

УДК 615.451.16:582.893:615.272:612.397.2:616-018

DOI: 10.24959/ubphj.17.92

О. В. Товчига, П. В. Савенко*, В. О. Синиця*, С. Ю. Штриголь, Н. В. Бездітко

Національний фармацевтичний університет

* КЗ «Чернігівське обласне патологоанатомічне бюро»

ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ (*AEGOPODIUM PODAGRARIA* L.) ТА МЕТФОРМІНУ НА ГІСТОСТРУКТУРУ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЩУРІВ ІЗ ДИСЛІПІДЕМІЄЮ

Актуальність. Використання комбінацій субстанцій рослинного походження з лікарськими препаратами є перспективним напрямком вдосконалення терапії. Настойка та екстракт яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) здатні до нормалізації порушень обміну вуглеводів та ліпідів, настойка частково підвищує ефективність метформіну в експерименті.

Мета дослідження – визначення впливу настойки та екстракту яглиці, а також їх комбінацій з метформіном на гістоструктуру внутрішніх органів щурів із порушеннями ліпідного обміну.

Матеріали та методи. Модель передбачала поєднання атерогенного раціону із введенням протаміну сульфату. Досліджено гістоструктуру нирок, серця, печінки, аорти.

Результати та їх обговорення. У тварин групи модельної патології були наявними зміни гістоструктури нирок (зерниста дистрофія епітелію каналців, вогнищева периваскулярна лімфоцитарна інфільтрація, вогнищевий склероз стінок артерій); серця (зерниста дистрофія кардіоміоцитів, периваскулярний склероз із обмеженою лімфогістіоцитарною інфільтрацією та ділянками ішемізації міокарда); печінки (виражена зерниста дистрофія гепатоцитів, розширення просторів Діссе, явища компенсаторної гіпертрофії); змін аорти не виявлено. Метформін (50 мг/кг внутрішньошлунково) не забезпечував нормалізації гістоструктури печінки за наявності некробіозу та вакуольної дистрофії, суттєво не впливав на гістоструктуру нирок, чинив захисну дію на гістоструктуру судин серця, не усуваючи ознаки ішемізації. Екстракт яглиці (1 г/кг внутрішньошлунково) та настойка яглиці (1 мл/кг внутрішньошлунково) протидіяли змінам ниркових судин та структури міокарда, у т. ч. ознакам ішемізації, зміни гістоструктури печінки були подібні до таких у групі метформіну. За поєданого введення настойки яглиці та метформіну або екстракту яглиці та метформіну в зазначених вище дозах зберігався захисний вплив препаратів на гістоструктуру серця, на тлі комбінації метформіну з настойкою – також на гістоструктуру нирок, токсичність досліджуваних засобів не зростала, посилення змін гістоструктури печінки не відбувалося.

Висновки. Є доцільним подальше дослідження комбінацій препаратів яглиці з метформіном.

Ключові слова: щури; яглиця звичайна; дисліпідемія; нирки; печінка; серце

O. V. Tovchiga, P. V. Savenko, V. O. Synytsia, S. Yu. Shtrygol', N. V. Besditko

The influence of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) tincture and metformin on the histopathological changes of the internal organs in dyslipidemic rats

Topicality. Combined use of herbal originated substances with the conventional drugs is a promising area of therapy improvement. The tincture and the extract obtained from goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) are able to normalize carbohydrate and lipid metabolism, the tincture partially increases the efficacy of metformin in the experiment.

The aim of this study was to evaluate the influence of goutweed tincture and the extract as well as their combinations with metformin on the histological structure of the internal organs of rats with lipid metabolism disorders.

Materials and methods. Combined use of atherogenic diet and protamine sulfate administration was applied.

Results and discussion. In the untreated group the histological examination allowed identifying the changes in kidneys (granular dystrophy of tubular epithelium, focal perivascular lymphocytic infiltration, focal sclerosis of the arterial walls); heart (granular dystrophy of cardiomyocytes, perivascular sclerotic with limited lymphohistiocytic infiltration and foci of ischemic changes in myocardium); liver (expressed granular dystrophy of hepatocytes, widening of space of Disse, signs of compensatory hypertrophy); while there were no changes in aorta. Metformin (50 mg/kg intragastrically) failed to demonstrate a normalizing influence on the liver structure, and necrobiosis and vacuolar dystrophy of hepatocytes were evident, it did not influence significantly of the kidney structure, and exerted a protective effect on the structure of the blood vessels of the heart, still not eliminating ischemic changes. Goutweed extract (1 g/kg intragastrically) and the tincture (1 ml/kg intragastrically) counteracted the changes in the structure of the kidney vessels and myocardium, including ischemic changes, while the liver histopathological changes were similar to those in metformin group. After combined administration of goutweed tincture and metformin as well as the extract and metformin at doses stated above the protective activity in regard to the heart structure was maintained, against the background of metformin with the tincture such activity in regard to the kidney structure was also evident; the toxicity of the investigated drugs was not enhanced, and there was no increase in the severity of the liver changes.

Conclusions. Further investigation of goutweed preparations with metformin is expedient.

Key words: rats; goutweed; dyslipidemia; kidney; liver; heart

О. В. Товчига, П. В. Савенко, В. А. Сеница, С. Ю. Штрыголь, Н. В. Бездетко
**Влияние препаратов сънги обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.)
и метформина на гистоструктуру внутренних органов крыс с дислипидемией**

Актуальность. Использование комбинаций субстанций растительного происхождения с лекарственными препаратами – перспективное направление совершенствования терапии. Настойка и экстракт сънги обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.) способны к нормализации обмена углеводов и липидов, настойка частично повышает эффективность метформина в эксперименте.

Цель исследования – оценить влияние настойки и экстракта сънги, а также их комбинаций с метформином на гистоструктуру внутренних органов крыс с нарушениями липидного обмена.

Материалы и методы. Модель предусматривала сочетанное применение атерогенного рациона и протамин сульфата.

Результаты и их обсуждение. У животных группы модельной патологии выявлялись изменения гистоструктуры почек (зернистая дистрофия эпителия канальцев, очаговая периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, очаговый склероз стенок артерий); сердца (зернистая дистрофия кардиомиоцитов, периваскулярный склероз с ограниченной лимфогистиоцитарной инфильтрацией и участками ишемизации миокарда); печени (выраженная зернистая дистрофия гепатоцитов, расширение пространств Диссе, явления компенсаторной гипертрофии); изменений аорты не выявлено. Метформин (50 мг/кг внутривенно) не обеспечивал нормализации гистоструктуры печени при выявлении некролиза и вакуольной дистрофии, существенно не влиял на гистоструктуру почек, оказывал защитное действие на гистоструктуру сосудов сердца, не устраняя признаки ишемизации. Экстракт сънги (1 г/кг внутривенно) и настойка сънги (1 мл/кг внутривенно) предотвращали изменения сосудов почек и структуры миокарда, в т. ч. признаки ишемизации, изменения гистоструктуры печени были сходны с таковыми в группе метформина. При сочетанном введении настойки сънги и метформина или экстракта сънги и метформина в указанных выше дозах сохранялось защитное влияние препаратов на гистоструктуру сердца, на фоне комбинации метформина с настойкой – также и на гистоструктуру почек, токсичность исследуемых препаратов не возрастала, усиления выраженности изменений печени не происходило.

Выводы. Целесообразно дальнейшее исследование комбинаций препаратов сънги с метформином.

Ключевые слова: крысы; сънги обыкновенная; дислипидемия; почки; печень; сердце

ВСТУП

Одним із сучасних підходів до підвищення ефективності лікування «хвороб цивілізації» є використання субстанцій рослинного походження або їх комбінацій із лікарськими препаратами, що дає можливість синергійного патогенетичного впливу [1, 2]. Об'єктом наших досліджень є яглиця звичайна (*Aegopodium podagraria* L., ЯЗ) – багаторічна трав'яниста рослина роду *Ariaceae*, яка віддавна використовується як харчова, а також застосовується в народній медицині, у т. ч. при порушеннях обміну речовин, хворобах нирок та ШКТ [3]. В експерименті підтверджено органопротекторну та протидіабетичну дію водного екстракту та настойки, отриманих із надземної частини яглиці звичайної (ЯЗ), а також їх сприятливий вплив на пуриновий обмін [4-7]. Встановлені переваги поєднаного застосування настойки ЯЗ із метформином при дексаметазоновому діабеті в щурів [8, 9]. Проте ефективність такої комбінації не досліджено на моделях аліментарної дисліпідемії. Поряд із цим, виходячи з наявних даних щодо фармакодинаміки екстракту ЯЗ, доцільно оцінити можливість його поєднання з метформином на моделі з первинним порушенням обміну ліпідів.

Мета даної роботи – визначення впливу настойки та екстракту ЯЗ та їх комбінацій з метформином на гистоструктуру внутрішніх органів щурів із дисліпідемією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди проведено на рандомбредних щурах-самцях вихідною масою 320-360 г із дотриманням пра-

вил Директиви Ради ЄС із питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей, за схвалення комісії НФаУ з біоетики.

Щурів було поділено на 7 груп:

1. інтактний контроль (ІК, n = 5);
2. модельна патологія (МП, дисліпідемія, n = 7);
3. дисліпідемія + метформін у дозі 50 мг/кг (n = 6);
4. дисліпідемія + екстракт ЯЗ, 1 г/кг (n = 5);
5. дисліпідемія + настойка ЯЗ, 1 мл/кг (n = 5);
6. дисліпідемія + метформін у дозі 50 мг/кг + екстракт ЯЗ, 1 г/кг (n = 5);
7. дисліпідемія + метформін у дозі 50 мг/кг + настойка ЯЗ, 1 мл/кг (n = 5).

Для відтворення дисліпідемії використано модель порушень ліпідного обміну, розроблену Котюжинською С. Г., Гоженко А. І. [10], яка передбачає внутрішньом'язове введення протаміну сульфату (як блокатора активації ліпопротеїнази гепарином) у добовій дозі 10 мг/кг два рази на добу у поєднанні з атерогенним раціоном (у модифікації, яка полягала у включенні до складу раціону 20 % тваринного жиру [11] у поєднанні зі внутрішньошлунковим введенням розчину холестеролу в рослинній олії в дозі 40 мг на тварину один раз на добу [12], тривалість дослідів – 16 днів).

Метформін, настойку, позбавлену спирту, водний розчин екстракту (виготовлення *ex tempore*, об'єм рідини однаковий) вводили щоденно внутрішньошлунково, щури груп ІК та МП отримували відповідну кількість питної води. Екстракт та настойку ЯЗ вводили у дозах, які були ефективними в попередніх дослідженнях [5-9], метформін – у мінімальній дозі (оскільки

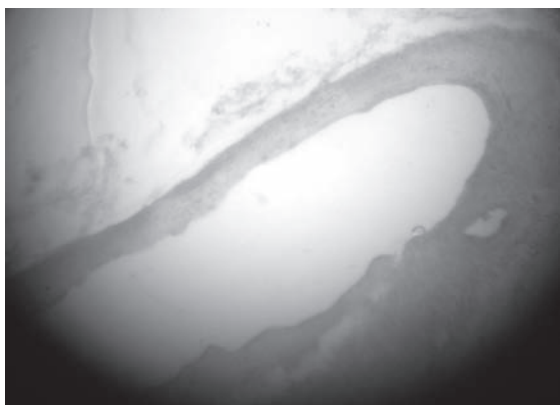


Рис. 1. Препарат аорти інтактного щура.
Ділянки незначного потовщення стінки.
Забарвлення гематоксилином і еозином $\times 56$

мали на меті встановити можливість синергізму), як обґрунтовано в роботі [9].

На 16 день після введення останньої дози препаратів щурів виводили з досліду летальною дозою барбітурового наркозу, вилучали нирки, печінку, серце, аорту. Органи фіксували 10 % розчином нейтрального формаліну, заливали в парафін. Мікротомні зрізи забарвлювали гематоксилином і еозином. Використано мікроскоп «Гранум Р60-Люкс» (об'єктив $\times 10$, $\times 40$, окуляр EW10X/22), мікроскоп «МБР» (об'єктив $\times 7$, $\times 40$, окуляр $\times 8$), цифрову відео-камеру «Canon Power Shot A85» із відповідним програмним забезпеченням.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У досліджені терміни розвитку патологічних змін аорти не спостерігався, ділянки незначного потовщення стінки виявляли у тварин усіх груп (у т. ч. в інтактному контролі, рис. 1), крім тих, що одержували метформін *per se* або в поєднанні з фармакологічними препаратами ЯЗ.

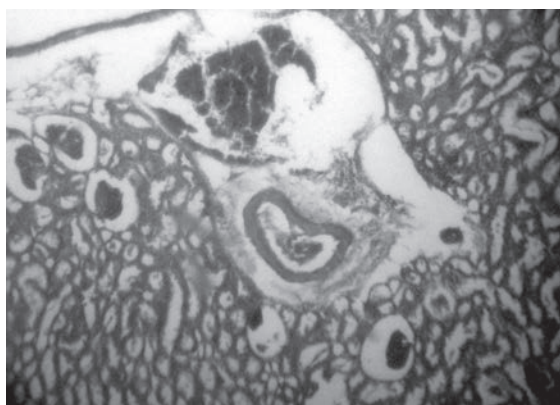


Рис. 2. Препарат нирки щура з дисліпідемією групи модельної патології. Повнокровність судин, вогнищевий склероз стінок артерій, вогнищева периваскулярна лімфоцитарна інфільтрація.
Забарвлення гематоксилином і еозином $\times 56$

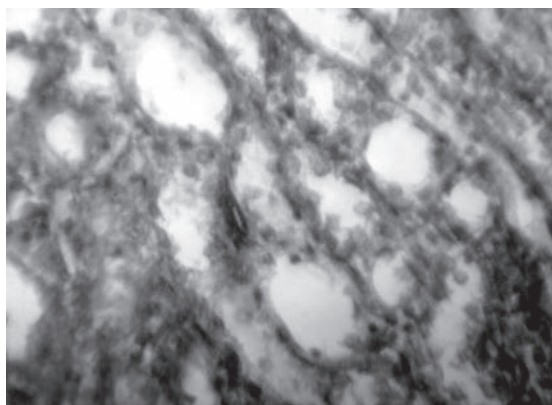


Рис. 3. Препарат нирки щура з дисліпідемією групи модельної патології. Зерниста дистрофія епітелію канальців.
Забарвлення гематоксилином і еозином $\times 280$

Гістоструктура нирок щурів групи інтактного контролю відповідає нормі. У гістопрепаратах нирок щурів із дисліпідемією групи модельної патології реєстрували вогнищевий склероз стінок артерій, вогнищеву периваскулярну лімфоцитарну інфільтрацію, повнокровність судин (рис. 2).

Відсутність змін структури магістральних судин є передбачуваною, виходячи з відносно нетривалого терміну дослідження (хоча поєднання модифікації раціону з пригніченням ліпопротеїнліпази дозволяє прискорити розвиток атеросклерозу, зміни аорти авторами моделі верифіковано в більш віддалені терміни [13]), однак патологічний процес у ниркових судинах вже виявлявся. Це узгоджується з даними [14] щодо виявлення змін мікроциркуляторного русла внутрішніх органів (міокарда, печінки, легенів, нирок та ін.) за збереження структури великих артерій у ранні терміни гіперліпідемії в експерименті.

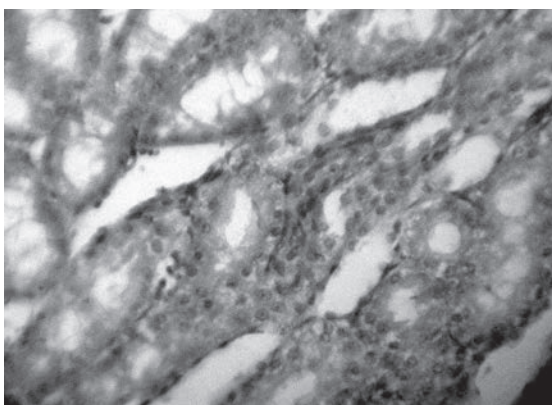


Рис. 4. Препарат нирки щура з дисліпідемією, який одержував метформін у дозі 50 мг/кг.
Зерниста дистрофія епітелію канальців, збереження загальної гістоструктури органу.
Забарвлення гематоксилином і еозином $\times 280$

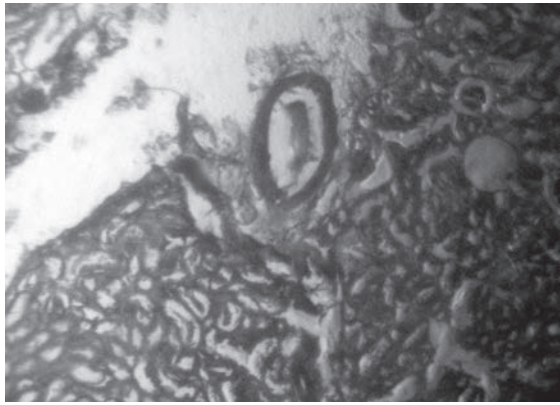


Рис. 5. Препарат нирки щура з дисліпідемією, який одержував метформін у дозі 50 мг/кг. Атеросклеротичні зміни судинної стінки, збереження загальної гістоструктури органу. Забарвлення гематоксиліном і еозином $\times 56$

У гістопрепаратах нирок щурів із дисліпідемією групи модельної патології також реєстрували зернисту дистрофію епітелію канальців (рис. 3).

У той же час в досліджених гістопрепаратах нирок тварин, яким вводили метформін, зміни обмежувалися зернистою дистрофією та набряком епітелію канальців (рис. 4, 5), у окремих артеріолах був наявним склероз стінок (рис. 5). Отже, препарат не спричиняв негативного впливу на гістоструктуру нирок, навпаки, спостерігали деяке її покращення порівняно з групою модельної патології. Це відповідає відомому високому ступеню безпечності метформіну. В усіх щурів, які отримували препарати ЯЗ (як *per se*, так і з метформіном), зміни стінок артерій були відсутніми, що можна розцінювати як певний захисний вплив. Водночас на тлі обох препаратів ЯЗ виявлялася зерниста дистрофія епітелію канальців (рис. 6, 7), на тлі настойки також спостерігали вогнищеву периваскулярну лімфоцитарну інфільтрацію (рис. 8).

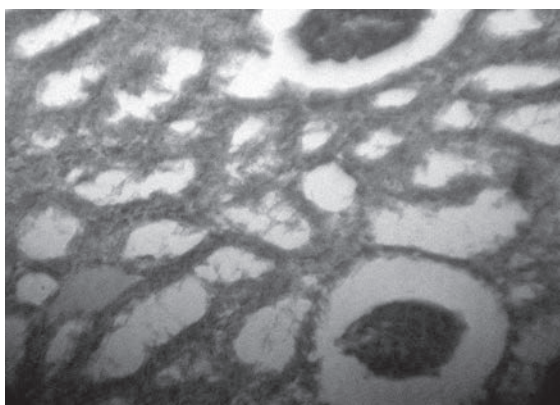


Рис. 6. Препарат нирки щура з дисліпідемією, який одержував екстракт яглиці в дозі 1 г/кг. Зерниста дистрофія епітелію канальців, збереження загальної гістоструктури клубочків та канальців. Забарвлення гематоксиліном і еозином $\times 280$

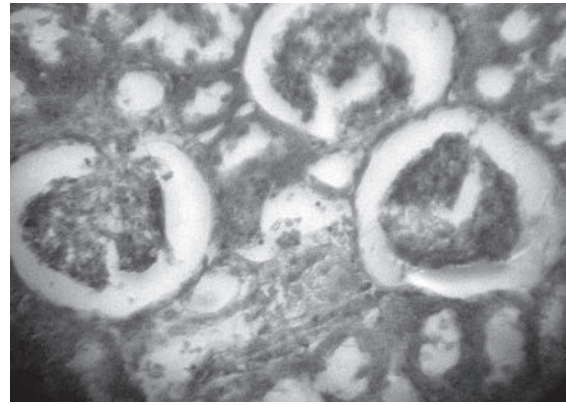


Рис. 7. Препарат нирки щура з дисліпідемією, який одержував настойку яглиці в дозі 1 мл/кг. Зерниста дистрофія епітелію канальців, збереження загальної гістоструктури клубочків та канальців. Забарвлення гематоксиліном і еозином $\times 280$

У щурів, яким вводили комбінацію настойки та метформіну, цей захисний вплив зберігався: гістопрепаратах була наявною лише зерниста дистрофія епітелію канальців (рис. 9). Однак на тлі комбінації екстракту та метформіну подекуди виявляли ознаки некробіозу епітелію канальців. Також у деяких гістопрепаратах (як і у тварин, які одержували метформін *per se*) виявляли вогнищеву периваскулярну лімфоцитарну інфільтрацію (рис. 10).

Гістоструктура серця інтактних щурів відповідала нормі. У препаратах серця щурів із дисліпідемією групи модельної патології реєстрували зернисту дистрофію кардіоміоцитів, периваскулярний склероз із обмеженою лімфогістіоцитарною інфільтрацією та повнокровність венозних судин із поодинокими ділянками ішемізації міокарда в окремих препаратах (рис. 11, 12).

Це переважно відповідає даним авторів використаної моделі щодо наявності ранніх ознак атеросклеротичного ураження артерій із потовщенням інтими,

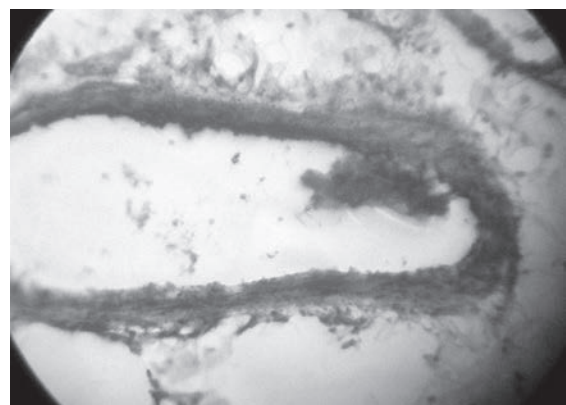


Рис. 8. Препарат нирки щура з дисліпідемією, який одержував настойку яглиці в дозі 1 мл/кг. Відсутність атеросклеротичних змін структури судин, вогнищеву периваскулярну лімфоцитарну інфільтрацію. Забарвлення гематоксиліном і еозином $\times 280$

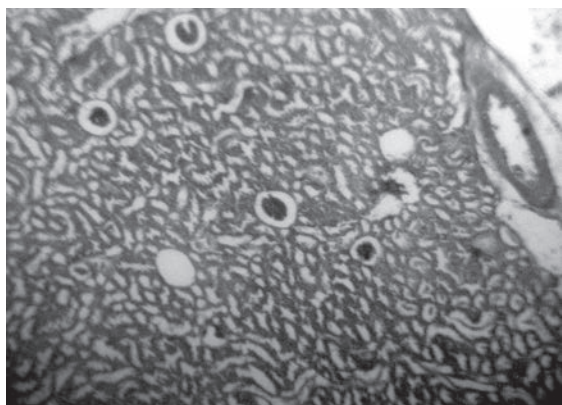


Рис. 9. Препарат нирки щура з дисліпідемією, який одержував настойку яглиці в дозі 1 мл/кг та метформін у дозі 50 мг/кг. Зерниста дистрофія епітелію канальців, збереження загальної гістоструктури клубочків та канальців, відсутність атеросклеротичних змін структури судин. Забарвлення гематоксилином і еозином $\times 56$

дезорганізацією медії, скупченням лейкоцитів в інтимі та між медією та адвентицією, помірним ліпідозом інтими [13]. Менша вираженість ознак атеросклерозу в нашому дослідженні може бути обумовленою більш раннім терміном спостереження та міжіндивідуальними розбіжностями використаних лабораторних тварин.

На тлі метформіну зернистої дистрофії кардіоміоцитів не виявляли, явищ склерозу та інфільтрації також не реєстрували, однак була наявною нерівномірна гіпертрофія кардіоміоцитів та в окремих гістопрепаратах – ділянки ішемізації (рис. 13), отже препарат протидіє атеросклеротичним змінам судин міокарда, однак гіпертрофія кардіоміоцитів обтяжувалася ішемізацією.

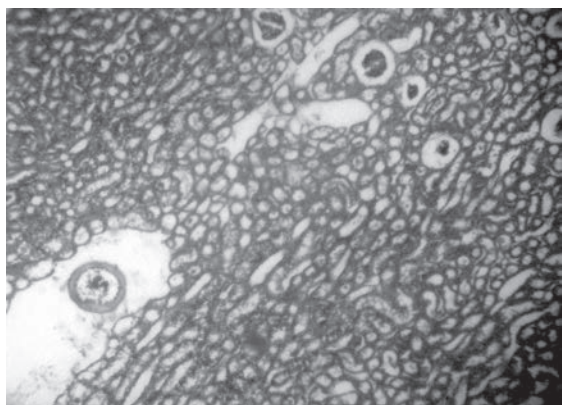


Рис. 10. Препарат нирки щура з дисліпідемією, який одержував екстракт яглиці в дозі 1 г/кг та метформін у дозі 50 мг/кг. Дистрофічні зміни епітелію канальців, вогнищева периваскулярна лімфоцитарна інфільтрація, відсутність атеросклеротичних змін структури судин. Забарвлення гематоксилином і еозином $\times 56$

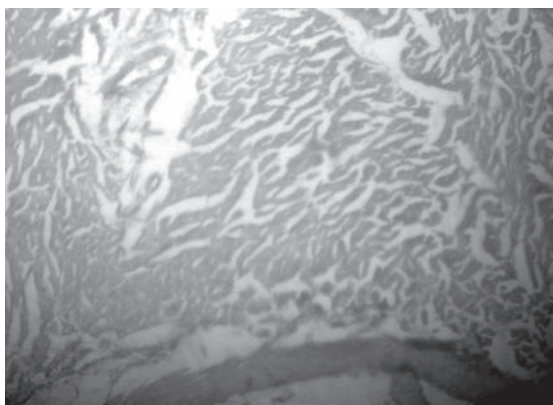


Рис. 11. Препарат серця щура з дисліпідемією групи модельної патології. Периваскулярний склероз із обмеженою лімфогістіоцитарною інфільтрацією, поодинокі ділянки ішемізації міокарда. Забарвлення гематоксилином і еозином $\times 56$

На тлі обох препаратів ЯЗ зміни в гістопрепаратах серця обмежувалися лише зернистою дистрофією кардіоміоцитів (рис. 14, 15).

На тлі поєданого застосування екстракту ЯЗ та метформіну зміни в гістопрепаратах серця обмежувалися лише зернистою дистрофією кардіоміоцитів (рис. 16, 17), в окремих гістопрепаратах також відмічали вогнищеві периваскулярні крововиливи.

Таким чином, фармакологічні препарати ЯЗ, як і метформін, протидіяли атеросклеротичним змінам судин міокарда та на відміну від цього препарату усували ознаки ішемізації міокарда, що виявлялося і при поєданому їх застосуванні з метформіном. Дисфункція міокарда в умовах використаної моделі може бути пов'язаною не лише з атеросклеротичними змінами коронарних судин, але й із відомим побічним ефектом протаміну сульфату (який вводили постійно та у

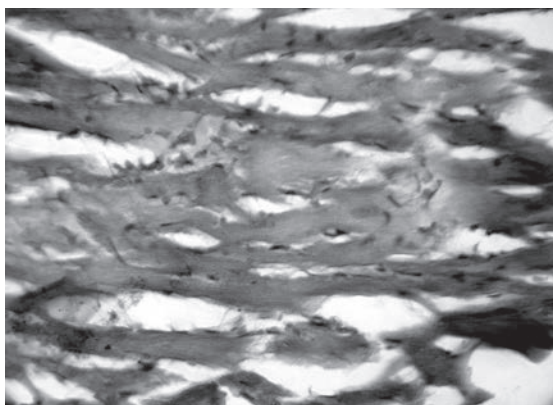


Рис. 12. Препарат серця щура з дисліпідемією групи модельної патології. Зерниста дистрофія кардіоміоцитів. Забарвлення гематоксилином і еозином $\times 280$

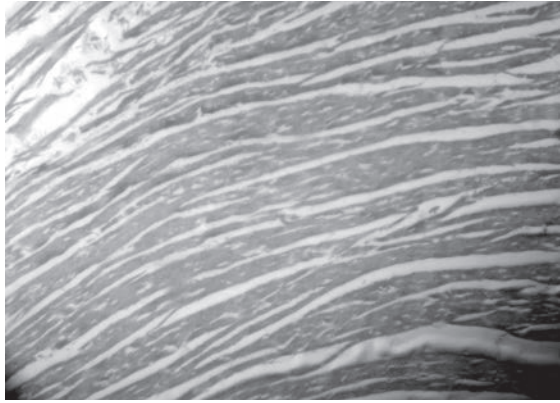


Рис. 13. Препарат серця щура з дисліпідемією, який одержував метформін у дозі 50 мг/кг. Нерівномірна гіпертрофія кардіоміоцитів, поодинокі ділянки ішемізації. Забарвлення гематоксиліном і еозином $\times 56$

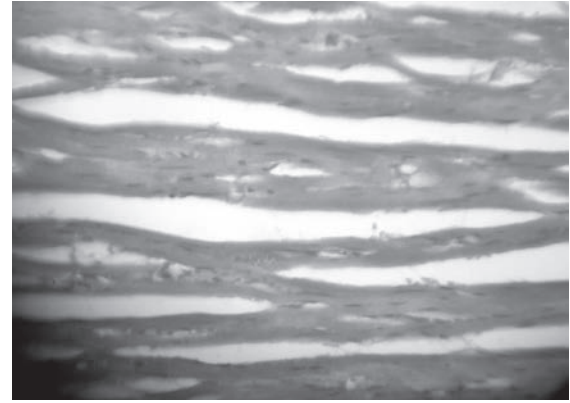


Рис. 16. Препарат серця щура з дисліпідемією, який одержував екстракт яглиці в дозі 1 г/кг та метформін у дозі 50 мг/кг. Зерниста дистрофія кардіоміоцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином $\times 280$

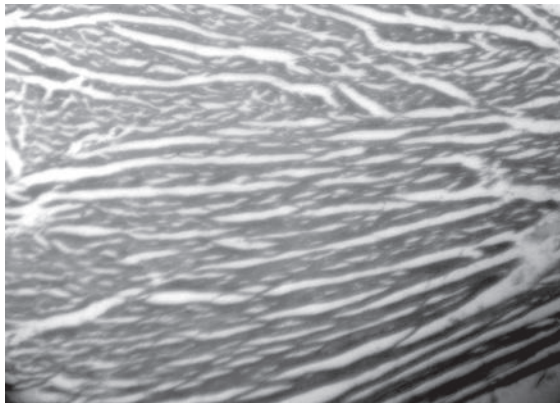


Рис. 14. Препарат серця щура з дисліпідемією, який одержував настійку яглиці в дозі 1 мл/кг. Зерниста дистрофія кардіоміоцитів, збереження нормальної гістоструктури органу. Забарвлення гематоксиліном і еозином $\times 56$

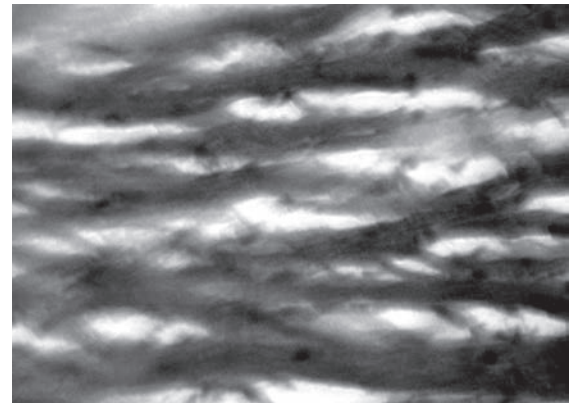


Рис. 17. Препарат серця щура з дисліпідемією, який одержував настійку яглиці в дозі 1 мл/кг та метформін у дозі 50 мг/кг. Зерниста дистрофія кардіоміоцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином $\times 280$

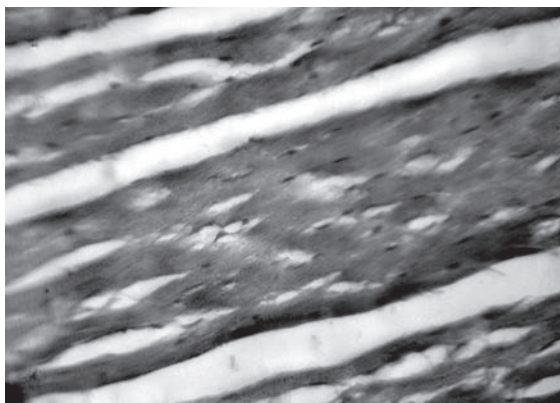


Рис. 15. Препарат серця щура з дисліпідемією, який одержував екстракт яглиці в дозі 1 г/кг. Зерниста дистрофія кардіоміоцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 280$

високих дозах) – зсувами системної гемодинаміки з розвитком системної гіпотензії та відповідними реакціями серця. Ці явища виявляли як в експерименті, так і в клініці, їх механізм асоціюють із взаємодією протаміну та його комплексів із гепарином із поверхнями судин та клітинами крові, із залученням нітродергічних механізмів, реакцій за участі брадикініну та серотоніну [15, 16]. Перераховані системи можуть бути мішенню впливу БАР ЯЗ, особливо фенольних сполук. Поряд із безпосередньою протиішемічною дією останніх це може зумовлювати відсутність ознак ішемізації міокарда, хоча дане припущення потребує подальшого підтвердження.

Гістоструктура печінки щурів групи інтактного контролю відповідала нормі. У гістопрепаратах печінки тварин із дисліпідемією групи модельної патології було наявним розширення просторів Діссе, значні

масиви гепатоцитів у стані вираженої зернистої дистрофії, у деяких тварин частина гепатоцитів знаходилася в стані компенсаторної гіпертрофії.

Введення досліджуваних препаратів не забезпечувало нормалізації гістоструктури органу. На тлі метформіну також був наявним набряк просторів Діссе, а гепатоцити знаходилися в стані зернистої дистрофії з ділянками некробіозів та вакуольної дистрофії. На тлі екстракту спостерігали виражені дистрофічні зміни гепатоцитів із некробіозом та вогнищами некрозу, хоча значні ділянки печінкової паренхіми були функціонально повноцінними. Зернисту дистрофію гепатоцитів із вогнищами некробіозу та некрозу виявляли у гістопрепаратах печінки щурів, які одержували настойку ЯЗ. Поєднане введення екстракту або настойки ЯЗ та метформіну не призводило до посилення змін гістоструктури печінки (вони наближалися до наявних у групі метформіну, на тлі комбінації з екстрактом вакуольної дистрофії не реєстрували). Явищ гіпертрофії в усіх групах лікованих тварин не спостерігали.

За даними біохімічних досліджень у групах лікованих тварин спостерігали підвищення рівня глікогену печінки, що може певною мірою узгоджуватися з виявленням структурних змін цитоплазми.

Вищенаведені результати гістологічного дослідження узгоджуються з даними, отриманими при вивченні токсичності метформіну [17], а саме наявністю змін гістоструктури печінки (на тлі незмінної активності АлАТ сироватки крові) із вираженим некрозом після 21-денного внутрішньошлункового введення метформіну щурам у невисокій дозі 30 мг/кг (причому використані молоді тварини, які знаходилися на стандартному раціоні). Ці зміни, можливо, є видоспецифічними, оскільки тривалий клінічний досвід застосування метформіну вказує на відсутність вираженої гепатотоксичності препарату [18], відомі лише поодинокі клінічні випадки ураження печінки (асоційовані як із холестазом, так і з первинним ураженням гепатоцитів), які є зворотними із швидким відновленням [19–20].

Хоча раніше на моделях ішемічного та токсичного ураження печінки переконливо доведена гепатопротекторна дія препаратів ЯЗ [4], вона не виявлялася у тварин із гіперліпідемією на тлі інгібування ліпопротеїніпази. Оскільки однією з основних діючих речовин ЯЗ є фенольні сполуки, можливо, що їх надходження у значних дозах не є сприятливим в умовах використаної моделі. Побічні ефекти з боку печінки верифіковані для низки фітопрепаратів, що містять фенольні сполуки [21]. Активно обговорюються проблеми безпечності препаратів на основі зеленого чаю, зареєстровано понад 30 випадків гепатиту, асоційованого з їх вживанням, активними компонентами є (-)-епігалокатехінгалат та/або його метаболіти, які індукують окиснювальний стрес та підвищують проникність мітохондріальних мембран (за наявності обтяжувальних чинників) [22–23]. Різноспрямований вплив на пероксидне окиснення/антиоксидантну систему та на функцію і структуру печінки можуть чинити компоненти ЯЗ – гідроксикоричні кислоти та

флавоноїди [24–25]. Оскільки накопичення ліпідів у печінці, що відбувається в умовах використаної моделі, створює підґрунтя для різкої активації пероксидного окиснення, це може пояснювати відсутність гепатопротекторної дії досліджуваних фітопрепаратів.

Більше того, є відомості, що комплекси гепарину з протаміном вилучаються з кровообігу макрофагами печінки (за рецепторним механізмом) та піддаються фагоцитозу [16]. Який вплив можуть чинити на цей процес та пов'язане з ним вивільнення медіаторів метформіну та компоненти ЯЗ, достеменно не відомо.

Водночас, навіть за таких ускладнених умов виявлялася позитивна дія екстракту та настойки ЯЗ на ниркові судини та міокард, на тлі їх комбінацій зберігалася захисна активність відносно міокарда, а на тлі комбінації з настойкою – також і відносно нирок.

ВИСНОВКИ

1. В умовах дисліпідемії, відтвореної в щурів атерогенним раціоном у поєднанні з введенням протаміну сульфату, наявні зміни гістоструктури нирок: зерниста дистрофія епітелію каналців, вогнищева периваскулярна лімфоцитарна інфільтрація, вогнищевий склероз стінок артерій (змін аорти не виявлено); гістоструктури серця: зерниста дистрофія кардіоміоцитів, периваскулярний склероз із обмеженою лімфогістіоцитарною інфільтрацією, ділянки ішемізації міокарда; а також печінки: виражена зерниста дистрофія гепатоцитів, розширення просторів Діссе, явища компенсаторної гіпертрофії.
2. Метформін у дозі 50 мг/кг не забезпечував позитивних змін гістоструктури печінки (виявлялися явища некробіозу та вакуольної дистрофії), суттєво не впливав на гістоструктуру нирок (усував лише явища лімфоцитарної інфільтрації), однак чинив позитивний вплив на гістоструктуру судин серця, хоча не усував ознаки його ішемізації.
3. Екстракт яглиці (1 г/кг) та настойка яглиці (1 мл/кг) протидіяли змінам ниркових судин та змінам структури міокарда, в т. ч. ознакам ішемізації, не впливали на розвиток явищ дистрофії в нирках та серці (виявлялося лише зменшення вираженості зернистої дистрофії міокарда на тлі екстракту), зміни гістоструктури печінки були подібні до таких у групі метформіну.
4. За поєднаного введення екстракту яглиці та метформіну, а також настойки яглиці та метформіну зберігався захисний вплив препаратів на гістоструктуру серця, на тлі комбінації метформіну з настойкою також зберігався позитивний вплив на гістоструктуру нирок. На тлі досліджуваних комбінацій не спостерігали посилення змін гістоструктури печінки.
5. Комбіноване застосування препаратів яглиці з метформіном не спричиняє зростання їх токсичності у щурів із дисліпідемією, відтвореною атерогенним раціоном у поєднанні з пригніченням активності ліпопротеїніпази.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Efferth, T. Complex interactions between phytochemicals. The multi-target therapeutic concept of phytotherapy / T. Efferth, E. Koch // *Curr. Drug Targets*. – 2011. – Vol. 12, Issue 1. – P. 122–132. doi: 10.2174/138945011793591626
- New perspectives on how to discover drugs from herbal medicines: CAM'S outstanding contribution to modern therapeutics / S. Y. Pan, S. F. Zhou, S. H. Gao et al. // *Evid. Based Complement Alternat. Med.* – 2013. – Vol. 2013. doi: 10.1155/2013/627375
- Handbook of Medicinal Herbs / J. A. Duke, M. J. Bogenschutz-Godwin, P. duCellier, P.-A. Duke. – Boca Raton: CRC Press, 2002. – P. 346.
- Койро, О. О. Роль біологічно активних речовин яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) у нефропротекторній, гепатопротекторній та гіпоурікемічній дії : автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Х., 2014. – 20 с.
- Товчига, О. В. Дослідження сечогінної, нефропротекторної, гіпоурікемічної дії яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) як основа для створення лікарських засобів : автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Х., 2009. – 21 с.
- Товчига, О. В. Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) на метаболічні процеси в мишей із алоксановим цукровим діабетом / О. В. Товчига // *Фармакол. та лікарська токсикол.* – 2012. – № 5. – С. 73–78.
- 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, № 1. – P. 80–98. doi: 10.9734/ijbcr/2014/7201
- Tovchiga, O. V. Metabolic effects of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) tincture and metformin in dexamethasone-treated rats / O. V. Tovchiga // *Pharmac. Sci. and Technol.* – 2016. – Vol. 1, № 4. – P. 11–20.
- 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. – Vol. 16, Issue 1. – Art. 235. doi: 10.1186/s12906-016-1221-y
- Котюжинская, С. Г. Особенности состояния липидтранспортной системы при экспериментальной гипогепаринемии / С. Г. Котюжинская // *Загальна патол. та патол. фізіол.* – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 44–49.
- A combination of flaxseed oil and astaxanthin alleviates atherosclerosis risk factors in high fat diet fed rats / J. Xu, H. Gao, L. Zhang et al. // *Lipids in Health and Disease*. – 2014. – Vol. 13. – Art. 63. doi: 10.1186/1476-511x-13-63
- Штрыголь, С. Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах / С. Ю. Штрыголь. – Х.: Виста-ВЛТ, 2007. – С. 219.
- Котюжинская, С. Г. Экспериментальное моделирование атеросклероза: перспективы и трудности / С. Г. Котюжинская, А. И. Гоженко // *Клін. та експерим. патол.* – 2014. – № 1 (47). – С. 178–183.
- Изменения сосудов головного мозга при экспериментальной гиперлипидемии / Т. С. Гулевская, С. М. Ложникова, А. В. Сахарова и др. // *Бюлл. экск. биол. мед.* – 2000. – № 2. – С. 234–240.
- The toxicology of heparin reversal with protamine: past, present and future / E. Sokolowska, B. Kalaska, J. Miklosz, A. Mogielnicki // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2016. – Vol. 12, Issue 8. – P. 897–909. doi: 10.1080/17425255.2016.1194395
- Complexes of a modified low-molecular-weight heparin with protamine are predominantly cleared by a macrophage scavenger receptor-mediated process in rats / G. Stehle, A. Wunder, H. Sinn et al. // *J. Surg. Res.* – 1995. – Vol. 58, Issue 2. – P. 197–204. doi: 10.1006/jsr.1995.1031
- Evaluation of toxic effects of metformin hydrochloride and glibenclamide on some organs of male rats / O. Adaramoye, O. Akanni, O. Adesanoye et al. // *Niger. J. Physiol. Sci.* – 2012. – Vol. 27, Issue 2. – P. 137–144.
- Zimmerman, H. J. Oral hypoglycemic agents and other diabetes therapy. // *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*. – Philadelphia: Lippincott, 1999. – P. 578.
- De Marzio, D. H. Biguanides. Hepatotoxicity of cardiovascular and antidiabetic drugs / D. H. De Marzio, V. J. Navarro // *Drug-induced liver disease* / eds. N. Kaplowitz, L. D. DeLeve. – Amsterdam: Elsevier, 2013. – P. 519–540. doi: 10.1016/c2010-0-68917-6
- Kutoh, E. Possible metformin-induced hepatotoxicity / E. Kutoh // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* – 2005. – Vol. 3, Issue 4. – P. 270–273. doi: 10.1016/s1543-5946(05)00078-4
- Herbal medicine in Mexico: a cause of hepatotoxicity. A critical review / B. Valdivia-Correa, C. Gómez-Gutiérrez, M. Uribe, N. Méndez-Sánchez // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17, Issue 2. – P. 235. doi: 10.3390/ijms17020235
- Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases / G. Mazzanti, F. Menniti-Ippolito, P. A. Moro et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 65, Issue 4. – P. 331–341. doi: 10.1007/s00228-008-0610-7
- Cellular and in vivo hepatotoxicity caused by green tea phenolic acids and catechins / G. Galati, A. Lin, A. M. Sultan, P. J. O'Brien // *Free Radic. Biol. Med.* – 2006. – Vol. 40, Issue 4. – P. 570–580. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.09.014
- Use of the Combination Index to determine interactions between plant-derived phenolic acids on hepatotoxicity endpoints in human and rat hepatoma cells / Y. Liu, T. J. Flynn, M. S. Ferguson, E. M. Hoagland // *Phytomedicine*. – 2013. – Vol. 20, Issue 5. – P. 461–468. doi: 10.1016/j.phymed.2012.12.013
- Acute exposure of apigenin induces hepatotoxicity in Swiss mice / P. Singh, S. K. Mishra, S. Noel et al. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, Issue 2. – P. e31964. doi: 10.1371/journal.pone.0031964

REFERENCES

- Efferth, T., Koch, E. (2011). Complex Interactions between Phytochemicals. The Multi-Target Therapeutic Concept of Phytotherapy. *Current Drug Targets*, 12(1), 122–132. doi:10.2174/138945011793591626
- Pan, S. Y., Zhou, S.-F., Gao, S.-H., Yu, Z.-L., Zhang, S.-F., Tang, M.-K. et al. (2013). New perspectives on how to discover drugs from herbal medicines: CAM'S outstanding contribution to modern therapeutics. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013. doi: 10.1155/2013/627375
- Duke, J. A., Bogenschutz-Godwin, M. J., duCellier, P., Duke, P.-A. (2002). *Handbook of medicinal herbs*. Boca Raton: CRC Press, 346.
- Koyro, O. O. (2014). Rol biolohichno aktyvnykh rehovyn yahlytsi zvychainoi (*Aegopodium podagraria* L.) u nefroprotektornii, hepatoprotektornii ta hipourykemichnii dii [Role of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) biologically active substances in nephroprotective, hepatoprotective and hypouricemic activity]. *Extended abstract of candidate's thesis*. Kharkiv, 20.
- Tovchiga, O. V. (2009). Doslidzhennia sechohinnoi, nefroprotektornoii, hipourykemichnoii dii yahlytsi zvychainoi (*Aegopodium podagraria* L.) yak osnova dlia stvorennia likarskykh zasobiv [The investigation of the goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) diuretic, nephroprotective and hypouricemic action as the basis for the drug development]. *Extended abstract of candidate's thesis*. Kharkiv, 21.
- Tovchiga, O. V. (2012). The influence of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) preparations on the metabolic processes in alloxan-induced diabetic mice. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia – Pharmacology and drug toxicology*, 5, 73–78.
- Tovchiga, O. (2014). 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. *International Journal of Biochemistry Research & Review*, 4(1), 80–98. doi:10.9734/ijbcr/2014/7201
- Tovchiga, O. V. (2016). Metabolic effects of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) tincture and metformin in dexamethasone-treated rats. *Pharmaceutical Sciences and Technology*, 1(4), 11–20.
- Tovchiga, O. V. (2016). The influence of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) tincture and metformin on the carbohydrate and lipid metabolism in dexamethasone-treated rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 235. doi: 10.1186/s12906-016-1221-y

10. Kotjuzhinskaya, S. (2013). *Zahalna patolohiia ta patolohichna fiziolohiia – General pathology and pathophysiology*, 8 (3), 44–49.
11. Xu, J., Gao, H., Zhang, L., Chen, C., Yang, W., Deng, Q. et al. A combination of flaxseed oil and astaxanthin alleviates atherosclerosis risk factors in high fat diet fed rats. *Lipids in Health and Disease*, 13 (1), 63. doi: 10.1186/1476-511x-13-63
12. Shtrygol', S. Yu. (2009). *Moduljacija farmakologicheskikh jeffektov pri razlichnykh solevykh rezhimah [Pharmacological effects modulation by different salt regimens]*. Kharkiv: Avista-VLT, 219.
13. Kotjuzhinskaya S., Gozhenko A. (2014). *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia – Clinical and experimental pathology*, 1 (47), 178–183.
14. Hulevskaja, T. S., Lozhnykova, S. M., Sakharova, A. V. et al. (2000). *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2, 234–240.
15. Sokolowska, E., Kalaska, B., Miklosz, J., Mogielnicki, A. (2016). The toxicology of heparin reversal with protamine: past, present and future. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 12 (8), 897–909. doi:10.1080/17425255.2016.1194395
16. Stehle, G., Wunder, A., Sinn, H., Schrenk, H. H., Friedrich, E. A., Dempfle, C. E. et al. (1995). Complexes of a Modified Low-Molecular-Weight Heparin with Protamine Are Predominantly Cleared by a Macrophage Scavenger Receptor-Mediated Process in Rats. *Journal of Surgical Research*, 58 (2), 197–204. doi: 10.1006/jsre.1995.1031
17. Adaramoye, O., Akanni, O., Adesanoye, O., Labo-Popoola, O., Olaremi, O. (2012). Evaluation of toxic effects of metformin hydrochloride and glibenclamide on some organs of male rats. *Niger. J. Physiol. Sci.*, 27 (2), 137–144.
18. Zimmerman, H. J. (1999). Oral hypoglycemic agents and other diabetes therapy. In: H. J. Zimmerman, *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver* (pp. 578). Philadelphia: Lippincott.
19. De Marzio, D. H., Navarro, V. J. (2013). Biguanides. Hepatotoxicity of cardiovascular and antidiabetic drugs. In N. Kaplowitz, L. D. DeLeve (Eds.), *Drug-induced liver disease* (pp. 519–540). Amsterdam: Elsevier. doi: 10.1016/c2010-0-68917-6
20. Kutoh, E. (2005). Possible metformin-induced hepatotoxicity. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 3 (4), 270–273. doi:10.1016/s1543-5946(05)00078-4
21. Valdivia-Correa, B., Gómez-Gutiérrez, C., Uribe, M., Méndez-Sánchez, N. (2016). Herbal Medicine in Mexico: A Cause of Hepatotoxicity. A Critical Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 17 (2), 235. doi: 10.3390/ijms17020235
22. Mazzanti, G., Menniti-Ippolito, F., Moro, P. A., Cassetti, F., Raschetti, R., Santuccio, C., Mastrangelo, S. (2009). Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 65 (4), 331–341. doi: 10.1007/s00228-008-0610-7
23. Galati, G., Lin, A., Sultan, A. M., O'Brien, P. J. (2006). Cellular and in vivo hepatotoxicity caused by green tea phenolic acids and catechins. *Free Radical Biology and Medicine*, 40 (4), 570–580. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.09.014
24. Liu, Y., Flynn, T. J., Ferguson, M. S., Hoagland, E. M. (2013). Use of the Combination Index to determine interactions between plant-derived phenolic acids on hepatotoxicity endpoints in human and rat hepatoma cells. *Phytomedicine*, 20 (5), 461–468. doi: 10.1016/j.phymed.2012.12.013
25. Singh, P., Mishra, S. K., Noel, S., Sharma, S., Rath, S. K. (2012). Acute Exposure of Apigenin Induces Hepatotoxicity in Swiss Mice. *PLoS ONE*, 7 (2), e31964. doi: 10.1371/journal.pone.0031964

Відомості про авторів:

Товчига О. В., канд. фарм. н., доцент, докторант кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: olga_234@mail.ru, farmacol@nuph.edu.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-2038-4761>

Савенко П. В., лікар-патологоанатом відділення загальної патології КЗ «Чернігівське обласне патологоанатомічне бюро».

ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-2279-2830>

Синиця В. О., начальник КЗ «Чернігівське обласне патологоанатомічне бюро», головний патологоанатом управління охорони здоров'я Чернігівської обласної державної адміністрації. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-4483-6323>

Штриголь С. Ю., д-р мед. н., професор, завідувач кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет.

ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Бездітко Н. В., д-р мед. н., професор кафедри фармакоелектрофізіології, Національний фармацевтичний університет.

ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-0274-2203>

Information about authors:

Tovchiga O. V., c. pharm. s, a postdoctorate researcher of the pharmacology department, National University Pharmacy. E-mail: olga_234@mail.ru, farmacol@nuph.edu.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-2038-4761>

Savenko P. V., pathologist of the general pathology department, Chernigiv Regional Pathoanatomical Bureau.

ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-2279-2830>

Synitsia V. O., head of Chernigiv Regional Pathoanatomical Bureau, chief pathologist of the Health Department in Chernihiv Regional State Administration. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-4483-6323>

Shtrygol' S. Yu., d. med. s., professor, head of the department of pharmacology, National University of Pharmacy.

ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Besditko N. V., d. med. s., professor of the pharmacoeconomics department, National University of Pharmacy.

ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-0274-2203>

Сведения об авторах:

Товчига О. В., канд. фарм. н., доцент, докторант кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: olga_234@mail.ru, farmacol@nuph.edu.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-2038-4761>

Савенко П. В., врач-патологоанатом отделения общей патологии КУ «Черниговское областное патологоанатомическое бюро».

ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-2279-2830>

Синица В. А., начальник КУ «Черниговское областное патологоанатомическое бюро», главный патологоанатом управления здравоохранения Черниговской областной государственной администрации. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-4483-6323>

Штриголь С. Ю., д-р мед. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Национальный фармацевтический университет.

ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Бездетко Н. В., д-р мед. н., профессор кафедры фармакоэкономики, Национальный фармацевтический университет.

ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-0274-2203>

Рекомендовано д. мед. н., професором С. М. Дрогвоз

Надійшла до редакції 10.01.2017 р.