

УДК 582.893:615.254.7:615.254:615.244

О. О. Койро, О. В. Товчига, С. Ю. Штриголь
Національний фармацевтичний університет

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЕКСТРАКТУ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ ПРИ СПОЛУЧНОМУ ТОКСИЧНОМУ УРАЖЕННІ ПЕЧІНКИ ТА НИРОК

Встановлені гепато- та нефропротекторні властивості екстракту яглиці звичайної на моделях тетрахлорметанового ураження печінки та нефротоксичної гострої ниркової недостатності у мишей. Найбільш ефективною виявилася доза 1 г/кг, в якій екстракт яглиці звичайної за своєю гепатозахисною активністю не поступався силібору, а за нефропротекторною перевищував його.

Ключові слова: яглиця звичайна; екстракт, нефропротекторні засоби; гепатопротекторні засоби

ВСТУП

Поширення захворювань гепатобілярної системи на теперішній час переважно пов'язане з дією токсичних агентів: алкоголю, лікарських препаратів, органічних розчинників, солей важких металів [10, 14]. Також спостерігається тенденція до росту захворювань печінки вірусної етіології [5, 10]. Для них існує спільна ланка патогенезу – пошкодження бар'єрної функції мембран гепатоцитів, що в подальшому призводить до активації пероксидного окиснення ліпідів. Часто становище ускладнюється ураженням нирок незнешкодженими печінкою ендогенними токсинами та ксенобіотиками, в результаті чого розвиваються патологічні зміни обох паренхіматозних органів [7]. Тому актуальним є пошук препаратів, які позитивно впливатимуть на функціональний стан не лише печінки, а й нирок. Провідним ефектом дії таких засобів є нормалізація метаболічних процесів та структурно-функціональної цілісності клітинних мембран, зниження інтенсивності вільнорадикального окиснення [5]. Доцільним є використання фітопрепаратів, які відрізняються багатогранною фармакологічною активністю і, як правило, мають низьку токсичність.

Перспективним у цьому аспекті є вивчення яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.). Це багаторічна трав'яниста рослина родини селерових (*Ariaceae*). Вона має значну сировинну базу в Україні і завдяки швидкому вегета-

тивному розмноженню швидко її поновлює [6, 13]. Крім того, багатокомпонентний хімічний склад яглиці дає підставу очікувати від її препаратів широкий спектр фармакологічної активностей. В надземній частині рослини містяться гідроксикоричні кислоти, кумарини, флавоноїди, лектини, стероїди, вітаміни, поліацетиленові сполуки, ефірна олія, значна кількість калію, магнію, кальцію [6, 13]. Про гепатозахисні властивості її препаратів може свідчити зменшення токсичної дії поліхіміотерапії. На тлі застосування екстракту яглиці звичайної було відмічено зниження рівня дистрофії та некрозу гепатоцитів [1]. Для водного екстракту листя яглиці верифікована нефропротекторна активність на різних моделях ураження нирок [12].

Мета дослідження полягала в експериментальному обґрунтуванні можливості застосування екстракту листя яглиці звичайної при токсичному ураженні печінки та нирок.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди проведено на рандомбредних мишах-самцях масою 15–20 г відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (2001).

Вивчення гепатопротекторної дії екстракту з листя яглиці звичайної проводили на моделі гострого токсичного ураження печінки тетрахлорметаном (ТХМ). Отруєння цим токсином супроводжується ушкодженням усіх паренхіматозних органів, у першу чергу, печінки

© О. О. Койро, О. В. Товчига, С. Ю. Штриголь, 2011

[3]. ТХМ вводили внутрішньошлунково мишам у вигляді 50% олійного розчину в дозі 10 мл/кг одноразово [11]. За препарат порівняння обрано силібор.

Лабораторних тварин розподілили на 5 груп: інтактний контроль, модельна патологія (ТХМ) і тварини, які протягом трьох діб до введення гепатотоксину одержували екстракт яглиці звичайної в дозах 200 мг/кг та 1 г/кг та силібор у дозі 200 мг/кг.

Для визначення гепатопротекторної активності досліджуваний препарат та препарат порівняння вводили тваринам внутрішньошлунково у лікувально-профілактичному режимі протягом 3 днів. На третій день препарати вводили за 1 годину до та через 2 години після впливу токсину. Екстракт застосовували у формі водного розчину в дозах 200 мг/кг та 1 г/кг. Препарат порівняння силібор – у дозі 200 мг/кг [11]. Тварини груп інтактного контролю та модельної патології одержували внутрішньошлунково питну воду в еквівалентному об'ємі.

Через добу після введення токсину мишей декапітували під легким ефірним наркозом. Вилучали печінку, визначали її масу та розраховували масовий коефіцієнт органу. В плазмі крові (антикоагулянт – гепарин *in vitro*) визначали вміст загального білка за методом Лоурі, активність аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) за Ратманом-Френкелем [4].

Вивчення ефективності нефропротекторної дії екстракту яглиці звичайної проводили на моделі етиленгліколевої гострої ниркової недостатності

[8]. Етиленгліколь викликає тяжке ураження нирок, а також порушення функцій печінки та інших органів [9]. В якості референс-препарату обрано силібор, оскільки експериментально доведена нефропротекторна активність його діючої речовини – силібініну. При введенні у профілактичному режимі щурам із цисплатиновою нефропатією останній значно знижував вираженість ушкодження клубочків (виходячи з показників кліренсу креатиніну та концентрації сечовини у сироватці крові) та каналців (маркери – екскреція ферментів щіточкової облямівки та магнію) [14]. Миші протягом трьох днів внутрішньошлунково одержували екстракт яглиці звичайної в дозах 100 мг/кг та 1 г/кг та силібор у дозах 200 мг/кг та 1 г/кг. Тварини групи модельної патології отримували еквівалентну кількість питної води. Через 40–50 хвилин після останнього введення препаратів у мишей спричиняли гостру ниркову недостатність підшкірним введенням етиленгліколю в дозі 10 мл/кг [8]. В якості інтегрального показника нефропротекторної активності препаратів обрано виживаність тварин.

Статистичну значущість міжгрупових відмінностей оцінювали за *t*-критерієм Стьюдента. У випадку реєстрації результатів у альтернативній формі (наявність/відсутність ефекту) використовували критерій ϕ (кутове перетворення Фішера).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Введення тетрахлорметану характеризувалося зростанням активності АлАТ приблизно у 3,5 та АсАТ у 1,6 разів у тварин групи модельної патології. Як видно з даних табл. 1, у мишей, які

Таблиця 1

ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ НА МАСОВИЙ КОЕФІЦІЄНТ ПЕЧІНКИ ТА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ У МИШЕЙ З ТЕТРАХЛОРЕТАНОВОЮ ІНТОКСИКАЦІЄЮ

| Показник | Група дослідних тварин | | | | |
|-------------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| | інтактний контроль | модельна патологія (ТХМ) | екстракт яглиці звичайної + ТХМ | | силібор (200 мг/кг) + ТХМ |
| | | | 200 мг/кг | 1 г/кг | |
| Масовий коефіцієнт печінки, % | 5,11±0,14 (n=10) | 6,74±0,37* (n=7) | 6,14±0,27* (n=10) | 5,94±0,27*# (n=8) | 5,95±0,27*# (n=9) |
| АлАТ, ммоль/год·л | 0,11±0,017 (n=7) | 0,40±0,002* (n=7) | 0,33±0,013*# (n=6) | 0,35±0,002*# (n=5) | 0,34±0,014*# (n=5) |
| АсАТ, ммоль/год·л | 0,16±0,004 (n=7) | 0,29±0,003* (n=7) | 0,22±0,003*# (n=10) | 0,20±0,008*# (n=7) | 0,21±0,004*# (n=9) |
| Загальний білок, г/л | 55,5±2,3 (n=10) | 47,9±4,2 (n=7) | 52,2±4,0 (n=8) | 48,5±3,3 (n=8) | 51,8±2,8 (n=9) |

Примітка. Достовірні відмінності: * – відносно групи інтактного контролю ($p < 0,05$), # – відносно групи модельної патології ($p < 0,05$).

ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ ТА СИЛІБОРУ НА ВИЖИВАНІСТЬ МИШЕЙ ІЗ ЕТИЛЕНГЛІКОЛЕВОЮ НЕФРОПАТІЄЮ

| Група тварин | n | Вижило | Загинуло | Виживаність,% | Статистична достовірність різниці |
|---|----|--------|----------|---------------|---|
| Модельна патологія (етиленгліколь) | 12 | 1 | 11 | 8,33 | – |
| Екстракт яглиці звичайної (100 мг/кг) + етиленгліколь | 6 | 1 | 5 | 16,7 | P_{2-1} – н/д |
| Екстракт яглиці звичайної (1 г/кг) + етиленгліколь | 18 | 12 | 6 | 66,7 | $P_{3-1} < 0,05$ $P_{3-2} < 0,05$ |
| Силібор (200 мг/кг) + етиленгліколь | 9 | 2 | 7 | 22,2 | P_{4-1} – н/д P_{4-2} – н/д $P_{4-3} < 0,05$ |
| Силібор (1 г/кг) + етиленгліколь | 7 | 3 | 4 | 42,9 | $P_{5-1} < 0,05$ P_{5-2} – н/д P_{5-3} – н/д P_{5-4} – н/д |

Примітки:

1. n – кількість тварин у групі;
2. Н/д – недостовірні відмінності.

одержували екстракт яглиці звичайної в обох дозах, активність ферментів – маркерів цитолізу була меншою, ніж у контрольних. Це свідчить про його сприятливий вплив на стан печінки. За вираженістю впливу на активність АЛАТ та АсАТ досліджуваний препарат був ідентичним референс-препарату.

Збільшення масового коефіцієнту печінки у тварин групи модельної патології вказує на розвиток запального ураження органу. Застосування екстракту яглиці звичайної сприяло зменшенню цього показника до рівня інтактних мишей. Аналогічна динаміка наявна у групі тварин, які отримували препарат порівняння силібор. На тлі застосування екстракту яглиці та силібору спостерігалася нормалізація вмісту загального білка, тоді як його рівень у плазмі крові тварин групи модельної патології мав тенденцію до зменшення.

Введення етиленгліколю тваринам групи модельної патології вже через 30–40 хвилин призводило до макрогематурії, яка тривала 1,5–3 години. Починаючи з 4–6 години, переважали симптоми ураження ЦНС: бокове положення, атаксія, кома. Загибель тварин тривала протягом першої доби. В табл. 2 наведені дані щодо впливу досліджуваних препаратів на виживаність мишей в умовах етиленгліколевої інтоксикації.

Найвища виживаність тварин реєструвалася на тлі екстракту яглиці в дозі 1 г/кг. У мишей зберігалася здатність до пересування, було

відсутнє тяжке пригнічення ЦНС. Задовільний стан тварин відмічено й на тлі застосування силібору в дозі 1 г/кг. Екстракт яглиці в дозі 100 мг/кг та силібор у дозі 200 мг/кг суттєво не впливали на виживаність мишей.

Таким чином, екстракт яглиці звичайної сприятливо змінює перебіг гострого токсичного гепатиту, а отже чинить гепатопротекторну дію, яка доповнює його нефропротекторні властивості. При цьому за своєю гепатозахисною активністю він не поступається силібору, а за нефропротекторною дією навіть перевищує його. Захисна дія екстракту яглиці звичайної може бути пов'язана з компонентами білково-полісахаридної фракції та з фенольними сполуками (зокрема флавоноїдами та гідроксикоричними кислотами), які він містить у значній кількості [6]. Остання група біологічно активних речовин забезпечує полівалентність дії (виявляє жовчогінні, антиоксидантні, протизапальні, діуретичні, гіпоазотемічні властивості) та знижує можливість побічних ефектів [2]. Отже, створення на основі екстракту яглиці звичайної лікувально-профілактичного засобу нефро- та гепатопротекторної дії є доцільним.

ВИСНОВКИ

1. Екстракт яглиці звичайної виявляє гепатопротекторну дію на моделі тетрахлорметанового ураження печінки мишей.

2. Нейропротекторна дія екстракту яглиці звичайної є дозозалежною. За своєю захисною активністю він перевищує силібор.

3. Поєднання гепато- та нейропротекторної властивості робить можливим його використання при патологічних станах, що супроводжуються ураженням печінки та нирок.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Агеев В. А. Коррекция токсического действия полихимиотерапии экстрактом сънати обыкновенной / В. А. Агеев, А. В. Сенькова, М. А. Ханина [и др.] // Фармация. – 2010. – № 6. – С. 36-38.
2. Барабой В. А. Растительные фенолы и здоровье человека / В. А. Барабой – М.: Наука, 1984. – 160 с.
3. Вредные вещества в промышленности: [справ. для химиков, инженеров и врачей]. – Т. I. Органические вещества / Под ред. Н. В. Лазарева, Э. Н. Левина. – Л.: Химия, 1976 – Т. I. – 592 с.
4. Камышников В. С. Справочник по клинико-химической лабораторной диагностике в 2-х т. / В. С. Камышников. – Мн: Беларусь, 2002. – Т. 1. – 463 с.
5. Козько В. Н. Применение растительных гепатопротекторов при вирусных поражениях печени / В. Н. Козько, А. В. Бондаренко, К. В. Юрко // Провизор. – 2010. – №15. – С. 32-36.
6. Койро О. О. Кількісне визначення суми гідроксикоричних кислот у сировині яглиці звичайної / О. О. Койро, С. І. Степанова, С. Ю. Штриголь // Укр. журн. клін. та лабораторної медицини. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 52-55.
7. Маммаев С. Н. Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы / С. Н. Маммаев, А. М. Каримова // РЖГТК. – 2008. – № 6. – С. 4-13.
8. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень: [метод. рекомендації] / С. Ю. Штриголь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець та ін. – Х.: НФаУ, 2009. – 48 с.
9. Отравления этиленгликолем и его эфирами [Электронный ресурс] / Е. Ю. Бонитенко, Р. В. Бабаханян, В. К. Бородавко [и др.] // Рос. биомед. журн. – 2003. – Т. 4. – 124 с. – Режим доступа к журн.: <http://www.medline.ru/public/art/tom4/art124.phtml>.
10. Радченко В. Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева – С.Пб.: Диалект, 2005. – 864 с.
11. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – С. 832.
12. Товчига О. В. Вплив екстракту яглиці звичайної на перебіг нефротоксичної ниркової недостатності в експерименті / О. В. Товчига, С. Ю. Штриголь, С. І. Степанова // Експеримент. та клін. медицина. – 2007. – № 1. – С. 33-37.
13. Штриголь С. Ю. Сънать обыкновенная (*Aegopodium podagraria* L.). Перспективы применения в медицине / С. Ю. Штриголь, С. И. Степанова, О. В. Товчига [и др.] // Провизор. – 2008. – № 7. – С. 50-53.
14. Gaedeke J. Cisplatin nephrotoxicity and protection by silibinin / J. Gaedeke, L. M. Fels, C. Bokemeyer [et al.] // Nephrol. Dialysis Transplantation. – 1996. – № 11. – P. 55-62.

УДК 582.893:615.254.7:615.254:615.244

О. О. Койро, О. В. Товчига, С. Ю. Штрыголь

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
ЭКСТРАКТА СНЫТИ ОБЫКНОВЕННОЙ
ПРИ СОЧЕТАННОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК**

Установлены гепато- и нефропротекторные свойства экстракта сныти обыкновенной на моделях тетрахлорметанового поражения печени и этиленгликолевой острой почечной недостаточности у мышей. Наиболее эффективной оказалась доза 1 г/кг, в которой экстракт сныти обыкновенной по своей гепатозащитной активности не уступал силибору, а по нефропротекторной превосходил его.

Ключевые слова: сныть обыкновенная (*Aegopodium podagraria* L.); экстракт; нефропротекторные средства; гепатопротекторные средства

UDC 582.893:615.254.7:615.254:615.244

O. O. Koyro, O. V. Tovchiga, S. Yu. Shtrygol

**EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION
OF THE GOUT WEED EXTRACT APPLICATION
IN ASSOCIATED LIVER AND KIDNEYS TOXIC AFFECTION**

It is ascertained that the gout weed extract exerts hepatoprotective and nephroprotective action in carbon tetrachloride-induced hepatitis and ethylenglycole-induced acute renal failure in mice. The extract in the dose of 1 g/kg is the most effective: as the hepatoprotective agent it is comparable with silibor, while as the nephroprotective agent it exceeds silibor.

Key words: gout weed (*Aegopodium podagraria* L.); extract; nephroprotective agents; hepatoprotective agents

Адреса для листування:

61001, м. Харків,
пл. Повстання, 17.

Кафедра технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою ІПКСФ НФаУ

Тел. (057) 733-92-06, (050) 510-58-27

E-mail: olgaokoyro@mail.ru

Надійшла до редакції:

02.03.2011