

УДК 615.451.16:615.252/.254: 612.396.13:612.461.25:612.46:582.893

О. В. Товчига

Національний фармацевтичний університет

РЕНАЛЬНІ ЕФЕКТИ ПРЕПАРАТІВ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ (AEGORODIUM PODAGRARIA L.) У ЩУРІВ ІЗ ПОРУШЕННЯМИ МЕТАБОЛІЗМУ, СПРИЧИНЕНИМИ ФРУКТОЗОЮ ТА ГІДРОХЛОРОТІАЗИДОМ

Досліджено вплив екстракту (1 г/кг) та настойки (1 і 5 мл/кг) надземної частини яглиці звичайної Aegorodium podagraria L. у щурів, які отримували надлишок фруктози (10 % розчин для пиття) в поєднанні з гідрохлоротіазидом (20 мг/кг) на видільну функцію нирок в умовах водного навантаження, протеїнурию (у т. ч. при спонтанному сечовиділенні) та обмін сечової кислоти за оксонатіндукованої гіперурикемії в порівнянні з алопуринолом. Показано, що препарати яглиці не призводять до різких зсувів видільної функції нирок, сприяють підтриманню діурезу в умовах гіперурикемії, екстракт і настойка (1 мл/кг) чинять антипротеїнуричний ефект. Екстракт суттєво підвищує калійурез, у зв'язку з можливим розвитком гіперальдостеронізму необхідними є подальші дослідження за різних режимів дозування.

Ключові слова: яглиця звичайна (Aegorodium podagraria L.); екстракт; настойка; метаболічний синдром; фруктоза; гідрохлоротіазид

ВСТУП

Субстанції рослинного походження є перспективним джерелом лікарських препаратів із політропним механізмом впливу на патогенез метаболічного синдрому (МС) та інших «хвороб цивілізації». Такий механізм зумовлений їх багатокомпонентним складом. За МС та цукрового діабету II типу поряд із нормалізацією вуглеводного обміну є доцільним вплив на гіперурикемію та процеси хронічного запалення, які є патогенетично важливими чинниками зазначених станів. Крім того, бажаними для потенційних протидіабетичних засобів є органопротекторні ефекти, особливо нефро- та гепатопротекторні [7, 14]. Тому привертають увагу фітопрепарати, які поєднують зазначені види фармакологічної активності та в більшості випадків характеризуються високим ступенем безпечності.

Об'єктом наших досліджень є яглиця звичайна (Aegorodium podagraria L., ЯЗ) – багаторічна трав'яниста рослина род. Арісеае, яка віддавна використовується як харчова, а також застосовується в народній медицині для лікування захворювань нирок, порушення обміну речовин [6].

Із надземної частини ЯЗ отримано сухий екстракт і настойку, стандартизовані за вмістом гідроксикоричних кислот, доведено їх сприятливий вплив на пуриновий обмін, виражену нефропротекторну та гепатопротекторну дію екстракту [5, 11], гіпогліке-

мічний ефект настойки [8]. Більше того, обидва препарати чинять сприятливий вплив на перебіг алоксанового діабету в мишей [10]. Ефекти екстракту певною мірою зумовлені сполуками калію, що викликає додатковий інтерес із огляду на внесок порушень мінерального складу раціону до патогенезу МС зокрема та до зростання неінфекційної захворюваності в сучасних популяціях взагалі [12]. Крім того, вираженість проявів МС посилюється за дефіциту магнію [20], на який багата сировина ЯЗ [4]. У патогенезі даного синдрому беруть участь процеси хронічного запалення, асоційовані з ЦОГ-2 [18], тим часом як у препаратів ЯЗ, особливо настойки, встановлені протизапальні властивості [11]. В умовах порушень метаболізму, подібних до МС, доведено гіпоглікемічну дію настойки та охарактеризовано взаємозв'язок впливу екстракту та настойки на обмін електролітів, сечової кислоти (СК) та вуглеводів [23], тому є доцільним більш докладне висвітлення ренальних та метаболічних ефектів препаратів ЯЗ на цій моделі.

Мета даного дослідження полягала у визначенні впливу препаратів яглиці звичайної (екстракту, настойки) в порівнянні з алопуринолом на функцію нирок та обмін сечової кислоти на моделі порушень обміну речовин, подібних до метаболічного синдрому.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експерименти проведені згідно з правилами гуманного поводження з тваринами Директиви Ради

© Товчига О. В., 2014

ЄС із питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей.

Порушення метаболізму в тварин спричиняли поєднаним введенням надлишку фруктози та гідрохлоротіазиду (ГХТЗ). Використані білі щури-самці вихідною масою близько 300 г, яких утримували у стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ. Вони були рандомізовані на 7 груп по 6 щурів:

1. Інтактний контроль (ІК);
2. Фруктоза (Ф);
3. Фруктоза + гідрохлоротіазид (Ф + ГХТЗ);
4. Фруктоза + гідрохлоротіазид + екстракт яглиці, 1 г/кг (Ф + ГХТЗ + ЕКСТР);
5. Фруктоза + гідрохлоротіазид + настойка яглиці, 1 мл/кг (Ф + ГХТЗ + Н1);
6. Фруктоза + гідрохлоротіазид + настойка яглиці, 5 мл/кг (Ф + ГХТЗ + Н5);
7. Фруктоза + гідрохлоротіазид + алопуринол, 10 мг/кг (Ф + ГХТЗ + АЛ).

Щури групи ІК отримували для пиття відстояну водогінну воду, тварини інших груп споживали 10 % розчин фруктози (АТ «Макрохім», кваліфікація «харчова»). Як зазначено у [15], доцільно використовувати саме таку концентрацію розчину. Для посилення патологічних змін тваринам вводили ГХТЗ («Гіпотіазид», CHINOIN Private Co. Ltd., Угорщина), як запропоновано [21]. Тіазидовий діуретик в умовах формування МС попереджує АГ, однак збільшує вираженість порушень обміну ліпідів вуглеводів, СК, призводить до дефіциту калію. Це може прискорити розвиток ендотеліальної дисфункції, зменшити доступність NO, що, в свою чергу, посилить інсулінорезистентність. Алопуринол в умовах даної моделі знижує урикемію та АТ, зменшує вираженість гіпертригліцеридемії, гіперглікемії, інсулінорезистентності. Протидіяти інсулінорезистентності та гіпертензії можна й шляхом усунення гіпокаліємії, спричиненої ГХТЗ [21]. Більше того, саме гіперурикемію та гіперкаліємію вважають провідними механізмами погіршення перебігу МС за впливу тіазидових діуретиків у клініці. Усунення цих факторів розглядають як перспективний шлях збільшення ефективності та безпечності тіазидів [21]. Такі закономірності привернули особливу увагу з огляду на здатність фармакологічних препаратів ЯЗ протидіяти гіперурикемії та гіпокаліємії [11].

Оскільки за даними [21] 10 мг/кг є мінімальною дозою ГХТЗ, що здатна спричинити помірну гіпокаліємію в щурів, використано дозу 20 мг/кг, діуретик вводили щоденно у вигляді суспензії, стабілізованої твіном, виготовленої *ex tempore*. Щури груп ІК та Ф одержували відповідну кількість води. Препарати ЯЗ (екстракт у вигляді водного розчину в дозі 1 г/кг або настойку, позбавлену спирту, в дозах 1 та 5 мл/кг, які виявилися ефективними у попередніх дослідках [11]) вводили внутрішньошлунково щоденно, починаючи з першої доби заміни питної води на розчин фруктози. Інтервал між введенням ГХТЗ та фарма-

кологічних препаратів ЯЗ або алопуринолу становив не менше 40 хв. Тваринам груп ІК, Ф, Ф+ГХТЗ вводили еквівалентну кількість води. Алопуринол тварини одержували в дозі 10 мг/кг, рекомендованій [19] та ефективній у попередніх дослідках [11].

На 6-8 тижні експериментів у тварин, адаптованих до умов дослідку, визначали стан видільної функції нирок (ВФН) в умовах водного діурезу (двогодинний збір сечі після введення навантаження водогінною водою у кількості 3 % від маси тіла [1]). Наступного дня відтворювали оксонат-індуковану гіперурикемію. Класичний інгібітор урикази калію оксонат (Aldrich, Німеччина), розчинений у воді для ін'єкцій, вводили доочеревино в дозі 250 мг/кг, через 2 год – у період максимальної урикемії – відбирали проби крові з судин кінчика хвоста [19], після чого визначали екскрецію СК [11] в умовах водного діурезу, як зазначено вище. На 10 тижні дослідів також визначали екскрецію білка в умовах спонтанного сечовиділення. ГХТЗ та досліджувані засоби щури отримували за 80 та 40 хв відповідно до початку тестів.

У пробах сечі й плазми крові фотоколориметрично вимірювали концентрацію СК за реакцією з фосфорновольфрамним реактивом. Використовували стандартні набори виробництва НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна). В сечі також визначали вміст креатиніну за реакцією Яффе, білка – за реакцією із сульфосаліциловою кислотою, натрію та калію – методом фотометрії полум'я [3]. Розраховували екскрецію СК, креатиніну, білка, а також коефіцієнт Na^+/K^+ сечі [1].

Зважаючи на характер розподілу даних, обраховано медіани, 25 % та 75 % процентилі (верхні та нижні квартилі), що рекомендовано для медико-біологічних досліджень [2]. Крім того, наведені традиційно вживані середні арифметичні та їхні стандартні помилки ($M \pm m$). Центральні тенденції незалежних виборок порівнювали за критерієм U Манна-Уїтні. Зв'язок між окремими показниками оцінювали за коефіцієнтом кореляції Спірмена r .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з табл. 1, на тлі надлишку фруктози (у групі Ф) спостерігається лише тенденція до зростання салурезу. Здатність нирок до виведення водного навантаження збережена, на відміну від здатності до концентрування сечі – значні порушення процесів реабсорбції спостерігали в умовах спонтанного сечовиділення, що було розглянуто в статті [23]. ГХТЗ за тривалого застосування не чинив суттєвого салуретичного ефекту (табл. 1), що відповідає сучасним поглядам щодо відсутності значущих зсувів об'єму позаклітинної рідини за курсового застосування тіазидових діуретиків [16]. В умовах водного навантаження на відміну від спонтанного діурезу в інтактних тварин не спостерігалася негативна кореляційна залежність між діурезом та вмістом креатиніну в

Таблиця 1

**ВПЛИВ КУРСОВОГО ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ ТА АЛОПУРИНОЛУ
НА ВИДІЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК В УМОВАХ ВОДНОГО ДІУРЕЗУ В ЩУРІВ НА ТЛІ ФРУКТОЗИ
ТА ГІДРОХЛОРОТІАЗИДУ, $M \pm m$; Q_{50} (Q_{25} - Q_{75}); $n=6-12$**

Показники	Інтактні тварини	Фруктоза	Фруктоза + гіпотіазид	Фруктоза + гіпотіазид + екстракт, 1 г/кг	Фруктоза + гіпотіазид + настойка, 1 мл/кг	Фруктоза + гіпотіазид + настойка, 5 мл/кг	Фруктоза + гіпотіазид + алопуринолу, 10 мг/кг
Діурез за умов водн. навантаження, мл/100 г за 2 год	2,46 ± 0,11 2,42 (2,27-2,55)	2,48 ± 0,12 2,34 (2,25-2,83)	2,53 ± 0,31 2,86 (1,81-3,22)	1,69 ± 0,16**** 1,72 (1,43-1,98)	2,14 ± 0,14* 2,10 (1,89-2,49)	2,49 ± 0,19*** 2,59 (2,03-2,70)	2,27 ± 0,25 2,09 (2,72-2,95)
Екскреція креатиніну, мкМ/100 г за 2 год	4,06 ± 0,44 3,89 (3,45-4,26)	4,13 ± 0,48 3,61 (3,50-4,02)	3,89 ± 0,33 4,17 (3,78-4,34)	3,75 ± 0,28 3,87 (3,16-4,31)	3,72 ± 0,23 3,92 (3,26-4,10)	4,00 ± 0,35 4,32 (3,20-4,64)	4,39 ± 0,31 4,23 (3,68-4,66)
Екскреція Na ⁺ , мкМ/100 г за 2 год	13,8 ± 1,75 12,9 (10,0-17,7)	28,8 ± 8,86 15,0 (11,9-27,5)	26,7 ± 9,44 19,2 (13,5-25,5)	20,2 ± 7,70 11,0 (8,51-20,0)	27,7 ± 10,2 16,4 (14,0-25,8)	21,4 ± 4,47 19,7 (12,9-24,8)	40,6 ± 11,0 28,5 (9,72-73,3)
Екскреція K ⁺ , мкМ/100 г за 2 год	34,1 ± 7,54 32,1 (22,4-34,6)	44,3 ± 4,66 44,0 (36,0-52,5)	51,5 ± 10,5 43,6 (30,0-67,8)	126 ± 22,3***** 102 (79,6-174)	64,4 ± 6,55*** 64,0 (56,3-68,7)	80,6 ± 5,33***** 82,1 (75,5-86,8)	51,1 ± 9,51*** 50,0 (31,0-64,9)
Коефіцієнт Na ⁺ /K ⁺ сечі	0,520 ± 0,124 0,472 (0,261-0,733)	0,707 ± 0,202 0,370 (0,278-1,182)	0,496 ± 0,110 0,386 (0,298-0,541)	0,193 ± 0,078*** 0,097 (0,060-0,194)	0,423 ± 0,151* 0,289 (0,233-0,347)	0,271 ± 0,053* 0,263 (0,169-0,333)	0,968 ± 0,263*** 0,664 (0,293-1,682)

Примітка. Достовірні відмінності з показниками інтактних тварин – * (p < 0,05); ** (p < 0,02); **** (p < 0,005); з показниками тварин, що одержували фруктозу – # (p < 0,05); ## (p < 0,02); ### (p < 0,005); з показниками тварин, що одержували фруктозу та гідрохлортиазид – ^ (p < 0,05); ^^ (p < 0,01); з показниками тварин, що одержували екстракт – & (p < 0,05); && (p < 0,02); &&& (p < 0,01); &&&& (p < 0,005); з показниками тварин, що одержували настойку в дозі 1 мл/кг – \$ (p < 0,02); з показниками тварин, що одержували настойку в дозі 5 мл/кг – ¶ (p < 0,05); n – кількість тварин у групі.

сечі, така залежність з'являлася на тлі ГХТЗ та ставала достовірною в групах Ф + ГХТЗ + Н1 та Ф + ГХТЗ + АЛ. Креатинін плазми крові на 10 тижні дослідів не мав суттєвих міжгрупових відмінностей (середнє значення в усіх групах не перевищувало 51 мкМ/л) [23].

Екстракт ЯЗ на відміну від настойки та алопуринолу зменшив діурез (статистично значуще порівняно з групами ІК та Ф), спричинив багаторазове високодостовірне зростання калійурезу з відповідним зниженням коефіцієнту Na⁺/K⁺ сечі. Останнє розглядають як ознаку посилення мінералокортикоїдного контролю дистальних каналців [17]. Залучення альдостерону до реалізації цих ефектів вельми вірогідне, зважаючи на високий вміст калію в екстракті [4] та щоденне одноразове введення високої дози цього фітопрепарату, і повною мірою відповідає результатам дослідів в умовах добового діурезу [23]. У цій публікації ми докладно охарактеризували взаємозв'язок між змінами електролітного та вуглеводного обміну на тлі вірогідного альдостеронізму, що посилює спричинену ГХТЗ гіпокаліємію та зменшує вираженість корисних ефектів екстракту. Слабша калійуретична дія також виявлялася в настойки ЯЗ, особливо у вищій дозі. Це також відповідає даним, отриманим за спонтанного діурезу [23]. Інші показники ВФН настойка ЯЗ не змінювала (табл. 1). Алопуринолу виявляв тенденцію до збільшення натрійурезу (за значних міжіндивідуальних розбіжностей), за рахунок чого зростав коефіцієнт Na⁺/K⁺ сечі на відміну від спонтанного сечовиділення, коли анало-

гічні зміни коефіцієнта були переважно зумовлені зменшенням калійурезу [23].

На відміну від даних літератури [21] за спонтанного діурезу не спостерігали розвитку протеїнурії за впливу фруктози та ГХТЗ (табл. 2). Оскільки вміст білка в добовій сечі тварин усіх груп зменшувався відповідно до зростання діурезу [23], екскреція білка як за абсолютним значенням, так і в перерахунку на 1 мл клубочкового фільтрату залишалася незмінною, збережений від'ємний кореляційний зв'язок між діурезом та вмістом білка в сечі (табл. 4). Екскреція білка, стандартизована за екскрецією креатиніну, навіть зменшувалася на тлі фруктози, оскільки екскреція креатиніну значно зростала порівняно з показником інтактних щурів [23]. Проте за водного навантаження ГХТЗ спричинив достовірне збільшення як концентрації білка в сечі, так і його екскреції (табл. 2). У групі Ф з'являвся нефізіологічний додатний кореляційний зв'язок між діурезом та вмістом білка в сечі (табл. 4), що може бути предиктором патологічних змін. Екстракт ЯЗ, настойка ЯЗ в дозі 1 мл/кг та алопуринолу протидіяли зростанню концентрації білка в сечі та його екскреції (табл. 2). В умовах спонтанного діурезу на тлі екстракту яглиці вміст білка в сечі мінімальний серед усіх груп, відповідно найнижчі стандартизовані показники його екскреції. Гіпокаліємія на тлі ГХТЗ розглядається як провідний чинник ураження нирок [21], однак на тлі екстракту зменшення вмісту калію в крові не поєднується із зменшенням кліренсу креатиніну, зростан-

Таблиця 2

ВПЛИВ КУРСОВОГО ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ ТА АЛОПУРИНОЛУ НА ЕКСКРЕЦІЮ БІЛКА З СЕЧЕЮ В ЩУРІВ НА ТЛІ ФРУКТОЗИ ТА ГІДРОХЛОРОТІАЗИДУ, $M \pm m$; Q_{50} (Q_{25} - Q_{75}); $n=6$

Показники	Інтактні тварини	Фруктоза	Фруктоза + гіпотіазид	Фруктоза + гіпотіазид + екстракт, 1 г/кг	Фруктоза + гіпотіазид + настійка, 1 мл/кг	Фруктоза + гіпотіазид + настійка, 5 мл/кг	Фруктоза + гіпотіазид + алопуринол, 10 мг/кг
Водний діурез							
Білок сечі, г/л	0,37 ± 0,07 0,34 (0,23-0,55)	0,24 ± 0,03 0,25 (0,17-0,25)	0,44 ± 0,03 ^{####} 0,41 (0,40-0,48)	0,32 ± 0,04 [^] 0,31 (0,24-0,40)	0,25 ± 0,04 ^{^^^} 0,22 (0,17-0,33)	0,40 ± 0,08 ^{##} 0,31 (0,28-0,38)	0,35 ± 0,06 [^] 0,29 (0,24-0,39)
Екскреція білка, мг/1 мкМ креатиніну за 2 год	0,88 ± 0,16 0,86 (0,48-1,26)	0,59 ± 0,08 0,64 (0,37-0,75)	1,08 ± 0,19 [#] 1,04 (0,66-1,38)	0,52 ± 0,06 [^] 0,54 (0,45-0,65)	0,52 ± 0,06 [^] 0,50 (0,40-0,62)	0,94 ± 0,13 ^{##&&\$\$} 0,84 (0,70-1,15)	0,72 ± 0,08 [^] 0,63 (0,59-0,77)
Екскреція білка, мг/100 г за 2 год на 100 г	0,22 ± 0,04 0,22 (0,14-0,33)	0,14 ± 0,01 0,13 (0,11-0,18)	0,29 ± 0,05 ^{##} 0,28 (0,18-0,39)	0,16 ± 0,02 [^] 0,15 (0,13-0,19)	0,14 ± 0,01 ^{^^} 0,17 (0,11-0,17)	0,23 ± 0,03 ^{##&&\$\$} 0,22 (0,17-0,25)	0,17 ± 0,03 [^] 0,14 (0,13-0,17)
Спонтанне сечовиділення							
Білок сечі, г/л	2,44 ± 0,29 2,60 (2,36-2,70)	1,00 ± 0,21 ^{****} 0,81 (0,71-1,14)	0,82 ± 0,10 ^{****} 0,90 (0,68-0,98)	0,60 ± 0,12 ^{****} 0,66 (0,40-0,82)	0,86 ± 0,22 ^{****} 0,95 (0,45-1,11)	0,88 ± 0,05 ^{****&} 0,89 (0,87-0,98)	0,84 ± 0,24 ^{***} 0,74 (0,40-1,24)
Екскреція білка, мг/100 г за добу	7,75 ± 1,34 6,94 (6,27-9,00)	6,69 ± 0,68 7,07 (6,71-7,63)	6,65 ± 1,23 5,78 (4,67-8,79)	6,22 ± 1,09 6,42 (4,11-8,02)	6,24 ± 1,24 6,04 (4,16-6,2)	6,26 ± 0,82 5,45 (4,71-7,72)	6,02 ± 1,35 6,00 (5,20-7,30)
Екскреція білка, мг/1 мкМ креатиніну	0,314 ± 0,056 0,298 (0,242-0,419)	0,207 ± 0,025 [*] 0,214 (0,195-0,218)	0,197 ± 0,031 0,201 (0,139-0,262)	0,162 ± 0,030 [*] 0,150 (0,103-0,223)	0,188 ± 0,032 [*] 0,192 (0,119-0,242)	0,197 ± 0,013 0,190 (0,171-0,217)	0,198 ± 0,048 0,180 (0,136-0,279)
Екскреція білка, мкг/1 мл клубочкового фільтрату на добу	10,6 ± 1,58 9,92 (9,12-12,1)	10,6 ± 1,96 9,98 (7,00-13,6)	8,79 ± 1,70 10,6 (4,79-11,2)	7,79 ± 2,44 7,40 (3,19-9,80)	8,64 ± 1,67 7,91 (6,00-10,1)	8,76 ± 1,88 8,93 (5,87-10,4)	10,2 ± 3,47 15,4 (2,81-15,5)

Примітка. Достовірні відмінності з показниками інтактних тварин – * (p < 0,05); *** (p < 0,01); **** (p < 0,005); з показниками тварин, що одержували фруктозу – # (p < 0,05); ## (p < 0,02); ### (p < 0,005); з показниками тварин, що одержували фруктозу та гідрохлоротіазид – ^ (p < 0,05); ^^ (p < 0,01); ^^ (p < 0,005); з показниками тварин, що одержували екстракт – & (p < 0,05); && (p < 0,01); з показниками тварин, що одержували настійку в дозі 1 мл/кг – \$\$\$ (p < 0,02); з показниками тварин, що одержували настійку в дозі 5 мл/кг – \$\$\$ (p < 0,05); n – кількість тварин у групі.

Таблиця 3

ВПЛИВ КУРСОВОГО ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ ТА АЛОПУРИНОЛУ НА ПОКАЗНИКИ ПУРИНОВОГО ОБМІНУ ТА ФУНКЦІЇ НИРОК В ЩУРІВ НА ТЛІ ФРУКТОЗИ ТА ГІДРОХЛОРОТІАЗИДУ, $M \pm m$; Q_{50} (Q_{25} - Q_{75}); $n=6-12$

	Показники	Інтактні тварини	Фруктоза	Фруктоза + гіпотіазид	Фруктоза + гіпотіазид + екстракт, 1 г/кг	Фруктоза + гіпотіазид + настійка, 1 мл/кг	Фруктоза + гіпотіазид + настійка, 5 мл/кг	Фруктоза + гіпотіазид + алопуринол, 10 мг/кг
Вихідний стан	Екскреція сечової кислоти, мкМ/100 г за 2 год	0,89 ± 0,09 0,85 (0,75-1,03)	0,77 ± 0,05 0,81 (0,65-0,89)	0,79 ± 0,12 0,79 (0,44-1,09)	0,66 ± 0,07 0,60 (0,57-0,77)	0,73 ± 0,06 0,75 (0,60-0,85)	0,95 ± 0,08 ^{##&&\$\$} 0,92 (0,84-0,98)	0,50 ± 0,06 ^{#####^\$\$\$} 0,50 (0,38-0,67)
	Екскреція сечової кислоти, мкМ/1 мкМ креатиніну за 2 год на 100 г	0,22 ± 0,02 0,21 (0,19-0,25)	0,20 ± 0,02 0,22 (0,16-0,24)	0,20 ± 0,02 0,20 (0,18-0,25)	0,18 ± 0,02 0,16 (0,15-0,21)	0,20 ± 0,01 0,21 (0,18-0,21)	0,25 ± 0,02 ^{&\$\$} 0,23 (0,21-0,24)	0,12 ± 0,02 ^{#####^\$\$\$} 0,12 (0,08-0,15)
Оксонат -індукована гіперурикемія	Діурез в умовах оксонатного тесту, мл/100 г за 2 год	2,72 ± 0,16 2,77 (2,60-3,00)	2,10 ± 0,14 [*] 1,94 (1,88-2,25)	2,20 ± 0,08 [*] 2,26 (2,01-2,30)	2,45 ± 0,17 2,47 (2,25-2,60)	2,31 ± 0,25 2,16 (2,01-2,69)	2,10 ± 0,30 2,21 (1,51-2,63)	2,30 ± 0,17 2,45 (2,05-2,58)
	Екскреція сечової кислоти, мкМ/100 г за 2 год	10,5 ± 1,04 9,79 (8,79-11,9)	7,86 ± 1,21 [*] 7,58 (6,00-9,90)	9,96 ± 1,23 11,4 (6,09-12,3)	10,0 ± 0,72 10,1 (9,47-10,8)	9,65 ± 0,69 9,67 (8,98-10,7)	9,70 ± 0,95 8,89 (7,75-10,6)	7,04 ± 0,63 ^{##&&\$\$^} 6,38 (6,18-7,94)
	Сечова кислота плазми крові, мМ/л	0,141 ± 0,003 0,140 (0,137-0,147)	0,136 ± 0,030 0,101 (0,090-0,153)	0,142 ± 0,010 0,140 (0,126-0,156)	0,171 ± 0,032 0,149 (0,129-0,193)	0,148 ± 0,011 0,159 (0,139-0,176)	0,162 ± 0,031 0,150 (0,116-0,217)	0,074 ± 0,015 ^{#####^\$\$\$} 0,064 (0,048-0,085)

Примітка. Достовірні відмінності з показниками інтактних тварин – * (p < 0,05); **** (p < 0,005); з показниками тварин, що одержували фруктозу – # (p < 0,05); ## (p < 0,01); з показниками тварин, що одержували фруктозу та гідрохлоротіазид – ^ (p < 0,05); ^^ (p < 0,01); з показниками тварин, що одержували екстракт – & (p < 0,05); && (p < 0,02); &&& (p < 0,01); з показниками тварин, що одержували настійку в дозі 1 мл/кг – \$\$\$ (p < 0,05); \$\$\$ (p < 0,02); \$\$\$ (p < 0,01); \$\$\$ (p < 0,005); з показниками тварин, що одержували настійку в дозі 5 мл/кг – \$\$\$ (p < 0,05); \$\$\$ (p < 0,01); \$\$\$ (p < 0,005); n – кількість тварин у групі.

Таблиця 4

**КОЕФІЦІЄНТИ КОРЕЛЯЦІЇ СПІРМЕНА Р МІЖ ОКРЕМИМИ ПОКАЗНИКАМИ СТАНУ ВИДІЛЬНОЇ
ФУНКЦІЇ НИРОК ЩУРІВ, ЯКІ ОДЕРЖУВАЛИ ПРЕПАРАТИ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ ТА АЛОПУРИНОЛ
НА ТЛІ ФРУКТОЗИ ТА ГІДРОХЛОРОТІАЗИДУ**

Показники	Інтактні тварини	Фруктоза	Фруктоза + гіпотіазид	Фруктоза + гіпотіазид + екстракт, 1 г/кг	Фруктоза + гіпотіазид + настойка, 1 мл/кг	Фруктоза + гіпотіазид + настойка, 5 мл/кг	Фруктоза + гіпотіазид + алопуринол, 10 мг/кг
Діурез – вміст креатиніну в сечі (вихідний стан)	+0,29 NS	-0,13 NS	-0,62 NS	-0,64 NS	-0,89 p < 0,01	-0,19 NS	-0,95 p < 0,001
Діурез – вміст білка в сечі (водний діурез)	-0,31 NS	+0,63 p = 0,05	+0,37 NS	-0,29 NS	-0,56 NS	-0,40 NS	-0,90 p < 0,001
Діурез – білок сечі (спонтанне сечовиділення)	-0,50 NS	-0,66 NS	-0,56 NS	-0,30 NS	-0,83 p < 0,05	-0,67 NS	-0,20 NS
ШКФ- екскреція білка (спонтанне сечовиділення)	+0,70 NS	-0,54 NS	+0,70 NS	-0,90 (p < 0,05)	+0,20 NS	+0,38 NS	-0,10 NS
Діурез – вміст сечової кислоти в сечі (вихідний стан)	+0,31 NS	-0,22 NS	-0,67 p < 0,05	-0,12 NS	-0,71 p < 0,05	-0,45 NS	-0,57 p < 0,05
Діурез – вміст сечової кислоти в сечі (гіперурикемія)	-0,43 NS	-0,29 NS	-0,19 NS	-0,60 NS	-0,83 p < 0,01	-0,74 p < 0,02	-0,55 NS
Вихідна екскреція сечової кислоти – сечова кислота плазми крові	-0,30 NS	+0,77 p < 0,05	-0,14 NS	-0,60 NS	+0,03 NS	+0,75 p < 0,05	+0,26 NS
Екскреція сечової кислоти на тлі гіперурикемії – сечова кислота плазми крові	-0,80 p < 0,05	+0,82 p < 0,01	+0,60 NS	+0,60 NS	+0,35 NS	+0,57 NS	+0,77 p < 0,05

Примітка. NS – p > 0.05.

ням азотемії [23] і, навпаки, супроводжується антипротеїнуричним ефектом. Це відповідає потужним нефропротекторним властивостям та антипротеїнуричному ефекту цього препарату (пов'язаному не лише з усуненням поліурії, але і з істинним впливом на вміст білка в сечі), доведеному на моделях патології нирок [11]. Екстракт та настойка також зменшували протеїнурію в умовах алоксанового діабету [9].

Щодо обміну СК, то ані фруктоза, ані ГХТЗ достовірно не змінювали її вихідну екскрецію (табл. 3). На тлі екстракту спостерігали тенденцію до її зменшення, у т. ч. після стандартизації показника за екскрецією креатиніну, причому екстракт усував від'ємний кореляційний зв'язок між діурезом та вмістом СК в сечі, який з'являвся за впливу ГХТЗ і не є притаманним інтактним тваринам в умовах водного діурезу. За введення настойки відбувалося дозозалежне зростання виведення СК нирками (достовірні відмінності з групами Ф, Ф + ГХТЗ + ЕКСТР та Ф + ГХТЗ + Н1). Це відповідає даним про наявність урикозуричної дії в настойки ЯЗ [5, 11].

На початок виснаження функціональних резервів нирок під впливом фруктози вказувало зменшення діурезу та екскреції СК в умовах гіперурикемії (табл. 3, p < 0,05 порівняно з групою ІК). На тлі ГХТЗ також зареєстровано достовірне зменшення об'єму сечовиділення (але не екскреції СК). За введення усіх досліджуваних препаратів діурез вірогідно не відрізнявся від показника групи ІК, на екскрецію СК вони не впливали, хоча й посилювали від'ємний кореляційний зв'язок між діурезом та вмістом СК в сечі. Фруктоза як per se, так і в комбінації з ГХТЗ не змі-

нювала вираженість гіперурикемічної дії інгібітора урикази. Проте на тлі фруктози від'ємний кореляційний зв'язок між екскрецією СК (в умовах оксонатного тесту, але не у вихідному стані) та урикемією, наявний в групі ІК (який розглядають як ознаку залучення ниркового механізму до регуляції вмісту СК у крові [5]), змінювався на додатний. Аналогічні зміни були наявні в групі Ф + ГХТЗ + АЛЛ, що узгоджується з переважним внеском екстрауренальних механізмів (а саме пригнічення синтезу СК) у реалізації дії алопуринолу. У групі Ф + ГХТЗ + Н5, як і в групі Ф, урикемія додатно корелювала з вихідним рівнем екскреції СК. Препарати ЯЗ не зменшували рівень СК в умовах оксонатного тесту, хоча на 10 тижні дослідів екстракт чинив гіпоурикемічну дію (за базальним вмістом СК в крові [23]). Алопуринол очікувано й виразно зменшував вміст СК в крові та її екскрецію (як вихідну, так і на тлі гіперурикемії, табл. 3).

Слід зазначити, що вираженість гіперурикемічної дії оксонату калію в інтактних тварин була дворазово меншою порівняно з попередніми дослідями [11]. Поряд із цим можна відмітити відсутність зростання азотемії, глікемії [23] та протеїнурії за спонтанного діурезу на тлі фруктози та ГХТЗ (що не відповідає результатам [21]). Такі явища можна асоціювати з особливостями сольового режиму: протягом тривалого часу тварини знаходилися на стандартизованому раціоні, тимчасом як дієта з підвищеним вмістом натрію сприяє розвитку патологічних процесів та наближає модель до реальної клінічної ситуації. Відомо, що негативний вплив фруктози є менш вираженим за споживання раціону із нормальним (1:3)

співвідношенням натрію та калію (на відміну від високонатрієвої дієти) [13] або за безхлоридної дієти [22]. Такі особливості моделі поряд із специфікою режиму введення екстракту (одноразове на добу введення значної кількості калію, що міститься в розчині екстракту, не є вельми сприятливим для виявлення захисного впливу сполук калію [12, 21]) й могли спричинити відсутність яскравих патологічних змін у групах Ф та Ф + ГХТЗ, на тлі чого виявити захисну дію. Це зумовлює доцільність подальших поглиблених досліджень метаболічних ефектів препаратів яглиці звичайної.

ВИСНОВКИ

На тлі надлишку фруктози та гідрохлортиазиду частково підтверджені сприятливі метаболічні ефекти препаратів яглиці звичайної. Вони сприяють підтриманню видільної функції нирок в умовах гіперурикемії, не порушуючи її в умовах нормоурикемії, екстракт та настойка в дозі 1 мл/кг чинять антипротейнуричний ефект. З огляду на високий вміст калію в екстракті з відповідним підвищенням калійурезу та збуренням гомеостазу необхідні подальші дослідження режимів дозування цього фітопрепарату.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Берхин Е. Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов. – Барнаул: Алтайское книжн. изд-во, 1972. – 199 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: «Практика», 1998. – 459 с.
3. Камышников В. С. Справочник по клинической биохимической лабораторной диагностике: в 2-х т. Т. 1. – Мн: Беларусь, 2002. – 495 с. Т. 2. – 2002. – 463 с.
4. Койро О. О. Вивчення мінерального складу листя та екстракту яглиці звичайної / О. О. Койро, С. І. Степанова, С. Ю. Штриголь // Мед. хімія. – 2009. – № 2. – С. 116-119.
5. Койро О. О. Роль біологічно активних речовин яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) у нефропротекторній, гепатопротекторній та гіпоурикемічній дії: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Х., 2014. – 20 с.
6. Лікарські рослини: [енциклопед. довід.] / Відп. ред. А. М. Гродзинський. – К.: Голов. ред. УРЕ, 1990. – С. 487.
7. Метаболический синдром / Ред. чл.-кор. РАМН Г. Е. Ройтберг. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.
8. Пат. № 104448 на винахід, а 2011 09246, МПК А 61 К 36/23 (2006.01), А 61 К 135/00 (2006.01), А 61 Р 3/10 (2006.01) / Застосування 20 % настойки яглиці звичайної на 70 % спирті етилового як засобу з гіпоглікемічною дією / О. В. Товчига, С. Ю. Штриголь, С. І. Степанова. – Заявл.: 25.07.2011. Опубл.: 10.02.2014. – Бюл. № 3. – 4 с.
9. Товчига О. В. Влияние препаратов сняты обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.) на функциональное состояние почек у мышей с аллоксановым сахарным диабетом / О. В. Товчига, С. Ю. Штриголь // Физиология и патология почек и водно-солевого обмена: [матер. междунар. науч. конф., посв. 100-летию со дня рождения проф. Н. Н. Прониной], Владикавказ, 19-20 декабря 2012 г. – Владикавказ: ИПК «Литера», 2012. – С. 197-202.
10. Товчига О. В. Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) на метаболічні процеси в мишей із алоксановим цукровим діабетом / О. В. Товчига // Фармакол. та лік. токсикол. – 2012. – № 5. – С. 73-78.
11. Товчига О. В. Дослідження сечогінної, нефропротекторної, гіпоурикемічної дії яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) як основа для створення лікарських засобів: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Х., 2009. – 21 с.
12. Штриголь С. Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах / С. Ю. Штриголь. – Х.: Ависта-ВЛТ, 2007. – 360 с.
13. Bezerra R. M. A high fructose diet induces insulin resistance but not blood pressure changes in normotensive rats / [R. M. Bezerra, M. Ueno, M. S. Silva et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2001. – Vol. 34, № 9. – P. 1155-1160.
14. Chaudhary K. Uric acid – key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome / K. Chaudhary, K. Malhotra, J. Sowers, A. Aroor // Cardiorenal Med. – 2013. – Vol. 3, № 3. – P. 208-220.
15. Dai S. Fructose-induced hypertension in rats is concentration- and duration dependent / S. Dai, J. H. McNeill // J. Pharmacol. Toxicol. Methods. – 1995. – Vol. 33, № 2. – P. 101-107.
16. Ellison D. H. Thiazide effects and adverse effects. Insights from molecular genetics / D. H. Ellison, J. Lofing // Hypertension. – 2009. – Vol. 54. – P. 196-202.
17. Lee Y. S. Grapefruit juice and its flavonoids inhibit 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase / Y. S. Lee, B. J. Lorenzo, T. Koufis, M. M. Reidenberg // Clin. Pharmacol. Ther. – 1996. – Vol. 59, № 1. – P. 62-71.
18. Liu T. T. Importance of cyclooxygenase 2-mediated low-grade inflammation in the development of fructose-induced insulin resistance in rats / [T. T. Liu, K. C. Shih, C. C. Kao et al.] // Chin. J. Physiol. – 2009. – Vol. 52, № 2. – P. 65-71.
19. Nguyen M. T. Hypouricemic effects of acacetin and 4, 5-O-dicaffeoylquinic acid methyl ester on serum uric acid levels in potassium oxonate-pretreated rats / [M. T. Nguyen, S. Awale, Y. Tezuka et al.] // Biol. Pharm. Bull. – 2005. – Vol. 28. – P. 2231-2234.
20. Rayssiguier Y. High fructose consumption combined with low dietary magnesium intake may increase the incidence of the metabolic syndrome by in-

- ducing inflammation / [Y. Rayssiguier, E. Gueux, W. Nowacki et al.] // *Magnes. Res.* – 2006. – Vol. 19, № 4. – P. 237-243.
21. Reungjui S. Thiazide diuretics exacerbate fructose-induced metabolic syndrome / S. Reungjui, C. A. Roncal, W. Mu et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18, № 10. – P. 2724-2731.
22. Singh A. K. Fructose induced hypertension: essential role of chloride and fructose absorbing transporters PAT1 and Glut / [A. K. Singh, H. Amlal, P. J. Haas et al.] // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 74, № 4. – P. 438-447.
23. Tovchiga O. Effects of Aegopodium podagraria preparations on the metabolic disorders induced in rats by excess fructose combined with hydrochlorothiazide: the relationship between influence on electrolyte and carbohydrate metabolism / O. Tovchiga // *Int. J. Biochem. Res. Rev.* – 2014. – Vol. 4, № 4. – P. 80-98.

УДК 615.451.16:615.252/.254: 612.396.13:612.461.25:612.46:582.893

О. В. Товчига

РЕНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТОВ СНЫТИ ОБЫКНОВЕННОЙ (AEGOPODIUM PODAGRARIA L.) У КРЫС С НАРУШЕНИЯМИ МЕТАБОЛИЗМА, ВЫЗВАННЫМИ ФРУКТОЗОЙ И ГИДРОХЛОРТИАЗИДОМ

Изучено влияние экстракта (1 г/кг) и настойки (1 и 5 мл/кг) надземной части сныти обыкновенной *Aegopodium podagraria* L. у крыс, получающих избыток фруктозы (10 % раствор для питья) в сочетании с гидрохлортиазидом (20 мг/кг), на выделительную функцию почек в условиях водной нагрузки, протеинурию (в т. ч. при спонтанном мочеотделении) и обмен мочевой кислоты при оксонатуиндуцированной гиперурикемии в сравнении с аллопуринолом. Показано, что препараты сныти не приводят к резким сдвигам выделительной функции почек, способствуют поддержанию диуреза в условиях гиперурикемии, экстракт и настойка (1 мл/кг) оказывают антипротеинурический эффект. Экстракт существенно повышает калийурез, в связи с возможным развитием гиперальдостеронизма необходимы дальнейшие исследования при различных режимах дозирования.

Ключевые слова: сныть обыкновенная (*Aegopodium podagraria* L.); экстракт; настойка; метаболический синдром; фруктоза; гидрохлортиазид

UDC 615.451.16:615.252/.254: 612.396.13:612.461.25:612.46:582.893

O. V. Tovchiga

RENAL EFFECTS OF GOUTWEED (AEGOPODIUM PODAGRARIA L.) PREPARATIONS IN RATS WITH THE METABOLIC DISORDERS INDUCED BY FRUCTOSE AND HYDROCHLOROTHIAZIDE

The influence of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) aerial part extract (1 g/kg) and tincture (1 and 5 ml/kg) were estimated in rats receiving excess fructose (10 % drinking solution) combined with hydrochlorothiazide (20 mg/kg), with the determination of excretory renal function parameters in water-loading test, proteinuria (also in spontaneous diuresis) as well as uric acid exchange indices in oxonate-induced hyperuricemia in comparison with allopurinol. It has been shown that goutweed preparations do not cause abrupt disturbances of the excretory renal function, contribute to diuresis maintenance under the conditions of hyperuricemia, the extract and the tincture (1 ml/kg) exert anti-proteinuric effect. As the extract significantly enhances kaliuresis, in connection with the possible hyperaldosteronism development further study of its dosage regimens is required.

Key words: goutweed (*Aegopodium podagraria* L.); extract; tincture; metabolic syndrome; fructose; hydrochlorothiazide

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

E-mail: olga_234@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 12.06.2014 р.