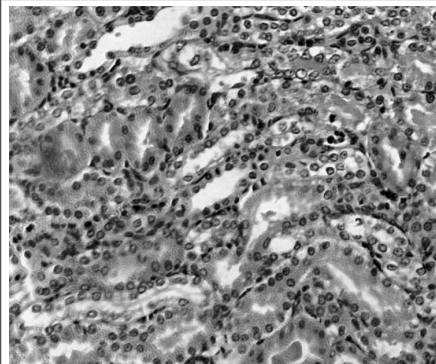


Рис. 1. Нирка щура з алоксановим діабетом групи модельної патології. Помірна гідропічна вакуолізація нефроцитів у петлях Генле. Гематоксилін-еозин. $\times 300$

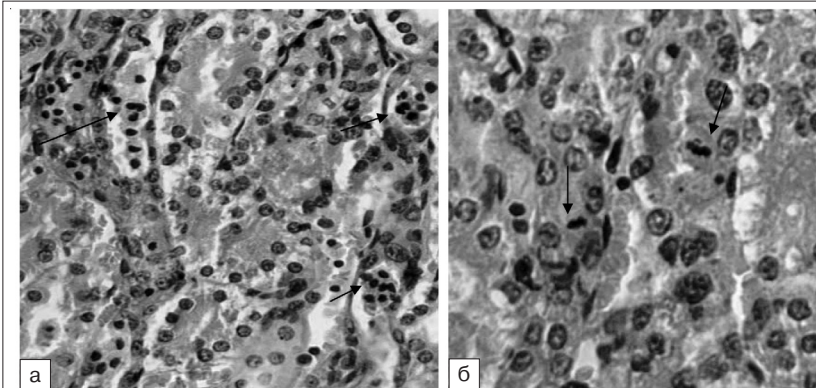


Рис. 2. Нирка щура з алоксановим діабетом групи модельної патології: а – дезорганізація нефротелію петель Генле, клітини з ознаками апоптотичних змін, у просвіті каналців ($\times 250$); б – мітоз (стрілки) у нефроцитах ($\times 400$). Гематоксилін-еозин

Щодо стану клубочкового апарату, у більшості препаратів тварин групи МП судинні клубочки та їхні капсули зберігали типову будову. Але у деяких щурів судинний клубочок повністю заповнював капсулу, мезангіальні клітини проліферували; клубочки мали вигляд ущільнених або цілком зморщених округлих утворень, поодинокі клубочки були зруйновані цілком чи частково (рис. 3).

У нирках тварин, лікованих метформіном, були відсутні зміни капілярів клубочків. Але в 60 % щурів, у кортико-медулярній зоні, в області петлі нефронів, рідко – у проксимальній частині каналців нефронів простежена вакуолізація, іноді дезорганізація нефротелію. Просвіт частини каналців розширений, частково або повністю виповнений гіаліновими циліндрами. Стінка частини каналців вистелена

сплосченими епітеліальними клітинами, що в деяких з них злущувалися (рис. 4). Мікроскопічна картина нагадує картину «ниркової струми, або цитоподібної нирки».

У нирках усіх щурів, які одержували настійку, як і в лікованих метформіном щурів, на противагу тваринам групи МП відсутні зміни капілярів клубочків, їхнього розміру та просторової структури. На відміну від груп МП та монотерапії метформіном, у цих тварин також спостерігали нормальну гістоструктуру каналців, яка не мала суттєвих розбіжностей з ІК. Не виявлено ознак деструкції, дезорганізації, дистрофії та проліферації клітин у межах петлі Генле (рис. 5).

У нирках тварин, яким вводили досліджувану комбінацію, як і в інших групах лікованих тварин, змін структури клубочків не спостерігали. У 50 %

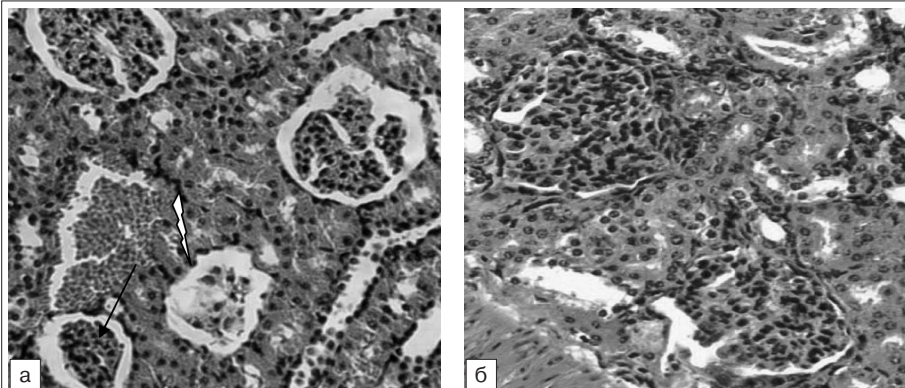


Рис. 3. Нирка щура з алоксановим діабетом групи модельної патології: а – видно ущільнений зморщений судинний клубочок (стрілка чорна), частково зруйнований (стрілка біла) і незмінені клубочки; б – судинні клубочки заповнюють всю порожнину капсули, проліферація мезангіальних клітин. Гематоксилін-еозин. $\times 200$

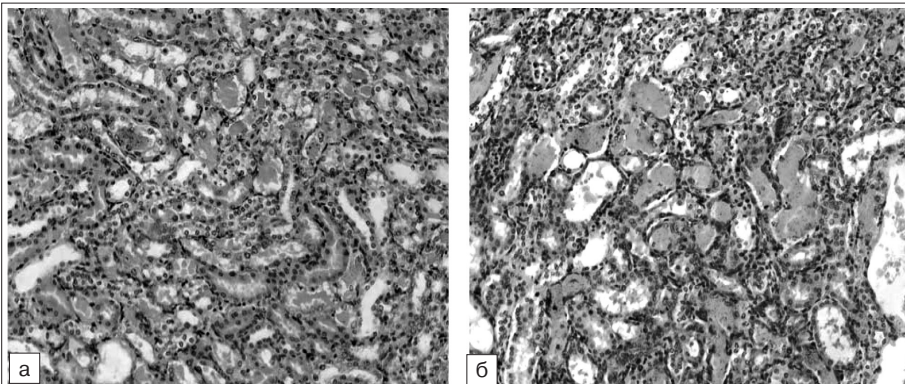


Рис. 4. Нирка щура з алоксановим діабетом, який одержував метформін. Канальці різних частин нефронів (а – кіркової речовини, б – кортико-медулярної зони) заповнені гіаліновими циліндрами, епітелій вакуолізований, місцями злущений. Гематоксилін-еозин. $\times 200$

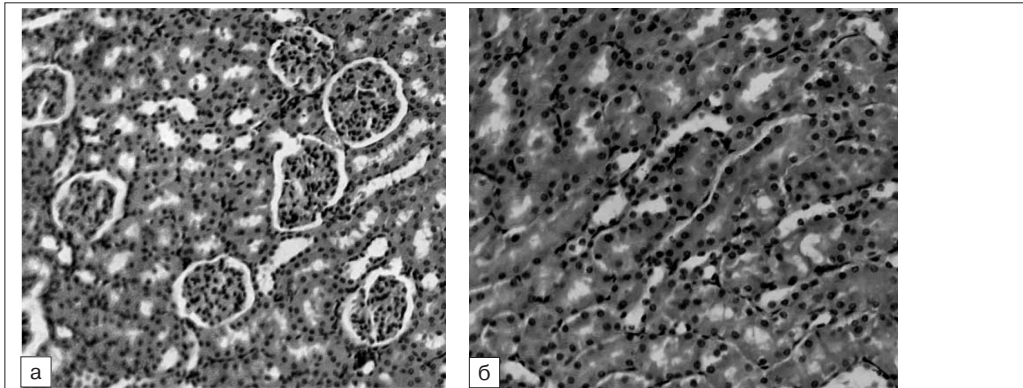


Рис. 5. Нирка щура з алоксановим діабетом, який одержував настойку яглиці звичайної. Нормальна структура клубочків (а, $\times 200$) та нефротелію проксимальних, дистальних частин каналців, петель Генле (б, $\times 250$). Гематоксилін-еозин

щурів відсутні зміни й у каналцях (рис. 6а), у решти зміни подібні до таких, що наявні на тлі метформіну: вакуолізація та дезорганізація нефротелію в кортико-медулярній зоні, в області петлі нефронів, просвіт деяких каналців розширений, вивпунений гіаліновими циліндрами, у поодиноких каналцях епітеліальні клітини злущуються в просвіт (рис. 6б).

Отже, незважаючи на протидію розвитку уражень каналців та апоптотичним змінам нефротелію, на тлі метформіну (як *per se*, так і в поєднанні з настойкою) у просвіті каналців виявлялися гіалінові циліндри. Віддавна відомо, що вони мають каналцеве походження (що узгоджується з відсутністю патологічних змін клубочків у нашому дослідженні), оскільки складаються переважно з білка Тамма-Хорсфалла [20] – глікопротеїна, що

синтезується епітелієм у товстому висхідному сегменті петлі Генле. Здатність цього білка до формування структури типу «колоїдного матриксу», яка дозволяє протидіяти конкрементоутворенню, поєднується з можливістю полімеризації з наступним формуванням циліндрів за зростання його рівня, підвищення осмолярності (тобто концентрованішої первинної сечі) чи зниження рН каналцевої рідини [21]. Такі явища були наявні в групах, лікованих метформіном (табл. 1): за стабільного рівня натрію в плазмі крові його відносна реабсорбція на тлі монотерапії метформіном була достовірно нижчою, ніж у групі МП, на відміну від групи МП, достовірно зменшувався дистальний транспорт натрію, його екскреція мала стійку тенденцію до зростання. За таких умов можливо, що більша осмотична концентрація первинної сечі

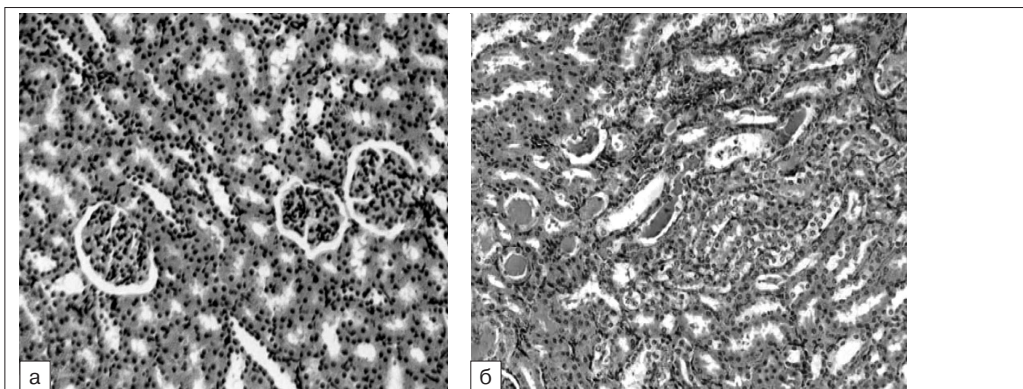


Рис. 6. Нирка щура з алоксановим діабетом, який одержував настойку яглиці звичайної в поєднанні з метформіном: а – нормальний стан клубочків та каналців; б – вакуолізація, дезорганізація нефротелію частини каналців кортико-медулярної зони, петель нефронів. Гематоксилін-еозин. $\times 200$

створювала передумови для полімерізації білка Тамма-Хорсфалла. Прогностична значущість цих змін не є абсолютною з огляду на те, що вони відбувалися в найгострішому періоді АД, а гіалінові циліндри, хоча й залишаються маркером ураження нирок за наявності в значній кількості, однак можуть виявлятися й за відсутності ниркової патології, у тому числі на тлі дегідратації [22], що узгоджується з розглянутими вище зсувами процесів реабсорбції та вмістом електролітів у каналцевій рідині.

Недостатня захисна дія метформіну відносно епітелію каналців (апоптозично змінені клітини не виявлялися, однак у деяких випадках злуцнення епітеліальних клітин мало місце) може бути зумовленою відносно низькою дозою та особливостями моделі. Так, відомо, що навіть за тривалішого введення (28 днів) метформіну щурам із АД не відбувалося нормалізації гістоструктури нирок [23]. Поряд з цим сучасні дані свідчать на користь відсутності токсичної дії метформіну на нирки, навпаки, широко обговорюється його нефропротекторна дія, що в перспективі розширює сферу застосування [24, 25]. З огляду на розглянуті вище зміни структури нирок важливо, що за умов інших моделей метформін попереджував формування гіалінових циліндрів у собак після унілатеральної обструкції уретри [26] та в щурів із гентаміциновою нефропатією, що привертає особливу увагу з огляду на спрямованість нефротоксичної дії гентаміцину саме на епітелій каналців з первинним ураженням щіткової облямівки [27] і непрямо вказує на те, що наявність гіалінових циліндрів, ймовірно, віддзеркалює тимчасові зсуви складу первинної сечі та не є прогностично несприятливою.

Нефропротекторна дія метформіну може бути не асоційованою з впливом на АМРК [24], тим часом як цей вплив може бути спрямованим на процеси каналцевого транспорту: показана модульовальна дія на Na^+/H^+ транспортер, епітеліальні Na^+ канали, $\text{Na}^+-2\text{Cl}^- - \text{K}^+$ котранспортер, АТФ-залежні калієві канали [28] з можливістю модуляції

клубочково-каналцевого балансу [29] та відповіді на зміни сольового складу раціону [30]. Можна припустити, що використаної дози метформіну достатньо саме для модуляції транспортних систем за рахунок впливу на АМРК, але не для нефропротекторної дії за іншими механізмами. На це вказують зміни парціальних функцій нирок.

У всіх групах тварин, яким уводили алоксан, виявлялася тенденція до зниження ШКФ (табл. 1, відповідно зменшувався фільтраційний заряд натрію на тлі практично незмінної натріємії) та до зростання креатинінемії (у межах 5–27 %, за значної міжіндивідуальної варіабельності в групах МП та монотерапії метформіном та меншої варіабельності в групах, які одержували настоянку, за рахунок чого підвищення було достовірним). Реабсорбція води практично не змінювалася в групах МП та на тлі метформіну *per se* і навіть дещо зростала на тлі комбінації, тому діурез в обох групах щурів, що одержували метформін, знижувався (достовірно на тлі комбінації). У літературі є дані щодо можливості зменшення діурезу та кліренсу креатиніну на тлі метформіну в тварин з діабетом [31] (хоча в цьому дослідженні використана значно вища доза метформіну 350 мг/кг).

На відміну від груп, лікованих метформіном, у групі тварин на тлі настоянки *per se* реабсорбція води знижувалася (табл. 1, $p < 0,05$ відносно показника групи МП; $p = 0,08$ відносно показника ІК), що сприяло підтриманню діурезу. Аналогічні результати отримано раніше на мишах з АД за тривалішого введення настоянки [32]. Підтримання значного потоку каналцевої рідини, ймовірно, попереджувало формування гіалінових циліндрів. За комбінації з метформіном цей вплив настоянки на реабсорбцію води не виявлявся, що також співвідноситься з гістологічною картиною. Від'ємна кореляція між діурезом та креатиніном сечі в цій групі, як і в ІК, не виявлялася (табл. 1).

У всіх групах тварин з АД на тлі зменшеної ШКФ та фільтраційного заряду натрію зберігалася падіння проксимального транспорту цього катіона, дистальний транспорт також зменшувався,

Таблиця 1

Показники видільної функції нирок та натріємії в щурів з алоксановим діабетом за впливу настойки яглиці звичайної та метформіну, Q50, (Q25; Q75), $M \pm m; n = 6-12$

Показник	Інтактні тварини	Алоксановий діабет (модельна патологія)	Алоксановий діабет + Метформін, 100 мг/кг	Алоксановий діабет + Настойка яглиці, 1 мл/кг	Алоксановий діабет + Настойка яглиці, 1 мл/кг; + Метформін, 100 мг/кг
Діурез, мл/100 г за 2 год	2,38 (1,92–2,89) 2,42 ± 0,22	2,00 (1,35–2,39) 1,95 ± 0,16	1,88 (1,38–2,39) 2,04 ± 0,31	2,41 (2,23–2,91) 2,51 ± 0,33	1,70 *** (1,51–1,75) 1,65 ± 0,08
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв на 100 г	0,433 (0,286–0,594) 0,485 ± 0,107	0,334 (0,250–0,367) 0,317 ± 0,029	0,264 (0,205–0,422) 0,317 ± 0,049	0,227 (0,175–0,288) 0,260 ± 0,056	0,280 (0,225–0,409) 0,354 ± 0,100
Реабсорбція води, %	94,32 (93,66–96,80) 94,97 ± 0,85	94,70 (92,35–95,80) 93,84 ± 0,98	94,40 (93,68–95,27) 94,25 ± 0,70	90,49# (89,35–93,66) 91,23 ± 1,25	95,11 (94,03–96,34) 95,25 ± 1,16
Фільтраційний заряд Na ⁺ , мкмоль/хв на 100 г	67,6 (40,2–92,3) 69,6 ± 15,3	47,5 (38,6–55,3) 49,7 ± 4,42	36,6 (30,0–67,1) 45,80 ± 7,69	34,7 (28,7–43,0) 38,4 ± 6,61	47,1 (33,0–57,7) 52,7 ± 11,7
Відносна реабсорбція Na ⁺ , %	99,70 (99,24–99,77) 99,49 ± 0,19	99,71 (99,56–99,78) 99,64 ± 0,07	99,20# (98,91–99,66) 99,18 ± 0,17	98,97 (98,36–99,26) 98,83 ± 0,30	99,40 (99,31–99,52) 99,24 ± 0,32
Проксимальний транспорт Na ⁺ , ммоль/2 год	8,98 (6,32–11,3) 9,01 ± 1,85	5,38 (4,34–6,45) 5,65 ± 0,52	4,28 (3,41–7,59) 5,22 ± 0,90	3,77* (3,04–4,60) 4,22 ± 0,76	4,58 (3,65–6,86) 5,93 ± 1,81
Дистальний транспорт Na ⁺ , мкмоль/2 год	356 (251–386) 327,0 ± 37,9	282 (248–340) 294,0 ± 27,1	198* (188–293) 224,0 ± 24,8	389 (299–406) 342,0 ± 56,1	177*# (137–223) 183,0 ± 28,6
Екскреція Na ⁺ , мкмоль/100 г за 2 год	24,9 (14,9–34,8) 33,4 ± 11,4	23,4 (10,4–33,7) 25,20 ± 4,36	34,7 (12,2–64,5) 48,9 ± 14,7	33,8 (23,0–68,5) 47,4 ± 11,8	26,9 (21,7–78,4) 44,1 ± 14,3
Екскреція K ⁺ , мкмоль/100 г за 2 год	53,0 (27,1–101) 65,5 ± 16,7	31,7 (21,4–54,3) 36,40 ± 4,51	33,7 (28,6–41,6) 43,2 ± 10,4	31,1 (23,9–57,1) 40,50 ± 9,35	19,2 (16,5–51,0) 42,0 ± 18,7
Коефіцієнт Na ⁺ /K ⁺ сечі	0,519 (0,34–0,73) 0,578 ± 0,11	0,564 (0,36–0,88) 0,731 ± 0,12	0,997* (0,67–1,10) 1,11 ± 0,259	1,08** (1,01–1,46) 1,26 ± 0,19	1,19* (0,71–1,32) 1,57 ± 0,65
Натрій плазми крові, ммоль/л	154 (144–158) 150,0 ± 4,16	149 (142–155) 148,0 ± 2,45	151 (145–157) 151,0 ± 3,14	152 (147–163) 154,0 ± 5,13	144 (143–147) 145,0 ± 1,01
Білок сечі, г/л	0,066 (0,062–0,072) 0,068 ± 0,004	0,101** (0,080–0,156) 0,129 ± 0,016	0,083* (0,079–0,172) 0,140 ± 0,034	0,079* (0,076–0,080) 0,092 ± 0,016	0,114* (0,077–0,201) 0,154 ± 0,043
Екскреція білка, мг/100 г за 2 год	0,17 (0,12–0,22) 0,17 ± 0,02	0,21 (0,18–0,23) 0,21 ± 0,01	0,17 (0,15–0,25) 0,20 ± 0,02	0,19 (0,17–0,22) 0,20 ± 0,02	0,21 (0,13–0,35) 0,25 ± 0,06
Екскреція білка, мг/1 мкмоль креатиніну	0,036 (0,026–0,060) 0,043 ± 0,008	0,059* (0,054–0,071) 0,065 ± 0,005	0,061 (0,056–0,072) 0,069 ± 0,012	0,071* (0,063–0,088) 0,076 ± 0,008	0,056 (0,035–0,092) 0,072 ± 0,021
<i>Коефіцієнт кореляції</i>					
Діурез – креатинін сечі	–0,24 NS	–0,82 p < 0,01	–0,73 p < 0,02	–0,14 NS	–0,90 p < 0,05
Діурез – білок сечі	+0,33 NS	–0,85 p < 0,01	–0,82 p < 0,02	–0,61 NS	–0,15 NS

Примітка. Достовірні відмінності: з показниками інтактних тварин – *(p < 0,05), ***(p < 0,01); з показниками тварин групи модельної патології – *(p < 0,05), ***(p < 0,01); з показниками тварин, що одержували настойку – ^ (p < 0,05); n – кількість тварин у групах; NS – p > 0,05.

особливо виражено на тлі метформіну, тому екскреція натрію дещо зростала (за суттєвих міжіндивідуальних розбіжностей). У щурів, лікованих настійкою *per se*, дистальний транспорт натрію підтримувався на більш високому рівні ($p = 0,08$ відносно показника групи метформіну та $p = 0,09$ відносно показника групи, що одержувала комбінацію), однак це відбувалося на тлі більшого надходження натрію, проксимальний транспорт якого в цій групі був мінімальним. Тому екскреція натрію в цих щурів, як і в інших групах тварин з АД, тенденційно підвищувалася відносно МП. Екскреція калію зменшувалася в усіх групах тварин з АД, при цьому зростав коефіцієнт Na^+/K^+ сечі, що є ознакою послаблення мінералокортикоїдного контролю за дистальними каналцями. Щодо комбінації настійки з метформіном, то це є сприятливим, оскільки відомо, що за активації системи ренін-ангіотензин-альдостерон антигіперглікемічна дія метформіну може зменшуватися [31].

У всіх групах тварин з АД зростав вміст білка в сечі, його екскреція за 2 год збільшувалася не досить виражено з огляду на зниження діурезу ($p = 0,09$ у разі порівняння показників груп МП та ІК), однак, достовірне зростання виявлялося в групі МП, а також на тлі настійки *per se*, у разі перерахунку на кількість екскретованого креатиніну та об'єм клубочкового фільтрату (табл. 1, рис. 7). На тлі монотерапії настійкою тенденційно зменшувався лише вміст білка віднос-

но даних нелікованих тварин (це відповідає попереднім даним [32]). За умов монотерапії метформіном суттєвих відмінностей від даних групи МП не спостерігали в усіх випадках. Від'ємний кореляційний зв'язок між діурезом та вмістом білка не виявлявся в тварин з АД, лікованих настійкою (як і в групі ІК), на відміну від груп МП та монотерапії метформіном (табл. 1). Більш сприятливі результати реєстрували на тлі комбінації цього препарату з настійкою: у цій групі кількість білка в перерахунку на 1 мл клубочкового фільтрату була найменшою серед усіх груп тварин з АД та достовірно не відрізнялася від показника ІК, за відсутності достовірних міжгрупових відмінностей рівня ШКФ (хоча абсолютний показник вмісту білка в сечі залишався підвищеним). Переваги комбінації перед монотерапією настійкою чи метформіном відносно нормалізації протеїнурії, у тому числі ферментурії, також встановлені на тлі надвисокої дози дексаметазону [33].

У досліджувані терміни АД суттєвої гіперазотемії не спостерігали, виходячи як з вмісту креатиніну в крові, так і з вмісту в ній сечовини (табл. 2), останній показник у групі МП був варіабельним. Водночас, хоча вміст сечовини в крові тенденційно підвищувався в усіх групах з АД, не відбувалося зростання ниркової екскреції сечовини та її кліренсу, що узгоджується з розглянутими вище змінами функції нирок. Відносне збільшення діурезу на тлі настійки *per se* також не супроводжувалося зростанням

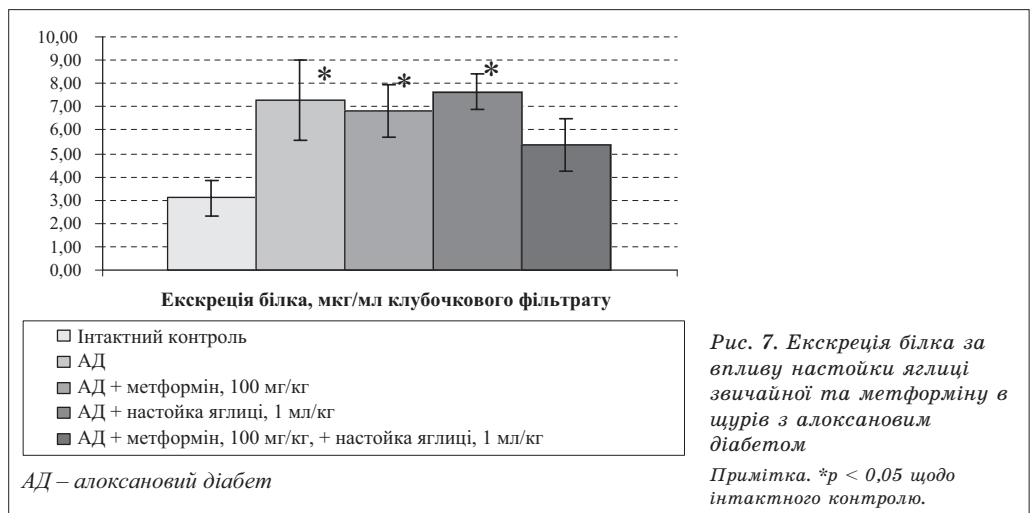


Рис. 7. Екскреція білка за впливу настійки яглиці звичайної та метформіну в щурів з алоксановим діабетом

Примітка. * $p < 0,05$ щодо інтактного контролю.

Обмін сечової кислоти та сечовини в щурів з алоксановим діабетом за впливу настійки яглиці звичайної та метформіну, Q50, (Q25; Q75), $M \pm m$; $n = 6-12$

Показник	Інтактні тварини	Алоксановий діабет (моделі на патологія)	Алоксановий діабет + Метформін, 100 мг/кг	Алоксановий діабет + Настійка яглиці, 1 мл/кг	Алоксановий діабет + Настійка яглиці, 1 мл/кг; + Метформін, 100 мг/кг
Сечовина плазми крові, ммоль/л	4,85 (4,50–5,19) 4,82 ± 0,23	6,14 (4,64–10,8) 13,8 ± 6,98	6,07 (4,96–7,50) 6,76 ± 1,20	5,58 (4,48–6,96) 6,61 ± 1,25	6,34 (5,62–7,25) 7,06 ± 0,99
Екскреція сечовини, ммоль/100 г за 2 год	0,18 (0,15–0,31) 0,24 ± 0,05	0,21 (0,17–0,26) 0,21 ± 0,02	0,16# (0,10–0,18) 0,14 ± 0,02	0,16 (0,12–0,22) 0,20 ± 0,05	0,18 (0,14–0,20) 0,17 ± 0,02
Кліренс сечовини, мл/хв на 100 г	0,306 (0,285–0,423) 0,339 ± 0,054	0,234 (0,146–0,333) 0,254 ± 0,039	0,153* (0,127–0,255) 0,200 ± 0,039	0,208 (0,188–0,268) 0,235 ± 0,026	0,199 (0,149–0,275) 0,213 ± 0,030
Сечова кислота плазми крові, мкмоль/л	64,3 (58,1–77,8) 68,0 ± 4,90	70,6 (62,3–80,9) 73,60 ± 4,78	70,6 (57,1–83,0) 71,80 ± 5,33	91,3 (78,9–95,5) 96,3 ± 19,2	89,3 (75,8–107) 93,4 ± 13,6
Екскреція сечової кислоти, мкмоль/100 г за 2 год	0,69 (0,60–0,78) 0,75 ± 0,10	0,85 (0,64–1,04) 0,85 ± 0,07	0,53 ## (0,49–0,61) 0,54 ± 0,04	0,51# (0,47–0,83) 0,60 ± 0,08	0,66 (0,41–0,89) 0,70 ± 0,20
Екскреція сечової кислоти, мкмоль/1 мкмоль креатиніну за 2 год	0,165 (0,121–0,227) 0,195 ± 0,040	0,250 (0,228–0,303) 0,256 ± 0,020	0,181 (0,127–0,216) 0,174 ± 0,020##	0,211 (0,175–0,240) 0,211 ± 0,02-	0,181 (0,168–0,265) 0,189 ± 0,040

Примітка. Достовірні відмінності: з показниками інтактних тварин – *($p < 0,05$); з показниками тварин групи модельної патології – # ($p < 0,05$); ## ($p < 0,01$); n – кількість тварин у групах.

екскреції цього метаболіту, хоча встановлена раніше [7, 32] можливість зниження кліренсу сечовини не виявлялася. На тлі метформіну *per se* екскреція та кліренс сечовини знижувалися, що було менш вираженим у разі його поєднання з настійкою. Отже, комбінація метформіну з настійкою не призводить до ретенції сечовини (це важливо також з огляду на встановлену в попередніх досліджах можливість зменшення кліренсу сечовини в мишей з АД на тлі настійки ЯЗ [7]). Неприятливого впливу комбінації на екскрецію продуктів азотистого обміну не спостерігали також за умов дексаметазон-індукованого посилення катаболічних процесів на тлі збереженої функції нирок [3, 4, 33].

Достовірної гіперурикемії в щурів з АД також не реєстрували, хоча вміст СК у крові тенденційно зростав у всіх групах. У нелікованих щурів підтримання нормоурикемії відбувалося на тлі тенденційно підвищеної ниркової екскреції СК ($p = 0,07$ відносно даних ІК за перерахунку на кількість екскретованого креатиніну), у всіх інших групах щурів з діабетом екскреція СК, особливо її абсолютний показник, зменшувалася відносно групи МП (статистично значущі відмінності спостерігали в групі метформіну внаслідок меншої міжіндивідуальної варіабельності показників). Це може вказувати на обмеження синтезу даного метаболіту, що раніше реєстрували як на тлі настійки [6, 34], так і на тлі метформіну [34] (хоча його

прямий пригнічувальний вплив на КСО не вважають клінічно значущим). За умов обмеженої функціональної спроможності нирок, що її ознаки розглянуто вище, такі зміни можна вважати сприятливими. У ранній період АД вміст СК у крові не корелює з глікемією в усіх групах, однак, як і у віддалені терміни АД [7]), на тлі настійки виявляється позитивна кореляція між СК та креатиніном крові $+0,70$ ($p > 0,05$), тобто вища урикемія спостерігається в тварин із більш вираженими порушеннями функції нирок, що вказує на відсутність залучення нирки до підтримання нормоурикемії (це також свідчить на користь обмеження синтезу СК). Зсуви урикемії в тварин з АД мають різну спрямованість залежно від терміну розвитку патології [7] та можуть бути зумовленими як змінами спроможності печінки до синтезу активної урикази та порушеннями функції нирок (як основного шляху екскреції уратів), так і зсувами прооксидантно-оксидантного балансу, які в свою чергу можуть призводити як до надмірної активації ксантиноксидази з розвитком окиснювального стресу, особливо в межах судинного ендотелію, так і до вичерпання резервів уратів як одного з компонентів антиоксидантного захисту плазми крові. Раніше був встановлений нормалізувальний характер впливу настійки ЯЗ на урикемію: у віддалені терміни АД у мишей вона наближує зменшений рівень СК у крові до показника інтактних тварин [7], тим часом як на моделі порушень пуринового обміну з різким підвищенням умісту СК у крові чинить достовірну гіпоурикемічну дію [6]. Відсутність зменшення урикемії в тварин з АД є позитивною ознакою, оскільки, згідно з сучасними вимогами, препарати, що застосовуються для нормалізації метаболізму за гіперурикемії та МС, не повинні спричиняти прогностично несприятливу гіпоурикемію [35] (за умов АД це також важливо в аспекті протидії окиснювальному стресу). Для остаточного висновку щодо механізмів змін обміну СК доцільне визначення активності ксантиноксидази.

Зсуви прооксидантно-антиоксидантного балансу нирок тварин з АД вира-

жалися в достовірному зростанні рівня ТБК-реактивних за незмінного вмісту SH-груп НМС (відновленого глутатіону) та активності антиоксидантних ферментів (табл. 3). Метформін, на відміну від настійки ЯЗ, знижував вміст ТБК-реактивних, що узгоджується з даними щодо його антиоксидантної активності, у тому числі в тварин з діабетом [12, 13]. У разі застосування досліджуваної комбінації цей показник суттєво не відрізнявся від такого на тлі метформіну за міжіндивідуальної варіабельності. Важливо, що настійка, яка містить БАР, здатна впливати на пероксидне окиснення ліпідів, за комбінації з метформіном не спричиняла негативних зсувів прооксидантно-антиоксидантного балансу. На тлі настійки *per se* з'являвся позитивний кореляційний зв'язок між вмістом ТБК-реактивних та активністю СОД, що може вказувати на посилення функції ферментів антиоксидантного захисту в тварин з найбільшою вираженістю окиснювального стресу. На тлі метформіну мав місце достовірний негативний зв'язок між активністю СОД та каталази, що за відсутності ознак прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу може бути пов'язано з антиоксидантною дією метформіну.

Висновки

1. На 4 день після відтворення АД у нирках щурів виявляються зміни канальцевого апарату різного ступеня вираженості, ознаки апоптотичних змін та інтенсифікації мітозу, зміни судин клубочків та мезангіуму з руйнуванням окремих клубочків. Настійка яглиці (1 мл/кг в/ш) протидіє цим змінам. Метформін (100 мг/кг, в/о) попереджує зміни капілярів клубочків, однак не гістоструктури канальців. На тлі метформіну та його комбінації з настійкою яглиці в просвіті окремих канальців виявляються гіалінові циліндри, що за відсутності додаткових ознак нефротоксичності можна асоціювати з полімеризацією білка Тамма-Хорсфалла.
2. Настійка яглиці зменшує реабсорбцію води, що сприяє підвищенню діурезу (порівняно з показниками нелікованих тварин) та, ймовірно, попе-

Показники прооксидантно-антиоксидантного статусу тканин нирок щурів з алоксановим діабетом за впливу настойки яглиці звичайної та метформіну, Q50, (Q25; Q75), $M \pm m$; n = 6–12

Показник	Інтактні тварини	Алоксановий діабет (модель-на патологія)	Алоксановий діабет + Метформін, 100 мг/кг	Алоксановий діабет + Настойка яглиці, 1 мл/кг	Алоксановий діабет + Настойка яглиці, 1 мл/кг; + Метформін, 100 мг/кг
Уміст ТБК-реактивів, нмоль/ г вологої тканини	79,6 (68,3–94,5) 81,0 ± 10,2	120* (110–122) 115,0 ± 6,86	101# (67,2–110) 91,10 ± 8,54	118 (89,5–144) 119,0 ± 14,0	84,0 (59,4–126) 91,2 ± 16,4
Уміст SH-груп низькомолекулярних сполук, мкмоль/ г вологої тканини	0,46 (0,37–0,69) 0,52 ± 0,08	0,48 (0,42–0,63) 0,54 ± 0,07	0,41 (0,29–0,46) 0,40 ± 0,04	0,41 (0,35–0,48) 0,40 ± 0,04	0,44 (0,44–0,59) 0,50 ± 0,07
Активність каталази, мккат/ г вологої тканини	24,5 (22,6–25,0) 23,30 ± 1,07	22,4 (21,2–24,3) 22,20 ± 0,80	23,8 (19,6–24,7) 21,70 ± 1,71	23,9 (23,7–24,2) 23,80 ± 0,28	22,4 (22,1–24,0) 22,80 ± 0,63
Активність супероксиддисмутази, УО/ г вологої тканини за хв	106 (91,4–163) 122,0 ± 14,7	103 (76,5–116) 98,70 ± 7,15	102 (89,8–137) 107,0 ± 12,4	84,9 (77,0–121) 96,5 ± 16,7	123 (67,2–133) 101,0 ± 15,3
<i>Коефіцієнти кореляції</i>					
Уміст ТБК-реактивів – активність супероксиддисмутази	–0,64 NS	+0,23 NS	–0,21 NS	+0,78 NS (p = 0,07)	–0,64 NS
Активність каталази – активність супероксиддисмутази	–0,34 NS	+0,15 NS	–0,90 p<0,01	–0,21 NS	+0,23 NS

Примітка. Достовірні відмінності: з показниками інтактних тварин – *(p < 0,05); з показниками тварин групи модельної патології – # (p < 0,05); n – кількість тварин у групах; NS – p > 0,05.

редженню формування гіалінових циліндрів. На тлі метформіну (як *per se*, так і в комбінації з настойкою) цей вплив не виявляється. У всіх групах лікованих тварин екскреція натрію тенденційно підвищується порівняно з групою МП, однак настойка *per se* підтримує дистальний транспорт натрію на вищому рівні, ніж на тлі метформіну, за зменшення проксимального транспорту цього катіона. Екскреція калію знижується в усіх групах тварин з АД, коефіцієнт Na^+/K^+ сечі зростає, що вказує на відсутність активації альдостеронового контролю транспорту електролітів.

3. У тварин з АД збільшується вміст білка в сечі, комбінація метформіну з настойкою яглиці чинить антипротеї-

нуричну дію за показником кількості екскретованого білка за відсутності достовірних відмінностей рівня ШКФ порівняно з інтактним контролем.

4. У досліджувані терміни АД гіперазотемія не виявляється, досліджувані препарати не чинять несприятливого впливу на обмін сечовиною та зменшують екскрецію сечової кислоти, що на тлі незмінної урикемії вказує на обмеження її синтезу.
5. У нирках тварин з АД підвищується вміст ТБК-реактивів, метформін та його комбінація з настойкою яглиці чинять антиоксидантну дію, зменшуючи цей показник до рівня інтактних тварин, на тлі незмінної активності каталази та СОД, а також умісту SH-груп низькомоле-

кулярних сполук.

1. Interactions between herbs and antidiabetics: an overview of the mechanisms, evidence, importance, and management // S. U. Rehman, M. S. Choi, K. Choe, H. H. Yoo // Arch. Pharm. Res. – 2015. – V. 38. – P. 1281–1298.
2. *Tovchiga O. V.* Effects of goutweed (*Aegopodium podagraria L.*) preparations on glycemia in the intact rats and against the background of metformin / O.V. Tovchiga // Вісник фармації. – 2017. – № 2 (90). – С. 54–62.
3. *Tovchiga O. V.* The influence of goutweed (*Aegopodium podagraria L.*) tincture and metformin on the carbohydrate and lipid metabolism in dexamethasone-treated rats / O. V. Tovchiga // BMC Complementary and Alternative Medicine. – 2016. – V. 16. – Art. 235.
4. *Товчига О. В.* Эффективность сочетанного воздействия настойки сноты обыкновенной и метформина на обмен глюкозы / О. В. Товчига // «Фундаментальная наука в современной медицине – 2017»: сб. матер. сателл. дист. научно-практ. конф. (г. Минск, 28 мая 2017 г.). – С. 360–365.
5. Патент UA 104448 на винахід, МПК А61К 36/23 (2006.01), А61К 135/00, А61Р 3/10 (2006.01) / Застосування 20 % настойки яглиці звичайної на 70 % спирті етиловому як засобу з гіпоглікемічною дією / О. В. Товчига, С. Ю. Штриголь, С. І. Степанова. – № а 2011 09246; Заявл. 25.07.11; Надрук. 10.02.2014. – Бюл. № 3/2014. – 4 с.
6. *Койро О. О.* Роль біологічно активних речовин яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria L.*) у нефропротекторній, гепатопротекторній та гіпоурікемічній дії : автореф. дис. на здобуття вченого ступеня канд. фарм. наук. – Харків, 2014. – 20 с.
7. *Товчига О. В.* Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria L.*) на метаболічні процеси в мишей з алоксановим цукровим діабетом / О. В. Товчига // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 5. – С. 73–78.
8. Histopathological changes of the kidneys and liver in alloxan-induced diabetic mice treated with goutweed (*Aegopodium podagraria L.*) medicines / O. V. Tovchiga, V. O. Synytsia, S. Yu. Shtrygol', N. V. Besditko // Клінічна фармація. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 22–28.
9. Toxicology of the endocrine pancreas; ed. Parviz M. Pour. – Boca Raton : Taylor & Francis, 2006. – P. 561–561.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – Київ : ВД «Авіцена», 2001. – 528 с.
11. Drug discovery and evaluation: pharmacological assays; H. G. Vogel (Ed.). – 3rd ed. – Berlin. – Heidelberg; New York : Springer, 2008. – P. 1329.
12. Сравнительный анализ эффективности N,N'-(этан-1,2-диил)бис(хинолин-2-карбоксамид), диакамфа гидрохлорида и метформина в остром периоде аллоксанового сахарного диабета у крыс / Е. Н. Калапко, С. Ю. Штрыголь, Т. В. Горбач [и др.] // Вестник фармації. – 2016. – № 3. – С. 67–76.
13. Comparative study of the antioxidant effects of metformin, glibenclamide, and repaglinide in alloxan-induced diabetic rats / O. B. Chukwunonso, O. T. Chinwuba, V. E. Okpashi [et al.] // J. Diabetes Res. – 2016. – V. 2016. – Art. 1635361.
14. *Pathak A. K.* A comparative study of antidiabetic effect of bromocriptine and metformin in alloxan-induced diabetic rats / A. K. Pathak, P. K. Sinha, J. Sharma // Int. J. Pharm. Sci. Res. – 2013. – V. 4, № 9. – P. 3653–3658.
15. *Алеева Г. Н.* Клеточные механизмы развития гипергликемии и ее фармакологическая коррекция при аллоксановом диабете (экспериментальное исследование): автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук. / Г. Н. Алеева. – Казань, 2003. – 17 с.
16. *Tovchiga O. V.* The efficacy of goutweed (*Aegopodium podagraria L.*) tincture and metformin combination in the early stages of alloxan-induced diabetes in rats // O. V. Tovchiga, S. Yu. Shtrygol', Yu. B. Laryanovskaya // ARC J. Diab. Endocrinol. – 2017. – V. 4. – № 4. – P. 6–17.
17. Effect of Cichorium intybus L. seed extract on renal parameters in experimentally induced early and late diabetes type 2 in rats // Y. Pourfarjam, L. Rezagholizadeh, A. Nowrouzi [et al.] // Ren Fail. – 2017. – V. 39. – P. 211–221.
18. *Рябов С. И.* Функциональная нефрология / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин. – Санкт-Петербург : Лань, 1997. – 304 с.
19. Beyond bar and line graphs: time for a new data presentation paradigm / T. L. Weissgerber, N. M. Milic, S. J. Winham, V. D. Garovic // PLoS Biol. – 2015. – V. 13, № 4. – Art. e1002128.
20. *Lindner L. E.* Hyaline casts in the urine: mechanism of formation and morphologic transformations / L. E. Lindner, M. H. Haber // J. Clin. Pathol. – 1983. – V. 80. – P. 347–352.
21. Белок Тамма-Хорсфалла – потенциальный маркер ранних стадий мочекаменной болезни и рецидивного камнеобразования / С. Х. Аль-Шукри, Е. Т. Голощапов, Ю. В. Эмануэль, М. И. Горбачев // Урологические ведомости. – 2014. – Т. II, № 1. – С. 26–28.
22. *Caleffi A.* Cylindruria / A. Caleffi, G. Lippi // Clin. Chem. Lab. Med. – 2015. – V. 53, Suppl. 2. – P. s1471–s1477.
23. Metformin-cefixime co-administration affects glucose regulation and reno-pancreatic histology in alloxan-induced hyperglycemic rats / С. О. Olurishe, О. А. Salawu, А. U. Zezi [et al.] // J. Pharma Sci Tech. – 2013. – V. 3. – P. 43–50.

24. Renoprotective effects of metformin are independent of organic cation transporters 1 and 2 and AMP-activated protein kinase in the kidney / M. Christensen, J. B. Jensen, S. Jakobsen [et al.] // *Sci. Rep. GOD* – 2016. – V. 6. – Art. 35952.
25. *Ahmadi F.* Renoprotective effect of metformin / F. Ahmadi, A. Mohebi-Nejad // *Iranian J. Kidney Dis.* – 2013. – V. 7, № 6. – P. 417–418.
26. Effect of metformine (glucophage) on renal function after complete unilateral ureteral obstruction in dog / Mehrdad Neshat Garamaleki, Davoud Kazemi, Hamoun Heydarinegad, Saeed Safarmashae // *Am-Euras. J. Toxicol. Sci.* – 2012. – V. 4, № 1. – P. 6–10.
27. *Baradaran A.* Histopathological study of the combination of metformin and garlic juice for the attenuation of gentamicin renal toxicity in rats / A. Baradaran, M. Rafieian-Kopaei // *J. Renal Inj. Prev.* – 2013. – V. 2. – P. 15–21.
28. *Pastor-Soler N. M.* AMP-activated protein kinase regulation of kidney tubular transport / N. M. Pastor-Soler, K. R. Hallows // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2012. – V. 21, № 5. – P. 523–533.
29. *In vivo* stimulation of AMP-activated protein kinase enhanced tubuloglomerular feedback but reduced tubular sodium transport during high dietary NaCl intake / D. Y. Huang, H. Gao, K. M. Boini [et al.] // *Pflugers Arch.* – 2010. – V. 460 (1). – P. 187–96
30. Regulation of the energy sensor AMP-activated protein kinase in the kidney by dietary salt intake and osmolality / S. Fraser, P. Mount, R. Hill [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2005. – V. 288, № 3. – P. F578–F586.
31. *Owolabi O. J.* Effect of metformin on potassium adapted and non-adapted diabetic rats / O. J. Owolabi, E. K. Omogbai // *Trop. J. Pharm. Res.* – 2012. – V. 11, № 5. – P. 747–752.
32. *Товчига О. В.* Влияние препаратов сняти обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.) на функциональное состояние почек у мышей с аллоксановым сахарным диабетом / О. В. Товчига, С. Ю. Штрыголь // Матер. междунар. научн. конф. «Физиология и патология почек и водно-солевого обмена», посв. 100-летию со дня рожд. проф. Н. Н. Прониной (19–20 декабря 2012 г.). – Владикавказ : ИПК «Литера», 2012. – С. 197–202.
33. Renal effects of goutweed tincture and metformin in dexamethasone-treated rats / O. V. Tovchiga, S. Yu. Shtrygol', A. V. Taran, T. K. Yudkevich // *Клінічна фармація.* – 2016. – Т. 20, № 4. – С. 39–45
34. *Товчига О. В.* Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) та метформіну на обмін сечової кислоти у щурів із порушеннями метаболізму, спричиненими протаміну сульфатом на тлі атерогенного раціону / О. В. Товчига // *Клінічна фармація.* – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 22–30.
35. *Kutzing M. K.* Altered uric acid levels and disease states / M. K. Kutzing, B. L. Firestein // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2008. – V. 324. – P. 1–7.

О. В. Товчига, С. Ю. Штрыголь, Ю. Б. Лар'яновська

Вплив настойки яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) та метформіну на структуру та функцію нирок щурів з аллоксановим діабетом

Досліджено ренальні ефекти настойки яглиці звичайної *Aegopodium podagraria* L. (1 мл/кг внутрішньощлунково) та її комбінації з метформіном (100 мг/кг внутрішньочеревинно) у ранні терміни аллоксанового діабету (АД) (3–4 доба) у щурів за введення в лікувальному режимі.

Показано, що настойка протидіє змінам капілярів клубочків та канальцевого апарату, наявним у нелікованих тварин з АД. Метформін попереджує розвиток змін капілярів клубочків, однак не забезпечує нормалізацію гістоструктури канальців, у цій групі (а також у щурів, що одержували комбінацію метформіну з настойкою) у просвіті деяких канальців виявляються гіалінові циліндри, що асоційовано з полімеризацією білка Тамма-Хорсфалла за більшої осмотичної концентрації первинної сечі та за відсутності інших ознак нефротоксичності. Настойка яглиці *per se* протидіє формуванню гіалінових циліндрів за умов підвищеного діурезу за рахунок зменшеної реабсорбції води. У всіх групах лікованих тварин екскреція натрію підвищується порівняно з групою модельної патології (чітка тенденція), однак у щурів, лікованих настойкою *per se*, дистальний транспорт натрію підтримується на більш високому рівні, ніж на тлі метформіну, за зменшення проксимального транспорту цього катіона. Екскреція калію знижується в усіх групах тварин з АД, коефіцієнт Na^+/K^+ сечі зростає, що вказує на відсутність активації альдостеронового контролю за транспортом електролітів. Комбінація метформіну з настойкою яглиці чинить антипротеїнуричну дію за показником кількості екскретованого білка в перерахунку на 1 мл клубочкового фільтрату (за відсутності достовірних відмінностей рівня швидкості клубочкової фільтрації з інтактним контролем). Досліджувані препарати не чинять несприятливого впливу на обмін сечовини та зменшують екскрецію сечової кислоти, що на тлі незмінної урикемії вказує на обмеження її синтезу. У нирках тварин з АД підвищується вміст ТБК-реактивних, його зменшення наявне на тлі метформіну та його комбінації з настойкою.

Ключові слова: яглиця звичайна (*Aegopodium podagraria* L.), аллоксан, метаболізм глюкози, антигіперглікемічні засоби, метформін

О. В. Товчига, С. Ю. Штрыголь, Ю. Б. Ларьяновская
Влияние настойки сныти обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.) и метформина на структуру и функцию почек крыс с аллоксановым диабетом

Изучены ренальные эффекты настойки сныти обыкновенной *Aegopodium podagraria* L. (1 мл/кг внутривентриально) и ее комбинации с метформином (100 мг/кг внутривентриально) в ранние сроки аллоксанового диабета (АД) (3–4 сутки) у крыс при введении в лечебном режиме.

Показано, что настойка противодействует изменениям капилляров клубочков и канальцевого аппарата, имеющимся у нелеченных животных с АД. Метформин предотвращает развитие изменений капилляров клубочков, однако не обеспечивает нормализацию гистоструктуры канальцев, в этой группе (а также у крыс, получавших метформин в комбинации с настойкой) в просвете некоторых канальцев обнаруживаются гиалиновые цилиндры, что ассоциировано с полимеризацией белка Тамма-Хорсфалла на фоне большей осмотической концентрации первичной мочи при отсутствии других признаков нефротоксичности. Настойка сныти *per se* противодействует формированию гиалиновых цилиндров в условиях повышенного диуреза за счет уменьшенной реабсорбции воды. Во всех группах леченных животных экскреция натрия повышается по сравнению с группой модельной патологии (четкая тенденция), однако у крыс, леченных настойкой *per se*, дистальный транспорт натрия поддерживается на более высоком уровне, чем на фоне метформина, при уменьшенном проксимальном транспорте этого катиона. Экскреция калия снижается у всех групп животных с АД, коэффициент Na^+/K^+ мочи возрастает, что указывает на отсутствие активации альдостеронового контроля транспорта электролитов. Комбинация метформина с настойкой сныти оказывает антипротеинурический эффект по показателю количества экскретированного белка в пересчете на 1 мл клубочкового фильтрата (при отсутствии достоверных различий уровня СКФ с интактным контролем). Исследуемые препараты не оказывают неблагоприятного влияния на обмен мочевины и уменьшают экскрецию мочевой кислоты, что на фоне неизменной урикемии указывает на ограничение ее синтеза. В почках животных с АД повышается содержание ТБК-реактантов, его уменьшение достигается на фоне метформина и его комбинации с настойкой.

Ключевые слова: сныть обыкновенная (*Aegopodium podagraria* L.), аллоксан, метаболизм глюкозы, антигипергликемические средства, метформин

О. V. Tovchiga, S. Yu. Shtrygol', Yu. B. Laryanovska
The influence of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) tincture and metformin on the structure and functions of the kidney in alloxan-induced diabetic rats

The renal effects of goutweed tincture *Aegopodium podagraria* L. (1 ml/kg intragastrically) and its combination with metformin (100 mg/kg intraperitoneally) were studied using the treatment regimen of drugs administration in the early stages of alloxan-induced diabetes (AD) (days 3–4) in rats.

It has been shown that the tincture counteracts to the changes in the capillaries of the glomeruli as well as in the tubules, which are present in the untreated animals with AD. Metformin prevents the development of the changes in the capillaries of the glomeruli, but does not normalize the histological structure of the tubules in this group (as well as in rats receiving metformin combined with the tincture), hyaline cylinders are seen in the certain tubules, that is associated with polymerisation of the Tamm-Horsfall protein against a background of higher osmotic concentration of the primary urine with the other signs of nephrotoxicity being absent. The tincture *per se* counteracts to the formation of hyaline cylinders against a background of elevated diuresis due to reduced water reabsorption. In all groups of treated animals, a clear tendency towards the increase in sodium excretion when compared with the untreated group, however, in rats treated with the tincture *per se*, the distal sodium transport is maintained at a higher level than in the animals receiving metformin, while the proximal transport of this cation is reduced. Potassium excretion is reduced in all groups of animals with AD, urine Na^+/K^+ ratio is increased, indicating the absence of activation of aldosterone control of electrolyte transport. The combination of metformin with goutweed tincture exerts an antiproteinuric effect by the criterion of the amount of excreted protein adjusted to glomerular filtrate volume (under the condition of the absence of significant differences in the level of GFR with the intact control). The studied drugs do not show a negative influence on urea metabolism and reduce uric acid excretion, which, with uricemia being unchanged, indicates a limitation of its synthesis. In the kidney of the animals with AD, the content of TBA-reactive substances is increased, its reduction is seen against the background of metformin and its combination with tincture.

Key words: goutweed (*Aegopodium podagraria* L.), alloxan, glucose metabolism, antihyperglycaemic preparations, metformin

Надійшла: 6 листопада 2017 р.

Контактна особа: Товчига О. В., Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Пушкінська, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 57 706 35 81.