

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ГІПОУРИКЕМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГУСТИХ ЕКСТРАКТІВ ЛОПУХА ВЕЛИКОГО

Мохамад Махмуд Ассаф, К.Г.Щокіна, С.М.Дроговоз

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: густі екстракти кореня та листя лопуха великого; гіпоурикемічна дія; подагра

*Відомо, що підвищений вміст сечової кислоти в крові не тільки призводить до подагри та подагричного артриту, які є одними з найпоширеніших захворювань суглобів, але є складовим фактором метаболічного синдрому, фактором ризику розвитку гострої та хронічної ниркової недостатності, артеріальної гіпертензії, порушень мозкового кровообігу, інсулінорезистентності тощо. Наведені результати експериментального дослідження гіпоурикемічної дії густих екстрактів кореня та листя лопуха великого на моделі оксонат-індукованої гіперурикемії у щурів. Доведено, що густий екстракт кореня лопуха в дозі 25 мг/кг чинить гіпоурикемічну дію, за якою не поступається алопуринолу в дозі 10 мг/кг. На відміну від алопуринолу екстракт кореня лопуха виявляє також урикозуричну дію. Екстракт листя лопуха великого в дозі 25 мг/кг проявляє тенденцію до гіпоурикемічної та урикозуричної дії. Густі екстракти кореня та листя лопуха чинять діуретичний ефект, до механізму дії якого долучається збільшення швидкості клубочкової фільтрації.*

Згідно з останніми епідеміологічними дослідженнями розповсюдження підвищеного рівня сечової кислоти (СК) в плазмі крові (гіперурикемії) становить у середньому 12% у світовій популяції [10, 16]. Подагра — поліетіологічне захворювання, яке характеризується порушенням пуринового обміну та відкладенням у тканинах кристалів уратів, є одним з найпоширеніших захворювань суглобів у людей похилого віку. Також відомо, що підвищений вміст сечової кислоти в крові є складовим фактором метаболічного синдрому, фактором ризику розвитку гострої та хронічної ниркової недостатності, артеріальної гіпертензії, порушень мозкового кровообігу, інсулінорезистентності тощо [9, 13, 15].

Корекція гіперурикемії здійснюється за допомогою урикодепресивних та урикозуричних засобів. Еталонним урикодепресивним препаратом є алопуринол, який пригнічує ксантиноксидазу [3, 14]. Але алопуринол протипоказаний до застосування у хворих на ниркову недостатність та при

вагітності [3]. До основних урикозуричних засобів, що збільшують виведення сечової кислоти нирками, належать пробенецид, сульфінпіразон, бензбромарон, етамід і колхіцин. Але використання урикозуричних засобів обмежене, їх призначають як альтернативу алопуринолу при нирковому типі гіперурикемії з недостатнім виведенням сечової кислоти, але лише за відсутності хронічної ниркової недостатності, уролітіазу, захворювань печінки та шлунково-кишкового тракту [3, 17]. Отже, створення ефективних та безпечних препаратів з урикозуричною та гіпоурикемічною дією є актуальним завданням. Останнім часом розробляються урикозуричні та урикодепресивні засоби рослинного походження [1, 5, 7].

При дослідженні гіпоурикемічних засобів на гризунах, які на відміну від людини перетворюють СК на алантоїн за допомогою ферменту урикази, викликає необхідність інгібувати цей фермент [12].

Мета дослідження — експериментальне вивчення впли-

ву густих екстрактів кореня та листя лопуха великого, які були отримані на кафедрі ботаніки НФаУ під керівництвом проф. Хворост О.П., на перебіг моделі гіперурикемії в експериментальних тварин.

### Матеріали на методи

Вивчення гіпоурикемічної дії екстрактів лопуха проводили у співставленні з референс-препаратом алопуринолом на білих щурах масою 200-230 г на моделі гіперурикемії, яку відтворювали шляхом внутрішньочеревинного введення оксонату калію (Aldrich, Німеччина) в дозі 250 мг/кг [12]. Через 2 год відбирали проби крові з судин кінчика хвоста та визначали видільну функцію нирок в умовах водного діурезу. Водне навантаження (3% від маси тіла) вводили внутрішньошлунково [6].

Доза екстрактів кореня та листя лопуха 25 мг/кг була визначена у попередніх дослідженнях, доза алопуринолу 10 мг/кг використовується на оксонат-індукованій моделі гіперурикемії [8, 14].

Гіпоурикемічну дію досліджуваних препаратів оцінювали за наступними показниками: рівень СК в крові та сечі, екскреція СК. Для з'ясування

Таблиця

**Вплив екстрактів кореня лопуха, листя лопуха та алопуринолу на концентрацію сечової кислоти в крові, ниркову екскрецію сечової кислоти та креатиніну в умовах оксонат-індукованої гіперурикемії в щурів, n = 24**

Групи тварин		Вміст СК в плазмі крові, ммоль/л	Збільшення урикемії, %	Екскреція СК, мкмоль/100 г за 2 год	Збільшення екскреції СК, %	Діурез, мл/100 г за 2 год	Виведення водного навантаження, %	Екскреція креатиніну, мкмоль/100 г за 2 год
Контрольна патологія, n=6	Вихідний стан	0,076±0,013	279±26	0,87±0,10	852±107	1,80±0,35	62,0	1,86±0,23
	Гіперурикемія	0,288±0,021*		7,41±0,76*		2,23±0,38		2,14±0,34
Екстракт кореня лопуха, 25 мг/кг, n=6	Вихідний стан	0,064±0,009	205±28**	0,91±0,15	1253±133**	2,18±0,27	72,7	2,26±0,18
	Гіперурикемія	0,195±0,016*		10,49±0,64 *, **, ***		4,35±0,64 *, **, ***		128,0
Екстракт листя лопуха, 25 мг/кг, n=6	Вихідний стан	0,072±0,019	229±45	0,85±0,09	967±192	1,96±0,32	82,3	1,73±0,36
	Гіперурикемія	0,237±0,033*		8,22±0,49 *, ***		3,80±0,56 *, **, ***		109,0
Алопуринол, 10 мг/кг, n=6	Вихідний стан	0,062±0,015	182±29**	0,82±0,11	651±145	2,17±0,23	72,0	2,43±0,28
	Гіперурикемія	0,175±0,021*		4,84±0,72* **		2,06±0,29		74,6

Примітка. Статистично значущі відмінності ( $p \leq 0,05$ ): \* — з вихідним станом; \*\* — з групою контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ); \*\*\* — з групою алопуринолу ( $p \leq 0,05$ ).

стану видільної функції нирок визначали діурез за 2 год, інтенсивність виведення водного навантаження та екскрецію креатиніну, яка віддзеркалює швидкість клубочкової фільтрації за умов його незмінного рівня в крові [2].

Вміст СК в біологічних рідинах визначали за реакцією з фосфорно-вольфрамовим реактивом, креатиніну — за реакцією Яффе за допомогою стандартних наборів ВТ “Реагент” (Україна) [2]. Екскрецію СК та креатиніну визначали за наступними формулами:

$$E_{ua} = U_{ua} \times V,$$

де:  $E_{ua}$  — екскреція СК, мкмоль/100 г за період дослідження, %;  
 $U_{ua}$  — концентрація СК в сечі, мкмоль/мл;  
 $V$  — діурез, мл/100 г за період дослідження.

$$E_{cr} = U_{cr} \times V,$$

де:  $E_{cr}$  — екскреція креатиніну, мкмоль/100 г за період дослідження, %;  
 $U_{cr}$  — концентрація креатиніну в сечі, мкмоль/мл;  
 $V$  — діурез, мл на 100 г за період дослідження.

У разі обліку результатів у вигляді “середня ± стандартна

помилка” статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t Стьюдента, внутрішньогрупових — за парним критерієм Вілкоксона; у разі реєстрації результатів в альтернативній формі — за кутовим перетворенням Фішера.

### Результати та їх обговорення

Густий екстракт кореня лопуха протидіяв розвитку оксонат-індукованої гіперурикемії — концентрація СК в крові піддослідних тварин була достовірно меншою, ніж у групі контрольної патології (урикемія в групі контрольної патології зросла в 3,8 рази, на тлі екстракту кореня лопуха — у 3 рази) (табл.). Введення алопуринолу сприяло зменшенню концентрації СК в крові щурів в 2,8 рази, що достовірно не відрізняється від дії екстракту кореня лопуха. Під впливом екстракту листя лопуха спостерігалась тенденція до гіпоурикемічної дії (урикемія зросла в 3,3 рази) (табл.).

Екскреція СК в групі тварин, які отримували екстракт листя лопуха, достовірно не відрізнялась від показника у групі

контрольної патології. Екскреція СК в групі щурів, які отримували екстракт кореня лопуха, збільшилась в 1,5 рази, що достовірно вище за аналогічний показник у групі контрольної патології. Це відрізняє дію екстракту кореня лопуха від алопуринолу, застосування якого знизило екскрецію СК в 1,3 рази порівняно з контрольною патологією.

Це відповідає механізму дії алопуринолу, який пов'язаний зі зменшенням синтезу СК внаслідок пригнічення ксантиноксидази, що порушує перетворення гіпоксантину на ксантин і далі до СК. Тобто, алопуринол має урикодепресивну активність, але не володіє урикозуричними властивостями [16]. Отримані дані дослідження свідчать про наявність у екстракту кореня лопуха гіпоурикемічної та урикозуричної активності.

У групах щурів, які одержували обидва екстракти лопуха, на відміну від контрольної патології та тварин, яких лікували алопуринолом, було зафіксоване достовірне збільшення діурезу в 1,9-2,0 рази в порівнянні з вихідним станом. Це свідчить про наявність у



екстрактів кореня та листя лопуха діуретичних властивостей. У групі тварин, які одержували екстракт кореня лопуха, спостерігалось достовірне підвищення екскреції креатиніну в 1,5 рази у порівнянні з вихідним станом, у щурів, які отримували екстракт листя лопуха — в 1,4 рази. Це свідчить про роль збільшення клубочкової фільтрації в механізмі діуретичної дії препаратів. Введення алопуринолу не підвищувало діурез та не змінювало екскрецію креатиніну, що відповідає фармакологічним властивостям препарату.

У попередніх дослідженнях встановлено, що екстракти лопуха мають протизапальні властивості [4]. Поєднання гіпо-

урикемічної, урикозуричної та протизапальної активності у екстракту кореня лопуха є дуже корисним для лікування подагри, в патогенезі якої запалення відіграє значну роль [11].

Таким чином, отримано експериментальне обґрунтування протиподагричної дії екстракту кореня лопуха великого, яка, на відміну від алопуринолу, складається з гіпоурикемічного, урикозуричного та, за даними попередніх досліджень, протизапального ефектів, тому вищезазначений препарат може бути рекомендований для застосування у комплексній терапії гіперурикемії та подагри, що дозволить знизити дози НПЗЗ та кортикостероїдів.

## ВИСНОВКИ

1. Густий екстракт кореня лопуха в дозі 25 мг/кг на моделі оксонат-індукованої гіперурикемії чинить гіпоурикемічну дію, за якою не поступається алопуринолу в дозі 10 мг/кг. На відміну від алопуринолу екстракт кореня лопуха виявляє також урикозуричну дію.

2. Густий екстракт листя лопуха великого в дозі 25 мг/кг проявляє тенденцію до гіпоурикемічної та урикозуричної дії.

3. Густі екстракти кореня та листя лопуха чинять діуретичний ефект, до механізму дії якого долучається збільшення швидкості клубочкової фільтрації.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Кнауб Н.Н. Фитохимическое исследование и перспективы использования листьев лопуха большого, произрастающего в Алтайском крае, в качестве лекарственного сырья: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Пермь, 2006. — 21 с.
2. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. — Мн: Беларусь, 1982. — 366 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: РИА "Новая волна", 2008. — 1206 с.
4. Поветьева Т.Н., Пашинский В.Г., Дудко В.В. и др. // Растит. ресурсы. — 2001. — Т. 37, вып. 2. — С. 80-85.
5. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология: Руководство для врачей. — М.: Мед. информ. агентство, 2000. — 976 с.
6. Товчига О.В. // Фармаком. — 2008. — №2. — С. 77-82.
7. Товчига О.В. Дослідження сечогінної, нефропротекторної, гіпоурикемічної дії яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) як основа для створення лікарських засобів: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук за спеціальністю 14.03.05 — фармакологія. — Х., 2009. — 21 с.
8. Besker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L. et al. // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353 (23). — P. 2450-2461.
9. Feig D.I., Rodriguez-Iturbe B., Nakagawa T. // Hypertension. — 2006. — Vol. 48 (1). — P. 25-26.
10. Harris M.D., Siegel L.B., Alloway J.A. // Am. Fam. Physician. — 1999. — №15. — P. 925-934.
11. Hotamisligil G.S. // Nature. — 2006. — Vol. 444. — P. 860-867.
12. Mai Thanh, Thi Ngulen, Surech Awale // Biol. Pharm. Bull. — 2005. — Vol. 28, №12. — P. 2231-2234.
13. Nakagawa T., Tuttle K.R., Short R.A., Johnson R.J. // Nat. Clin. Pract. Nephrol. — 2005. — Vol. 1, №2. — P. 80-86.
14. Pacher P., Nivorozhkin A., Szabo C. // Pharmacol. Rev. — 2006. — Vol. 58. — P. 87-114.
15. Terkeltaub R., Bushinsky D.A., Besker M.A. // Arthritis Res. Ther. — 2006. — №8 (Suppl. 1) — S. 4.
16. Watanabe S., Kang D.H., Feng L. et al. // Hypertension. — 2002. — Vol. 40 (3). — P. 355-360.
17. Wortmann R.L. // Curr. Opin. Rheumatol. — 2005. — Vol. 17. — P. 319-324.