



---

# CONTENT

---

## CONTEMPORARY ASPECTS OF NEUROPHARMACOLOGY

- Bila Yu. V., Belenichev I. F., Kamyshnyi O. M.* Peculiarities of the Hif-1 $\alpha$  and Hif-3 $\alpha$  expression violation in acute cerebral circulatory disorders and administration of HSP<sub>70</sub> modulators. ....3
- Kabachna I. V., Drogovoz S. M., Kabachnyy V. I.* Investigation of analeptic activity of sulfur- and nitrogen- containing heterocycles derivatives on the model of propofol anesthesia. .... 10

## IN SCIENTIFIC LABORATORIES

- Grydina T. L., Fedchuk A. C., Basok S. S., Shitikova L. I., Hruzevskij A. A., Artemenko A. G., Kuz'min V. E.* Detection of anti-influenza activity of benzoimidazoles ..... 16
- Ivantsyk L. B., Drogovoz S. M., Gerbina N. A., Taran A. V.* The pharmacological properties of the new combined ointment with aethonium .....24
- Podolsky I. M., Shtrygol' S. Yu.* The study of noradrenergic mechanisms of the analgesic action of atristamine ..... 31
- Suvorova Z. S., Vrynchanu N. A.* Antifungal activity of the compound KVM-194 in a model of infection of nail plate samples by *Aspergillus niger* ..... 37
- Tovchiga O. V., Laryanovska Yu. B., Shtrygol' S. Yu.* The influence of goutweed (*Aegopodium podagraria L.*) preparations on the efficacy and safety of allopurinol in the experiment .....43
- Tovchiga O. V., Shtrygol' S. Yu., Gorbach T. V., Deiko R. D., Tsyvunin V. V.* Psychotropic and metabolic effects of goutweed (*Aegopodium podagraria L.*) preparations and metformin in alloxan-induced diabetic mice .....55
- Tryhubchak O. V., Furdela M. Ya., Volska A. S., Kurylo Kh. I.* Study of the effectiveness of «Combiderm» tablets in experimental acute peptic ulcer of the stomach ..... 67

## CLINICAL PHARMACOLOGY

- Pakholchuk O. P.* Short-term results of the pharmacotherapy of the skin food hypersensitivity symptoms in children ..... 73

## CURRENT ISSUES OF DRUG TOXICOLOGY

- Shayakhmetova G. M.* Comparative evaluation of the effect of antituberculosis drugs on CYP2E1 expression and state of spermatogenic epithelium when administered to male rats in two combinations containing ethambutol or streptomycin. ....79

## ISSUES OF PHARMACY, PHARMACEUTICAL MARKET, PHARMACOECONOMICS

- Zalygina I. V., Podpletnya H. A., Slesarchuk V. U., Sokolova K. V.* Obtaining of thick extracts from immature walnut fruit and researching the quantitative content of Yuglon in their compositions. ....86
- Shapovalova N. V., Tarnavska M. I., Smetanina K. I.* Prospects of the use of plant medicines for prevention and treatment of obesity. ....94

- PERSONALITIES** ..... 102
-

## СПІВЗАСНОВНИКИ

Національна академія медичних наук України •  
Державна установа «Інститут фармакології та токсикології  
Національної академії медичних наук України» •  
Державне підприємство «Державний експертний центр  
Міністерства охорони здоров'я України» •  
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація фармакологів України»

# ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ЛІКАРСЬКА ТОКСИКОЛОГІЯ PHARMACOLOGY AND DRUG TOXICOLOGY

Науково-практичне видання

Журнал заснований у серпні 2007 р.

Виходить 1 раз на 2 місяці

№ 3(59)/2018

ISSN 2524-2563 (Online)

ISSN 2227-7943 (Print)

## ЗМІСТ

### СУЧАСНІ АСПЕКТИ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЇ

- Біла Ю. В., Беленичев И. Ф., Камышный А. М.* Особенности нарушения экспрессии матричной РНК Hif-1 $\alpha$  и Hif-3 $\alpha$  в условиях острого нарушения мозгового кровообращения и на фоне применения модуляторов HSP<sub>70</sub>..... 3
- Кабачна І. В., Дрогвоз С. М., Кабачний В. І.* Дослідження аналептичної активності похідних сірко- та азотвмісних гетероциклів на моделі пропофолового наркозу ..... 10

### У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ

- Гридіна Т. Л., Федчук А. С, Басок С. С., Шитикова Л. І., Грузевський О. А., Артеменко А. Г., Кузьмін В. Є.* Виявлення протигрипозної активності бензімідазолів ..... 16
- Іванцик Л. Б., Дрогвоз С. М., Гербіна Н. В., Таран А. В.* Фармакологічні властивості нової комбінованої мазі з етонієм ..... 24
- Подольський І. М., Штриголь С. Ю.* Дослідження норадренергічних механізмів анальгетичної дії атристаміну..... 31
- Суворова З. С., Вринчану Н. О.* Антифунгальна дія сполуки KBM-194 на моделі інфікування зразків нігтьових пластинок *Aspergillus niger*..... 37
- Товчига О. В., Лар'яновська Ю. Б., Штриголь С. Ю.* Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria L.*) на ефективність і безпечність алопуринолу в експерименті ..... 43
- Товчига О. В., Штриголь С. Ю., Горбач Т. В., Дейко Р. Д., Цивунін В. В.* Психотропні та метаболічні ефекти препаратів яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria l.*) і метформіну в мишей з алоксановим діабетом..... 55



*Тригубчак О. В., Фурдела М. Я., Вольська А. С., Курило Х. І.* Дослідження ефективності таблеток «Комбідерм» за умов експериментальної гострої виразки шлунка ..... 67

## **КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ**

*Пахольчук О. П.* Короткострокові результати фармакотерапії в дітей з симптомами харчової гіперчутливості на шкірі ..... 73

## **АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ**

*Шаяхметова Г. М.* Порівняльна оцінка впливу протитуберкульозних лікарських засобів на експресію CYP2E1 і стан сперматогенного епітелію за умов введення щурам-самцям у двох комбінаціях, що містять етамбутол або стрептоміцин ..... 79

## **ПИТАННЯ ФАРМАЦЕВТИКИ, ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ, ФАРМАКОЕКОНОМІКИ**

*Залигіна Є. В., Подплетня О. А., Слесарчук В. Ю., Соколова К. В.* Отримання густих екстрактів з незрілих плодів горіха волоського та дослідження кількісного вмісту юглону в їхньому складі ..... 86

*Шаповалова Н. В., Тарнавська М. І., Сметаніна К. І.* Перспективи використання засобів рослинного походження для профілактики та лікування ожиріння ..... 94

## **ОСОБИСТОСТІ**

Олександр Олександрович Цуркан. До 80-річчя від дня народження ..... 102

**СОДЕРЖАНИЕ** ..... 103

**CONTENT** ..... 104

## СОДЕРЖАНИЕ

### СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИИ

<i>Била Ю. В., Беленичев И. Ф., Камышный А. М.</i> Особенности нарушения экспрессии матричной РНК Hif-1 $\alpha$ и Hif-3 $\alpha$ в условиях острого нарушения мозгового кровообращения и на фоне применения модуляторов HSP <sub>70</sub> .....	3
<i>Кабачная И. В., Дрогвоз С. М., Кабачный В. И.</i> Исследование аналептической активности производных серо- и азотсодержащих гетероциклов на модели пропофолового наркоза .....	10

### В НАУЧНЫХ ЛАБОРАТОРИЯХ

<i>Гридина Т. Л., Федчук А. С., Басок С. С., Шитикова Л. И., Грузевский А. А., Артеменко А. Г., Кузьмин В. Е.</i> Выявление противогриппозной активности бензимидазолов .....	16
<i>Иванцык Л. Б., Дрогвоз С. М., Гербина Н. А., Таран А. В.</i> Фармакологические свойства новой комбинированной мази с этонием .....	24
<i>Подольский И. Н., Штрыголь С. Ю.</i> Исследование норадренергических механизмов анальгетического действия атристамина .....	31
<i>Суворова З. С., Врынчану Н. А.</i> Антифунгальное действие соединения KBM-194 на модели инфицирования образцов ногтевых пластинок <i>Aspergillus niger</i> .....	37
<i>Товчига О. В., Ларьяновская Ю. Б., Штрыголь С. Ю.</i> Влияние препаратов сноты обыкновенной ( <i>Aegorodium podagraria</i> L.) на эффективность и безопасность аллопуринола в эксперименте .....	43
<i>Товчига О. В., Штрыголь С. Ю., Горбач Т. В., Дейко Р. Д., Цывунин В. В.</i> Психотропные и метаболические эффекты препаратов сноты обыкновенной ( <i>Aegorodium podagraria</i> L.) и метформина у мышей с аллоксановым диабетом .....	55
<i>Тригубчак О. В., Фурдела М. Я., Вольская А. С., Курило Х. И.</i> Исследование эффективности таблеток «Комбидерм» при экспериментальной острой язве желудка .....	67

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

<i>Пахольчук О. П.</i> Краткосрочные результаты фармакотерапии у детей с симптомами пищевой гиперчувствительности на коже .....	73
---	----

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

<i>Шаяхметова А. М.</i> Сравнительная оценка влияния противотуберкулезных лекарственных средств на экспрессию CYP2E1 и состояние сперматогенного эпителия при введении крысам-самцам в двух комбинациях, содержащих этамбутол или стрептомицин .....	79
--	----

### ВОПРОСЫ ФАРМАЦЕВТИКИ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА, ФАРМАКОЭКОНОМИКИ

<i>Залыгина Е. В., Подплетняя Е. А., Слесарчук В. Ю., Соколова Е. В.</i> Получение густых экстрактов из незрелых плодов ореха грецкого и исследование количественного содержания юглона в их составе .....	86
<i>Шаповалова Н. В., Тарнавская М. И., Сметанина Е. И.</i> Перспективы применения препаратов растительного происхождения для профилактики и лечения ожирения .....	94

<b>ЛИЧНОСТИ</b> .....	102
-----------------------	-----



УДК 615.451.16:582.893:615.272:577.123.3:615.015.2/.099.092

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

## Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria L.*) на ефективність і безпеку алопуринолу в експерименті

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** яглиця звичайна  
(*Aegopodium podagraria L.*), алопуринол,  
метаболізм сечової кислоти

Підвищення ефективності та безпеки гіпоурикемічної терапії залишається важливим завданням. Збільшення концентрації сечової кислоти (СК) у крові є не лише провідним патогенетичним механізмом розвитку подагри, але й долучається до хибних кіл за багатьох захворювань, у тому числі серцево-судинної системи, нирок, а також метаболічному синдромі [1]. Серед гіпоурикемічних препаратів дотепер є актуальним алопуринол (АЛ). Згідно з висновком експертів після узагальнення доказових даних щодо ефективності, безпеки та вартості лікування, АЛ залишається гіпоурикемічним препаратом першої лінії [2], обговорюються його додаткові переваги та потенційне розширення сфер застосування [3].

У той самий час зростає увага до гіпоурикемічних засобів рослинного походження. Як свідчать дані огляду [4], накопичено суттєвий обсяг доказових даних щодо рослинних біологічно активних речовин (БАР) і фітопрепаратів з урикодепресивною та урикозуричною діями. Однак значно менше відомостей щодо ефективності та безпеки комбінованого застосування засобів рослинного походження та синтетичних протиподагричних препаратів, у тому числі АЛ. Так, підвищення ефективності АЛ за його поєднання з сапонінами *Smilax riparia A.DC.* доведено в доклінічних дослідженнях [5], а в комбінації з фітопрепаратами традиційної медицини Китаю – підтверджено в клініці [6, 7]. Суттєвими перевагами комбінованої терапії, які зумовлюють її перспективність, є можливість

зменшення дози, зниження токсичності та сприятливого доповнення фармакодинаміки лікарських препаратів, у тому числі АЛ. Серед діючих речовин протиподагричних фітопрепаратів привертають увагу гідроксикоричні кислоти, в яких встановлена здатність інгібувати ксантиноксидазу (КСО) [8, 9], що в хлорогенової кислоти сприятливо поєднується з протизапальною активністю [10]. Ефекти цієї речовини широко обговорюються в аспекті протидії «хворобам цивілізації», клінічно доведено сприятливий вплив на обмін вуглеводів [11], що є важливим з огляду на залучення гіперурикемії до хибних кіл. Встановлено безпосередній вплив хлорогенової кислоти на пуринергічні процеси в гризунів з діабетом [12].

Гідроксикоричні кислоти є одними з провідних діючих речовин яглиці звичайної (ЯЗ, *Aegopodium podagraria L.*), препарати надземної частини якої нормалізують обмін СК [13], виявляють протидіабетичну, нефро- та гепатопротекторну дію [14]. На тлі надлишку похідних пурину та білків доведено сприятливі метаболічні, нефро- та психотропні ефекти настойки ЯЗ (1 мл/кг) за відсутності токсичної дії, у тому числі на тлі високої дози АЛ (50 мг/кг) і чіткої тенденції до збільшення виживаності на тлі комбінації настойки та АЛ [15]. Однак немає даних щодо змін гістоструктури органів-мішеней (перш за все, нирок) на тлі токсичних доз АЛ, не визначено вплив препаратів ЯЗ на гостру токсичність АЛ. Такі дослідження доцільні, оскільки за умов комбінованої фармакотерапії внаслідок взаємодії БАР на різних рівнях не можна виключити й негативні явища, у тому числі посилення токсичності. Крім того, не досліджено вплив препаратів ЯЗ на ефективність АЛ – його вплив на

© Колектив авторів, 2018

КСО у діапазоні терапевтичних, а не токсичних доз.

**Мета дослідження** – визначити вплив настойки та екстракту ЯЗ на гостру токсичність АЛ, гістоструктуру нирок на тлі токсичних доз АЛ за умов надлишку похідних пурину та білків, а також на пригнічувальну дію АЛ в низькій дозі відносно КСО на моделі гіперурикемії.

**Матеріали та методи.** Досліди проведено на рандомбредних статевозрілих мишах-самцях і рандомбредних щурах-самцях з дотриманням рекомендацій Європейської Конвенції з питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей, за схвалення комісією НФаУ з біоетики. Тварин утримували у віварії ЦНДЛ НФаУ за стандартизованих умов, природного режиму освітлення.

У всіх експериментах настойку, позбавлену спирту, водний розчин екстракту (виготовлення *ex tempore*, об'єм рідини однаковий) вводили гризунам щоденно внутрішньошлунково, тварини груп контролю отримували відповідну кількість питної води. Дози екстракту та настойки 1 г/кг і 1 мл/кг відповідно обрано, виходячи з результатів попередніх експериментів [13, 15]. АЛ вводили внутрішньошлунково у вигляді суспензії. Проведено три серії дослідів:

1) Визначено вплив препаратів ЯЗ на гостру токсичність АЛ у мишей. Тварин рандомізували на три групи: контроль, миші, що до введення АЛ отримували екстракт або настойку ЯЗ. Перед введенням мишей позбавляли корму протягом 4 год. Препарати ЯЗ вводили триразово, один раз на добу, останню дозу – за 40 хв до введення АЛ (у діапазоні доз 125–4000 мг/кг). Доступ тварин до води був вільним, до корму їх допускали через 2 год після введення препаратів. Після введення АЛ за тваринами спостерігали протягом 2 тижнів, реєстрували летальність [16], розраховували  $LD_{50}$  за методом Г. Н. Першина [17].

2) Модель порушень пуринового та білкового обміну в щурів відтворювали шляхом 10-денного внутрішньошлункового введення дріжджового екстракту (ДЕ, Roth, Федеративна Республіка Німеччина) у дозі 10 г/кг у вигляді 50 % термічно обробленої суспензії з дода-

ванням кофактору ксантинооксидази – молібдену у вигляді амонію молібдату в кількості, що відповідає 0,3 мг на тварину. Додатково вводили інозин у дозі 50 мг/150 г доочеревинно (д/о). Підходи до відтворення моделі, запропоновані в роботах [18, 19], використано з деякими модифікаціями, що було докладно охарактеризовано [15].

Щури були рандомізовані на 5 груп ( $n = 6-10$ ): інтактний контроль (ІК); модельна патологія (порушення пуринового та білкового обміну, ППБО); ППБО + настойка ЯЗ, 1 мл/кг; ППБО + АЛ, 50 мг/кг; ППБО + АЛ, 50 мг/кг + настойка ЯЗ, 1 мл/кг.

Дозу АЛ обрано як таку, що використовується в експериментах на щурах [20] і здатна чинити органотоксичні ефекти (кардіо- та нефротоксичну дію верифіковано за 10-денного введення в близькій дозі 40 мг/кг на двох лініях щурів [21]).

З огляду на високий вміст калію в екстракті ЯЗ [14], його не досліджували через ризик гіперкаліємії на тлі обструкції ниркових каналців ксантином, яка є ймовірною на тлі токсичних доз АЛ [22]. Інтервал між введеннями ДЕ, АЛ і настойки ЯЗ становив не менш 40 хв. Щурам груп ІК і ППБО вводили еквівалентну кількість води питної (тварини групи ІК також отримували д/о 0,9 % розчин натрію хлориду замість інозину в еквівалентному об'ємі).

На 10-й день після введення досліджуваних препаратів наркотизованих тварин виводили з дослідів, вилучали нирки, фіксували їх у 10 % розчині формаліну, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації, заливали в парафін. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. Перегляд і фотографування препаратів здійснено на мікроскопі «Granum DCM 310» з цифровою камерою «Granum DCM 310», з використанням комп'ютера Pentium 2,4GHz (програма TourView).

3) Вплив препаратів ЯЗ на ефективність АЛ вивчено на класичній моделі гіперурикемії, спричиненої в мишей інгібітором урикази – калію оксонатом, яку охарактеризовано в [13] і на якій встановлено нормоурикемічну дію препаратів ЯЗ за введення в режимі монотерапії [13].



Миші були рандомізовані на 5 груп ( $n = 6$ ): інтактний контроль (ІК); гіперурикемія (модельна патологія, МП); гіперурикемія + АЛ, 2,5 мг/кг; гіперурикемія + АЛ, 2,5 мг/кг + екстракт ЯЗ, 1 г/кг; гіперурикемія + АЛ, 2,5 мг/кг + настойка ЯЗ, 1 мл/кг.

АЛ і препарати ЯЗ вводили протягом тижня, як зазначено вище. Інтервал між введеннями АЛ і фітопрепаратів становив не менш ніж 30 хв. На 7 день, через 40 хв після останнього введення препаратів доочередивно вводили калію оксонат («Aldrich», Федеративна Республіка Німеччина) у дозі 250 мг/кг. На піку гіперурикемії – через 2 год після введення інгібітора урикази наркотизованих мишей виводили з досліду, вилучали печінку, одержували плазму крові (антикоагулянт – гепарин *in vitro*), в якій визначали вміст СК ферментативним методом (стандартні набори ТОВ «Спайн-Лаб», Україна). У печінці визначали кількість СК та активність КСО за методикою [23], докладно розглянуто у [13], яка передбачає спектрофотометричне визначення кількості СК, що утворюється за участю КСО, на тлі блокування урикази.

Обраховано медіани, 25 % і 75 % процентилі. Крім того, наведено середні арифметичні та їхні стандартні помилки ( $M \pm m$ ). Центральні тенденції незалежних виборок порівнювали за критерієм U-Манна-Уїтні.

**Результати та їх обговорення.** 1. *Результати визначення впливу препаратів ЯЗ на гостру токсичність АЛ.*  $LD_{50}$  АЛ в інтактних мишей становила 1010 мг/кг, що узгоджується з даними літератури щодо знаходження цього показника в межах 700–2000 мг/кг [22], а також з результатами дослі-

дження [24], в якому зареєстровано летальність 42 % мишей (самці та самки лінії C57BL/6) після внутрішньощлункового введення АЛ у дозі 500 мг/кг. Загибель мишей у наших дослідах відбувалася переважно на 2–3 добу після введення АЛ (в окремих тварин – у період до 5 діб).

Як видно з рисунку 1, попереднє введення настойки та екстракту ЯЗ не лише не підвищувало токсичність АЛ, але й суттєво збільшувало  $LD_{50}$ .

Відомо, що за інтоксикації АЛ у гризунів переважним патологічним процесом є обструкція ниркових каналців ксантиновими конкрементами [22]. Тому здатність екстракту ЯЗ підтримувати потік рідини каналцями [14] може пояснювати зменшення токсичності АЛ з відповідним зростанням  $LD_{50}$ . Настойка також здатна до нефропротекторної дії, хоча й менш виразної [14]. Отримані дані щодо зменшення токсичності АЛ узгоджуються з попередніми результатами щодо сприятливі ефектів настойки (1 мл/кг) на тлі помірно токсичної дози АЛ 50 мг/кг в обтяжених умовах – на тлі надлишку пуринів і білків, у тому числі зменшення протеїнурії та чітка тенденція до збільшення виживаності [15]. Доповнення цих даних відомостями щодо гістоструктури нирок надалі підтвердило безпечність настойки навіть за умов моделі з обтяженим перебігом.

2. *Результати визначення впливу настойки ЯЗ на гістоструктуру нирок в умовах надлишку похідних пурину та білків, per se та на тлі токсичних доз АЛ.* На відміну від групи ІК, в якій спостерігали нормальну гістоструктуру нирок, після 10-денного введення надлишку пуринів і білків без інших втручань (група ППБО)

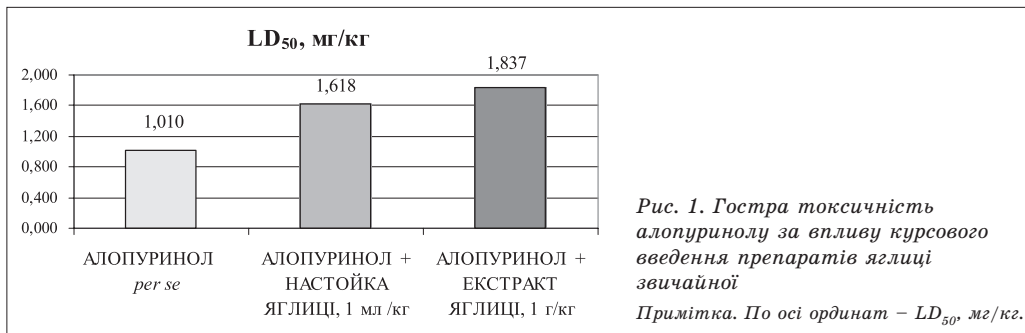


Рис. 1. Гостра токсичність алопуринолу за впливу курсового введення препаратів яглиці звичайної

Примітка. По осі ординат –  $LD_{50}$ , мг/кг.

відмічено розбіжності в структурі ниркових клубочків: хоча основна їхня частина залишалася без змін (рис. 2), у деяких ущільнювався й зменшувався судинний клубочок, відповідно втрачалася чіткість рисунка петель (рис. 3).

Розбіжності виявлялися й у структурі ниркових канальців, частина яких залишалася незмінною (у проксимальних і дистальних частинах канальців як поверхневих шарів кіркової речовини, так і юкстамедулярних нефронів, а також петель Генле), але в деяких реестрували злуцнення окремих клітин епітелію, надмірне «розпушення» апікальних відділів клітин і наявність незначних за розміром циліндрів у просвіті. У мозковому шарі відмічено помірну вакуолізацію нефроцитів деяких прямих канальців та аналогічне злуцнення поодиноких клітин, розширення просвіту частини канальців (рис. 4). У зоні юкстамедулярних нефронів у деяких гістопрепаратах частина нефроцитів звивистих канальців набрякла, вакуолізована, апікальний край клітин нерівний (рис. 5). У деяких канальцях не визначався просвіт, окремі канальці були розширені, зі змінами клітин, що їх вистеляють, та наявністю злуцнених клітин.

За введення настойки ЯЗ гістоструктура нирок принципово не відрізнялася від такої в групі ППБО. Виявлялися аналогічні розбіжності в структурі клубочків: за наявності практично незмінних клубочків у деяких реестрували ущільнення судин з відповідним збільшенням просвіту капсули Шумлянського-Боумена (характер змін відповідає рис. 3). У канальцях також спостерігали

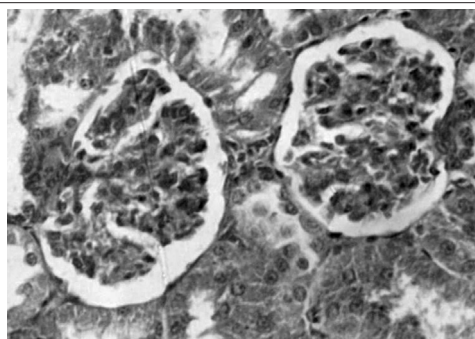


Рис. 2. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів і білків. Нормальна гістоструктура ниркових клубочків. Гематоксилін-еозин.  $\times 250$



Рис. 3. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів і білків. Збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена. Гематоксилін-еозин.  $\times 250$

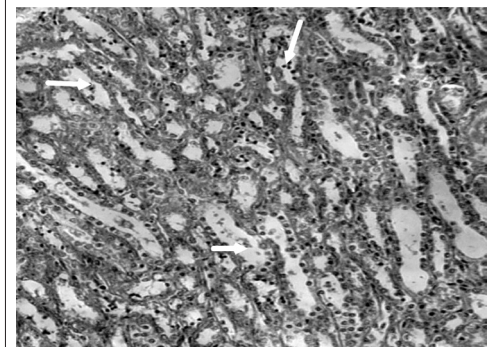


Рис. 4. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів і білків. Прямі канальці мозкового шару. Помірна вакуолізація частини епітелію, злуцнення незначної кількості епітеліальних клітин (позначено стрілками), розширення просвіту частини канальців. Гематоксилін-еозин.  $\times 200$

різну виразність змін: у деяких нефроцитах звивистих канальців відмічали «розпушення» клітин за наявності циліндрів у просвіті кіркових нефронів, вакуолізації епітелію петель Генле, тимчасом як були наявними й незмінні звивисті канальці кіркових нефронів (рис. 6) з поодинокими злуцненими клітинами. У мозковому шарі відмічалася вакуолізація нефроцитів прямих канальців, розширення просвіту деяких з них. У зоні юкстамедулярних нефронів частина нефроцитів звивистих канальців набрякла, вакуолізована, просвіт канальців подекуди не визначається. Інші канальці розширені, нефроцити, що їх вистеляють, сплюснені. Іноді видно злуцнені клітини (рис. 7). В окремих канальцях зустрічалися циліндри.

Уведення АЛ на тлі надлишку пуринів і білків спричинило тяжке ураження нирок. Як відмічено в [15], виживаність на тлі АЛ за 10 діб склала 44,4 %



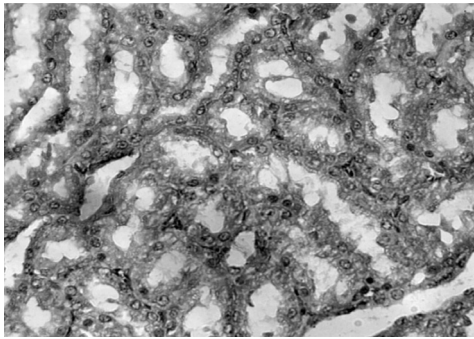


Рис. 5. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів і білків. Вакуолізація, розпушення апікального краю клітин каналців юстамедулярних нефронів. Гематоксилін-еозин.  $\times 250$

(80,0 % на тлі настойки ЯЗ;  $p > 0,05$ ), коефіцієнт маси нирок зростав майже триразово, гіперкреатиніємія сягала 170–180 мкмоль/л за падіння ШКФ та кліренса сечовини (настойка не впливала на ці показники). У відповідності з цим розвивалися зміни гістоструктури нирок, ступінь яких не мала принципових відмінностей у окремих тварин як на тлі АЛ *per se*, так і за введення досліджуваної настойки.

Макроскопічно, крім збільшеного розміру нирок, виявлявся їхній блідий колір та відсутність виразних шарів на розрізі. Мікроскопічно стан клубочків був неоднозначним: за наявності великої кількості клубочків зі збереженою нормальною гістоструктурою у деяких відбувалося розширення просвіту капсули Шумлянського-Боумена, судинний клубочок зменшений, «зіщулений», «ущільнений» (відповідно редуковано просвіт петель капілярної сітки) або частково чи повністю зруйнований (рис. 8). В одному гістопрепараті виявлено поодинокі клубочки з налипанням лейкоцитів і макрофагів на внутрішню поверхню епітелію капсули.

У кірковому шарі (особливо в зоні мозкових променів), у мозковому шарі, ділянці ниркового сосочка значна кількість каналців з виразним розширенням просвіту та сплюсненим епітелієм. Виразність тубулоектазії різних відділів нефрону в усіх тварин практично однакова (рис. 9). У просвіті низки каналців різних відділів нефрону помітні різні за об'ємом і щільністю базофільно забарвлені маси аморфної

чи дещо шаруватої речовини або її фрагменти, завжди інфільтровані різною кількістю макрофагів (та нечисленними поліморфноядерними лейкоцитами), що знаходилися на різних стадіях фагоцитозу. У деяких каналцях були помітні лише макрофаги (рис. 10). У просвіті міжтубулярних капілярів на окремих ділянках виявлялася значна кількість моноцитів. Стан клітин, що вистилають стінки каналців нефронів, також був різним (рис. 11). У каналцях з ознаками ектазії вони сплюснені, місцями злуцнені до просвіту. В окремих каналцях клітини перебували в стані дистрофії (аж до баллонної),

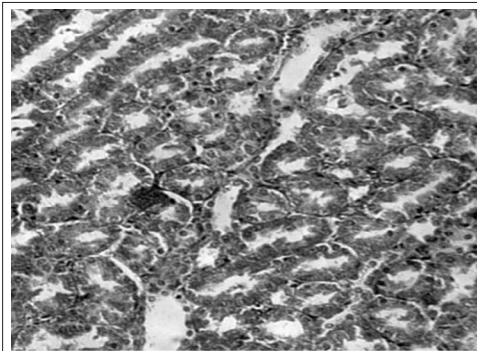


Рис. 6. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів і білків і настойки яглиці звичайної в дозі 1 мл/кг. Звивисті каналці нефронів поверхневих зон кіркової речовини. Відсутність патологічних змін. Гематоксилін-еозин.  $\times 200$

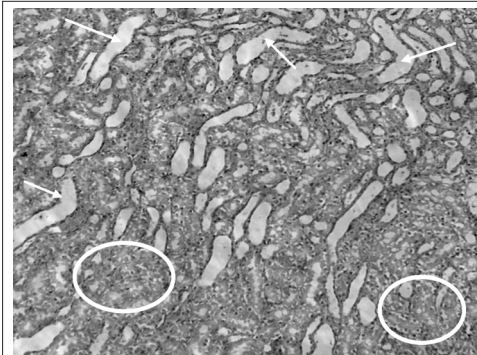


Рис. 7. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів і білків і настойки яглиці звичайної в дозі 1 мл/кг. У зоні юстамедулярних нефронів частина нефроцитів звивистих каналців набрякла, вакуолізована, просвіт деяких каналців не визначається (виділення). Інші каналці розширені, нефроцити, що їх вистилають, сплюснені (позначено стрілками). Поодинокі злуцнені клітини. Гематоксилін-еозин.  $\times 200$

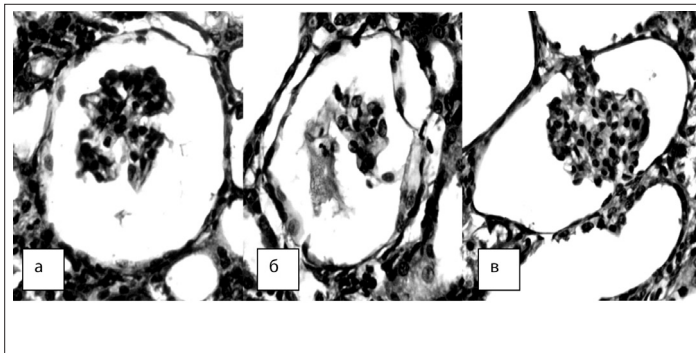


Рис. 8. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів та білків і алопуринолу в дозі 50 мг/кг. Виразне збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена, судинний клубочок «зіщулений» (а), зруйнований (б), «ущільнений» (в). Гематоксилін-еозин.  $\times 400$  (а-б),  $\times 250$  (в)

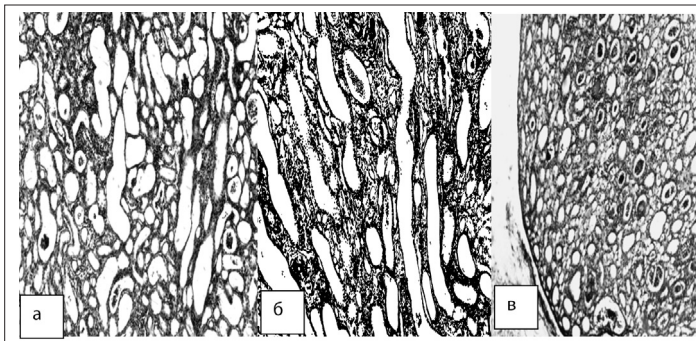


Рис. 9. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів та білків і алопуринолу в дозі 50 мг/кг. Тубулоектазія (а – кіркова речовина, б – мозкова речовина, в – ділянка ниркового сосочка). Гематоксилін-еозин.  $\times 100$

що призводило до часткової або повної дезорганізації структури каналців. Незмінна за даними світлової мікроскопії гістоструктура каналців була збережена лише в незначній їх частині. Порушення гістоструктури також відмічено й у разі obturaції просвіту каналців базофільними масами та фагоцитарними циліндрами, цілісність стінки каналця в деяких випадках порушувалася та спостерігали ознаки наявності базофільних мас поза просвітом каналця. Міжтубулярна тканина в усіх відділах нирки всіх тварин інфільтрована фагоцитами, інколи дуже густо, що зумовлювало подальше порушення гістоархітекtonіки нефронів (рис. 12). У мозковій речовині, крім вищерозглянутих змін, часто відмічали фіброз інтерстицію.

Таким чином, за введення АЛ у дозі 50 мг/кг за умов надлишку пуринів і білків реєстрували ознаки суворої нефротоксичності. Згідно з даними [22], токсичність АЛ зумовлена саме обструкцією ниркових каналців ксантином (меншою мірою гіпоксантином, водорозчинність якого вище), що є особливо виразною в невеликих тварин – що менше маса тіла, то більше співвідношення між кількістю пуринових

похідних і потоком рідини каналцями та відповідно більше ризик утворення конкрементів. Ураження клубочків можна розцінювати як вторинне за наявності прямого негативного впливу надлишку білка. Дані функціональних досліджень [15] щодо порушень реабсорбції натрію та води, ретенції азотистих метаболітів, розвитку протеїнурії, зростання активності  $\gamma$ -глутамілтрансферази, тенденції до збільшення каліємії узгоджуються з виявленими змінами гістоструктури. Як зазначено вище, за визначення гострої токсичності АЛ загибель мишей у наших дослідах відбувалася переважно на 2–3 добу (інколи в період до 5 діб), що також може відповідати перебігу ГНН.

У дослідах на щурах на тлі надвисокої кількості прекурсорів ксантину (як компонентів ДЕ, які надходили з ШКТ у складі ДЕ, так і інозину, який вводили парентерально), обструкція каналців розвивалася за впливу відносно невисоких доз АЛ. Ці результати узгоджуються з даними [21], згідно з якими нирка (разом з серцем) розглядається як основна мішень токсичної дії АЛ, також верифіковано гідронефроз, наявність конкрементів і гіперазотемію. Відомо, що в умовах спадкової недо-

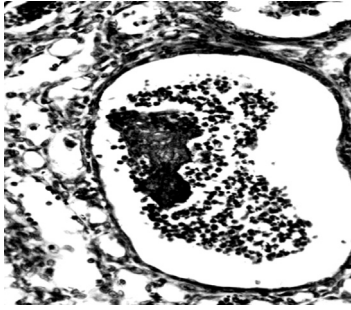


Рис. 10. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів і білків і алопуринолу в дозі 50 мг/кг. Базофільно забарвлені маси з макрофагами, що їх оточують. Гематоксилін-еозин.  $\times 200$

статньої активності КСО/ксантиндегідрогенази за надлишку ксантину наявна ксантинурія з розвитком нефро/уролітазу, який може ускладнюватись інфікуванням, призводити до обструктивної ГНН, розвитку ХНН [25]. У мишей, нокаутних за гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансферазою, на тлі АЛ підтвержено різке зростання вмісту гіпоксантину, ксантину, інозину в крові (за зниженої урикемії) і виявлено зміни нирок, подібні до таких у нашому дослідженні: накопичення кристалів у просвіті каналців, які за даними ВЕЖХ ідентифіковано як ксантин, ділятація каналців з наявністю мас і злущених клітин у просвіті (зміни органел епітеліальних клітин підтверджено даними електронної мікроскопії), а також зміни клубочків з ознаками гломерулосклерозу та розширення капсули Шумлянського-Боумена, патологічні зміни в тубулоінтерстиції, наявність макрофа-

гів як у кірковій речовині навколо розширених каналців, так і у мозковій речовині [26]. У нашому дослідженні безпосередній вплив на активність гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансферази не здійснювався, проте можна припустити, що потужність цього шляху утилізації пуринів не є достатньою за їхнього значного нефізіологічного надлишку, причому вказують на меншу активність ферменту саме відносно ксантину порівняно з гіпоксантином і гуаніном [27].

Вищерозглянуті результати гістологічних досліджень також вказують на те, що первинна обструкція каналців спричиняла активацію імунної системи та фагоцитоз чужорідних утворень, який, проте, не міг забезпечити їхню повну елімінацію та долучався до подальшого порушення ниркової гістоструктури. У цитованій вище роботі [26] одержано прямі докази активації прозапальних процесів та залучення фагоцитарної системи до ушкодження нирок на тлі обструкції каналців ксантином: наявність макрофагів підтверджено не лише мікроскопічно, але й імуногістохімічно (за маркером CD68), у нирках встановлено зростання рівня прозапальних маркерів  $gp91phox$ , MCP-1, TNF- $\alpha$ . При цьому віддавна відомо, що утворення вільних радикалів, перш за все супероксиду, за фагоцитозу зумовлює подальше ушкодження тканин [28].

Відсутність захисного ефекту настойки ЯЗ можна пояснити тяжкістю перебігу

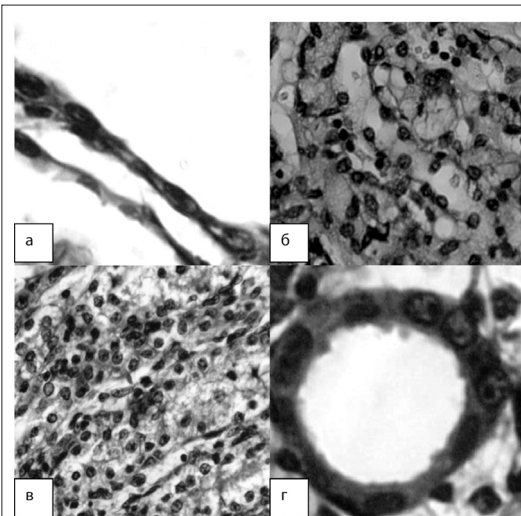


Рис. 11. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів і білків і алопуринолу в дозі 50 мг/кг. Канальці: «сплощення» (а), дистрофія (б), відсутність змін (г) тубулонефроцитів. Дезорганізація структури каналців (в). Гематоксилін-еозин.  $\times 1000$  (а, г);  $\times 250$  (в);  $\times 400$  (б)



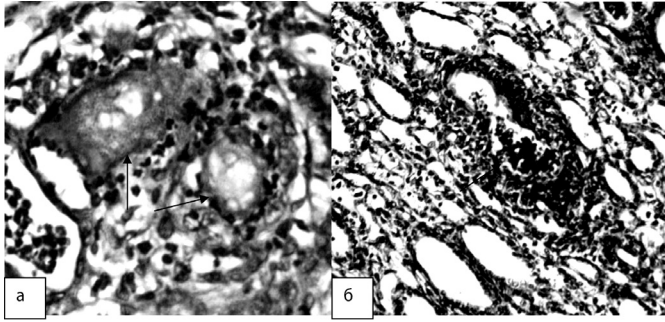


Рис. 12. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів і білків і алопуринолу в дозі 50 мг/кг. Обтурація просвіту каналців базофільними масами (позначено стрілками, а), порушення цілісності стінки каналців, макрофагальна інфільтрація міжтубулярних просторів (позначено стрілкою, б). Гематоксилін-еозин.  $\times 250$  (а);  $\times 200$  (б)

модельної патології: накопичення ксантину в умовах надлишку пуринів на тлі блокування КСО призводило до виразної обструкції каналців. Як показано раніше, настойка ЯЗ не протидіяла впливу АЛ на КСО [15], а забезпечити повну утилізацію вкрай великих кількостей прекурсорів пуринів гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансферазою малоймовірно. Отже, за таких умов не було можливим усунути надлишок ксантину за рахунок ефектів БАР настойки, що й виявлялося в гістологічних дослідженнях. Однак, час, як відмічено вище, настойка сприятливо впливала на виживаність, реабсорбцію натрію та зменшувала протеїнурію.

3. *Результати визначення впливу препаратів ЯЗ на ефективність АЛ в дозі 2,5 мг/кг на моделі гіперурикемії.* Як видно з даних таблиці 1, введення мишам калію оксонату закономірно збільшувало урикемію більш ніж на 60 % за відсутності суттєвих змін вмісту СК у печінці, що відповідає результатам попередніх дослідів [13]. Можна зазначити, що ця концентрація СК у печінці буде визначатися не лише інтенсивністю процесів синтезу й розпаду в межах органу, але й активністю транспортних систем. Відомо, що уриказа в гризунів локалізована виключно в пероксисомах печінки та відповідно забезпечує окиснення всієї СК організму [29], також доведено, що за селективної інактивації транспортеру GLUT9 у печінці нокаутних мишей розвивається гіперурикемія внаслідок зниження доступності СК для дії урикази [30].

За даними літератури активність КСО у печінці мишей на тлі введення оксонату калію може як зростати [31], так і залишатися без змін [13]. За умов наших дослідів виявляли збільшення активності ферменту в групі МП (табл. 1), досліджувані препарати виявляли здатність до його інгібування.

АЛ було використано в дозі 2,5 мг/кг, яку вважали субтерапевтичною, виходячи з того, що доза 5 мг/кг застосовується на моделях гіперурикемії в мишей як ефективна [31], а доза 10 мг/кг виявляла дуже активну дію в попередніх експериментах з інгібуванням КСО на 86 % [13]. Як видно з таблиць 1 та 2, навіть у цій низькій дозі АЛ призводив до помірного пригнічення КСО, забезпечуючи підтримання нормоурикемії та не спричиняючи зсувів вмісту СК у печінці.

Введення мишам препаратів ЯЗ на тлі АЛ не лише не перешкоджало його дії, але й забезпечувало високодостовірне відносно групи МП інгібування КСО (відмінності з показником інтактного контролю знаходилися на рівні  $p = 0,07$  на тлі екстракту та  $p = 0,06$  на тлі настойки). У тварин, які одержували екстракт, урикемія була зіставлюваною з показником групи монотерапії АЛ, а в мишей, лікованих настойкою, вона надалі зменшувалася, розбіжності з усіма іншими групами (крім групи екстракту) були достовірними. Оскільки в цій групі не спостерігали зменшення активності КСО порівняно з групою, якій вводили АЛ *per se*, можна припустити залучення ниркових механізмів до зниження урикемії. Такі механізми

Показники обміну сечової кислоти за умов гіперурикемії, індукованої калію оксонатом у мишей, та впливу препаратів яглиці звичайної й алопуринолу,  $M \pm m$ ;  $Q_{50}$  ( $Q_{25}-Q_{75}$ );  $n = 5-8$ 

Показник	Інтактні тварини	Гіперурикемія (калію оксонат, модельна патологія)	Гіперурикемія (калію оксонат) + алопуринол, 2,5 мг/кг	Гіперурикемія (калію оксонат) + алопуринол, 2,5 мг/кг + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг	Гіперурикемія (калію оксонат) + алопуринол, 2,5 мг/кг + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг
Урикемія, ммоль/л	0,090 ± 0,014 <b>0,098</b> (0,062–0,117)	0,178 ± 0,026 <b>0,160**</b> (0,135–0,213)	0,076 ± 0,023 <b>0,057*</b> (0,052–0,066)	0,071 ± 0,027 <b>0,046*</b> (0,034–0,094)	0,036 ± 0,004 <b>0,037****#</b> (0,027–0,043)
Уміст сечової кислоти в печінці, мг/г тканини	0,248 ± 0,053 <b>0,274</b> (0,146–0,303)	0,264 ± 0,028 <b>0,267</b> (0,194–0,324)	0,237 ± 0,054 <b>0,209</b> (0,168–0,342)	0,245 ± 0,043 <b>0,246</b> (0,151–0,346)	0,303 ± 0,058 <b>0,317</b> (0,253–0,339)
Уміст сечової кислоти в печінці, ммоль/г білка	12,80 ± 2,24 <b>15,3</b> (9,38–16,8)	15,40 ± 1,34 <b>15,1</b> (13,9–15,9)	13,0 ± 2,54 <b>14,0</b> (9,88–18,3)	13,60 ± 2,44 <b>11,2</b> (9,31–19,6)	20,30 ± 4,08 <b>18,8</b> (17,3–24,7)
Активність КСО в печінці, нкат/г тканини	0,327 ± 0,031 0,289 (0,274–0,391)	0,512 ± 0,055 0,516** (0,436–0,560)	0,277 ± 0,094 <b>0,152</b> (0,138–0,391)	0,168 ± 0,057 <b>0,096***</b> (0,061–0,251)	0,241 ± 0,048 <b>0,211**</b> (0,193–0,252)
Активність КСО в печінці, нкат/г білка	3,02 ± 0,48 <b>2,98</b> (2,27–3,68)	7,26 ± 2,04 <b>5,95</b> (4,21–7,82)	2,41 ± 0,60 <b>2,00*</b> (1,24–3,55)	1,66 ± 0,61 <b>0,89***</b> (0,71–2,50)	2,65 ± 0,45 <b>2,48*</b> (1,94–3,40)

Примітка. \*\*Статистично значущі відмінності з інтактним контролем ( $p < 0,02$ ); \*\*\*статистично значущі відмінності з інтактним контролем ( $p < 0,01$ );\*статистично значущі відмінності з показником групи МП ( $p < 0,05$ ); \*\*статистично значущі відмінності з показником групи МП ( $p < 0,02$ ); \*\*\*статистично значущі відмінності з показником групи МП ( $p < 0,01$ ); \*статистично значущі відмінності з показником тварин, що одержували алопуринол ( $p < 0,05$ ).



Узагальнення ефективності препаратів яглиці звичайної та алопуринолу за умов гіперурикемії, індукованої калію оксонатом у мишей

Препарат	Зниження урикемії (% відносно показника групи модельної патології)	Інгібування ксантиноксидази (% відносно показника групи інтактних тварин)	Посилання
Алопуринол, 2,5 мг/кг	57,3	32,9	За даними таблиці 1
Алопуринол, 10 мг/кг	83,9	85,9	За даними [13]
Екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг	42,5	67,4	За даними [13]
Екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг + алопуринол, 2,5 мг/кг	60,1	70,1	За даними таблиці 1
Настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	35,2	51,1	За даними [13]
Настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг + алопуринол, 2,5 мг/кг	79,7	16,8	За даними таблиці 1

для екстракту та настойки ЯЗ доведено [13, 14]. Щодо відносного збільшення рівня СК у печінці мишей на тлі настойки, то воно не сягало достовірного рівня відносно показників інтактного контролю, по друге, можливий фазовий характер змін показників пуринового обміну. Безпосередній вплив компонентів ЯЗ на активність урикази, виходячи з результатів попередніх дослідів, малоймовірний.

Отже, за поєднаного введення екстракту ЯЗ і АЛ за умов гіперурикемії, спричиненої оксонатом калію в мишей, спостерігається збереження нормоурикемічної активності, а за комбінації настойки ЯЗ з АЛ – посилення нормоурикемічної активності. Одержані дані підтверджують доцільність подальших досліджень комбінацій АЛ та препаратів ЯЗ.

### Висновки

1. Настойка (1 мл/кг) і, особливо, екстракт ЯЗ (1 г/кг) значно зменшують гостру токсичність АЛ в мишей.
2. На тлі надлишку похідних пурину та білків у щурів настойка ЯЗ (1 мл/кг) виявляє нейтральність щодо гістоструктури нирок як *per se*, так і за поєднаного введення з АЛ (50 мг/кг).
3. За умов гіперурикемії, спричиненої калію оксонатом у мишей, та комбінованого застосування АЛ в субтерапевтичній дозі (2,5 мг/кг) з настойкою (1 мл/кг) і, особливо, екстрактом ЯЗ (1 г/кг) забезпечується достовірне інгібування КСО, нормоурикемічна активність збережена на тлі екстракту та достовірно підвищується у разі використання настойки.

1. Sharaf El Din U.A. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review / U. A. Sharaf El Din, M. M. Salem, D. O. Abdulazim // J. Adv. Res. – 2017. – V. 8, № 5. – P. 537–548.
2. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative / F. Sivera, M. Andrés, L. Carmona [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – V. 73. – P. 328–335.
3. Allopurinol as a kidney-protective, cardioprotective, and antihypertensive agent: hype or reality? / M. Kanbay, Ya. Solak, A. Gaipov [et al.] // Blood Purif. – 2014. – V. 37. – P. 172–178.
4. Ling X. A review of phytotherapy of gout: perspective of new pharmacological treatments / X. Ling, W. Bochu // Pharmazie. – 2014. – V. 69. – P. 243–256.
5. Hypouricemic effect of allopurinol are improved by Pallidifloside D based on the uric acid metabolism enzymes PRPS, HGPRT and PRPPAT / H. G. Li, P. Y. Hou, X. Zhang [et al.] // Fitoterapia. – 2016. – V. 113. – P. 1–5.

6. *Chen Q.* Clinical study on treatment of hyperuricaemia by retention enema of Chinese herbal medicine combined with allopurinol / Q. Chen, L. Ma, W. Akebaier // *Chin. J. Integr. Med.* – 2009. – V. 15, № 6. – P. 431–434.
7. Stage-based treatment of gouty arthritis by combination therapy of traditional Chinese and Western medicines: a randomized controlled trial / Y. F. Wang, B. H. Li, M. Zhang [et al.] // *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* – 2008. – V. 6. – P. 576–580.
8. *Talla Srinivasa R. R.* Xanthine oxidase inhibitory activity of caffeic, chlorogenic and ferulic acids / R. R. Talla Srinivasa, C. Halter Rob, Dwivedi Chandradhar // *Biochem. Arch.* – 1996. – V. 12, № 6. – P. 245–247.
9. Screening of ferulic acid related compounds as inhibitors of xanthine oxidase and cyclooxygenase-2 with anti-inflammatory activity / S. H. Nile, E. Y. Ko, D. H. Kim, Y.-S. Keum // *Rev. Bras. Farmacogn.* – 2016. – V. 26. – P. 50–55.
10. Study on the anti-gout activity of chlorogenic acid: improvement on hyperuricemia and gouty inflammation / Z. Q. Meng, Z. H. Tang, Y. X. Yan [et al.] // *Am. J. Chin. Med.* – 2014. – V. 42, № 6. – P. 1471–1483.
11. Effect of chlorogenic acid administration on glycemic control, insulin secretion, and insulin sensitivity in patients with impaired glucose tolerance / Zuñiga L. Y., Aceves-de la Mora M. C., González-Ortiz M. [et al.] // *J. Med. Food.* – 2018. – V. 21, № 5. – P. 469–473.
12. Effects of chlorogenic acid, caffeine and coffee on components of the purinergic system of streptozotocin-induced diabetic rats / N. Stefanello, R. Schmatz, L. B. Pereira [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* – 2016. – V. 38. – P. 145–153.
13. *Койро О. О.* Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria L.*) та 3-О-галактозиду кемпферолу на обмін сечової кислоти в мишей у нормі та за гіперурикемії / О. О. Койро, С. Ю Штриголь // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2012. – № 3. – С. 47–52.
14. Goutweed (*Aegopodium podagraria L.*) biological activity and the possibilities of its use for the correction of the lipid metabolism disorders / O. V. Tovchiga, O. O. Koyro, S. I. Stepanova [et al.] // *Харчова наука і технологія.* – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 9–20.
15. *Товчига О. В.* Ефекти настійки яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria L.*) на тлі токсичних доз алопуринолу в умовах надлишку похідних пурину та білків / О. В. Товчига // *Клінічна фармація.* – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 55–66.
16. Доклінічні дослідження лікарських засобів; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2001. – С. 74–97.
17. *Прозоровский В. Б.* Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В. Б. Прозоровский // *Психофармакология и биологическая наркология.* – 2007. – Т. 7, № 3–4. – С. 2090–2120.
18. Дисфункция щитовидной железы при экспериментальной гиперурикемии / Ю. И. Николенко, В. Ю. Николенко, Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин // *Биомедицинская химия.* – 2005. – Т. 51, № 1. – С. 72–75.
19. *Chen G. L.* Effect and mechanism of total saponin of *Dioscorea* on animal experimental hyperuricemia / G. L. Chen, W. Wei, S. Y. Xu // *Am. J. Chin. Med.* – 2006. – V. 34, № 1. – P. 77–85.
20. *Salama A. A.* Neurotherapeutic effect of allopurinol against brain injury in hyperlipidemic rats / A. A. Salama, B. M. Ibrahim // *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* – 2015. – V. 9, № 22. – P. 567–575.
21. *Wexler B. C.* Allopurinol-induced myocardial and renal damage in nonarteriosclerotic (virgin) and arteriosclerotic (breeder) Sprague-Dawley rats / B. C. Wexler, B. P. Greenberg // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1978. – V. 157, № 4. – P. 541–549.
22. Uric acid. *Handbook of Experimental Pharmacology*; ed. W. N. Kelley, I. M. Weiner. – Berlin, Heidelberg, New York : Springer-Verlag, 1978. – P. 504.
23. Urinary excretion of purine derivatives and tissue xanthine oxidase (EC 1.2.3.2) activity in buffaloes with special reference to differences between buffaloes and *Bos taurus* cattle / X. B. Chen, L. Samaraweera, D. J. Kyle [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 1996. – V. 75. – P. 397–407.
24. *Lü J. M.* 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyde (DHNB) is a potent inhibitor of xanthine oxidase: a potential therapeutic agent for treatment of hyperuricemia and gout / J. M. Lü, Q. Yao, C. Chen // *Biochem. Pharmacol.* – 2013. – V. 86, № 9. – P. 1328–1337.
25. *Akıncı N.* Classical xanthinuria: a rare cause of pediatric urolithiasis / N. Akıncı, A. Çakıl, A. Öner // *Turk. J. Urol.* – 2013. – V. 39. – P. 274–276.
26. The renal phenotype of allopurinol-treated HPRT-deficient mouse / C. Zennaro, F. Tonon, P. Zarattini [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – V. 12, № 3. – Art. e0173512.
27. *Watts R. W.* Molecular variation in relation to purine metabolism / R. W. Watts // *J. Clin. Pathol. Suppl.* – 1974. – V. 8. – P. 48–63.
28. *McCord J. M.* Phagocyte-produced free radicals: roles in cytotoxicity and inflammation / J. M. McCord, K. Wong // *Ciba Found Symp.* – 1978. – V. 65. – P. 343–360.
29. *Moriwaki Y.* Enzymes involved in purine metabolism – a review of histochemical localization and functional implications / Y. Moriwaki, T. Yamamoto, K. Higashino // *Histol. Histopathol.* – 1999. – V. 14, № 4. – P. 1321–1340.
30. Urate-induced acute renal failure and chronic inflammation in liver-specific Glut9 knockout mice / F. Preitner, A. Laverriere-Loss, S. Metref [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2013. – V. 305, № 5. – P. F786–F795.

- 
31. Comparative effects of green and black tea extracts on lowering serum uric acid in hyperuricemic mice / C. Zhu, L. L. Tai, X. C. Wan // Pharm. Biol. – 2017. – V. 55, № 1. – P. 2123–2128.

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

**Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) на ефективність і безпечність алопуринолу в експерименті**

Отримано дані, які підтверджують доцільність поєданого застосування екстракту та настойки надземної частини яглиці звичайної з алопуринолом. Встановлено, що настойка (1 мл/кг) і, особливо, екстракт яглиці (1 г/кг) значно зменшують гостру токсичність алопуринолу в мишей. На тлі надлишку похідних пурину та білків (10-денне введення дріжджового екстракту щурам у дозі 10 г/кг з додаванням молібдену в кількості 0,3 мг на тварину та доочеревинним уведенням інозину в дозі 50 мг/150 г) настойка яглиці звичайної (1 мл/кг) виявляє нейтральність щодо гістоструктури нирок як *per se*, так і за поєданого введення з алопуринолом (50 мг/кг). За умов гіперурикемії, спричиненої калію оксонатом у мишей, та комбінованого застосування алопуринолу в субтерапевтичній дозі (2,5 мг/кг) з настойкою (1 мл/кг) або екстрактом яглиці звичайної (1 г/кг) забезпечується достовірне інгібування ксантиноксидази, нормоурикемічна активність збережена на тлі екстракту та достовірно підвищується за використання настойки.

*Ключові слова:* яглиця звичайна (*Aegopodium podagraria* L.), алопуринол, метаболізм сечової кислоти

**О. В. Товчига, Ю. Б. Ларьяновская, С. Ю. Штрыголь**

**Влияние препаратов сныти обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.) на эффективность и безопасность аллопуринола в эксперименте**

Получены данные, подтверждающие целесообразность сочетанного применения экстракта и настойки надземной части сныти обыкновенной с аллопуринолом. Показано, что настойка (1 мл/кг) и особенно экстракт сныти (1 г/кг) значительно снижают острую токсичность аллопуринола у мышей. На фоне избытка пуриновых производных и белков (10-дневное введение дрожжевого экстракта крысам в дозе 10 г/кг с добавлением молибдена в количестве 0,3 мг на животное и внутрибрюшинным введением инозина в дозе 50 мг/150 г) настойка сныти (1 мл/кг) является нейтральной относительно гистоструктуры почек как *per se*, так и при сочетанном введении с аллопуринолом (50 мг/кг). В условиях гиперурикемии, вызванной калия оксонатом у мышей, при комбинированном применении аллопуринола в субтерапевтической дозе (2,5 мг/кг) с настойкой (1 мл/кг) или экстрактом сныти обыкновенной (1 г/кг) обеспечивается достоверное ингибирование ксантиноксидазы, нормоурикемическая активность сохранена на фоне экстракта и достоверно повышается при использовании настойки.

*Ключевые слова:* сныть обыкновенная (*Aegopodium podagraria* L.), аллопуринол, обмен мочевиной кислоты

**О. V. Tovchiga, Yu. B. Laryanovska, S. Yu. Shtrygol'**

**The influence of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) preparations on the efficacy and safety of allopurinol in the experiment**

The data have been obtained confirming the expediency of combined use of the extract and tincture of goutweed aerial part with allopurinol. It was shown that the tincture (1 ml/kg) and especially the extract of goutweed (1 g/kg) significantly reduced the acute toxicity of allopurinol in mice. Against the background of excessive purine derivatives and proteins intake (10-day administration of yeast extract to rats at a dose of 10 g/kg with the addition of molybdenum in an amount of 0,3 mg per animal and intraperitoneal administration of inosine at a dose of 50 mg/150 g) the tincture (1 ml/kg) *per se* and in combination with allopurinol (50 mg/kg) was neutral as to the histological structure of the kidneys. Under the conditions of hyperuricemia induced by potassium oxonate in mice, combined use of allopurinol in subtherapeutic dose (2,5 mg/kg) with the tincture (1 ml/kg) or with the extract (1 g/kg) results in the significant xanthine oxidase inhibition, normourocemic activity is preserved against the background of the extract and significantly increased after the administration of the tincture.

*Key words:* goutweed (*Aegopodium podagraria* L.), allopurinol, uric acid metabolism

---

Надійшла: 30 квітня 2018 р.

**Контактна особа:** Штриголь С. Ю., Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Пушкінська, м. Харків, 61002.