

PREPARATION OF COMPOSITE METAL-OXIDE ANODE WITHOUT CONTAINING NOBLE METALS

A. Tarelin, V. Mykhaylenko, Z. Gyl, O. Knyazeva, E. Lukjanov, A. Hinevich

A. M. Pidhorny Institute for Mechanical Engineering Problems NAS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

The technology of obtaining the combined metal-oxide anode consisting of a titanic basis, covered with a lead dioxide covering with preliminary drawing on a basis of a thin intermediate layer of dioxide of manganese is developed. The

anode does not contain some precious metals and is resistant in neutral, acid and alkaline mixed sulfate-chloride solutions. Resource tests of the received samples of the anode which showed are carried out that at electrolysis mixed sulfate-chloride solutions it is efficient during not less than 8000 h.

Key words: metal-oxide anode, titanium, dioxide of manganese, lead dioxide, resource tests.

Впервые поступила в редакцию 17.11.2013 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.

УДК 615.254.015:615.322:582.893:615.451.16:577.127.4

НЕФРОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ПРЕПАРАТІВ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ

О.О. Койро, С.Ю. Штриголь, О.Я. Міщенко

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ

Хвороби нирок є важливою медичною проблемою сьогодення, їх розповсюдженість сягає 8-16% [9]. Однією з причин хронізації захворювань нирок, високої смертності є гостра ниркова недостатність (ГНН) [7, 8]. Порушення кровообігу при хірургічних втручаннях, тромбозі, атеросклерозі, шоківих станах різної етіології також може спричинити ішемічне ушкодження нирок [3]. Часто виникає проблема корекції нефротоксичної дії ліків [5]. Тому попередження та лікування ГНН залишається однією з центральних проблем у нефрології. Одним із напрямків фармакотерапії гострої ниркової недостатності є використання фітопрепаратів. Препарати лікарських рослин завдяки наявності антиоксидантних, протизапальних, ендотеліопротекторних властивостей здатні впливати на різні патогенетичні ланцюги, що лежать в основі прогресуючого ушкодження нирок. Об'єктом наших досліджень є яглиця звичайна (ЯЗ; *Aegorodium podagraria* L.) – рослина родини селерових, яка має значну сировинну базу в Україні. В емпіричній медицині її препарати застосовують при подагрі, ревматизмі, хворобах нирок та сечового міхура, травного тракту [1].

Мета роботи – порівняти ефективність препаратів яглиці звичайної на різних за патогенезом моделях ураження нирок, з'ясувати роль біологічно активних речовин у реалізації їхньої фармакологічної активності.

Матеріали та методи

Досліди виконано на білих рандомбредних мишах обох статей масою 20-25 г та білих рандомбредних щурів-самців масою 220-280 г, яких утримували у віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету. Дотримувалися «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985). Тварини перебували у віварії з контрольованим температурним режимом та відносною вологістю, із вільним доступом до води та їжі.

Проводили скринінгове дослідження нефропротекторної активності на моделі етиленгліколевої інтоксикації. Дію найефективніших препаратів вивчали поглиблено на моделі ішемічного ушкодження нирок.

Етиленгліколевую ГНН викликали підшкірним введенням мишам етиленгліколю (10 мл/кг), метаболіти якого викликають фатальне ураження нирок [2]. Мишей було розподілено на 26 груп: МП (модельна патологія – етиленгліколь, 10 мл/кг підшкірно) та тварини, які протягом 3 днів до введення токсиканта одержували такі препарати ЯЗ: екстракт кореневищ (100 мг/кг, 1 г/кг), екстракт листя (100 мг/кг, 1 г/кг, 5 г/кг), екстракт квіток (100 мг/кг, 250 мг/кг, 500 мг/кг, 1 г/кг), настоянку кореневищ (1 та 5 мл/кг), настоянку листя (1 та 5 мл/кг), настоянку квіток (1 та 5 мл/кг), ефірну олію квіток (1 мг/кг), білково-полісахаридний комплекс (БПСК, 200 мг/кг, 400 мг/кг) та ліпофільну фракцію листя (25 мг/кг, 100 мг/кг), флавоноїд трифолін (50 мг/кг), ізольований із сировини ЯЗ, а також препарати порівняння – «Корвітин» у дозах 10 та 50 мг/кг та «Силібор» у дозах 200 мг/кг і 1 г/кг. Настоянки попередньо були позбавлені спирту, який заміщали еквівалентною кількістю води. Усі досліджувані препарати та «Силібор» вводили внутрішньошлунково у виглядів водних розчинів, «Корвітин» – внутрішньоочеревино. Вживаність тварин оцінювали в динаміці протягом двох тижнів.

Ішемічну ГНН у щурів відтворювали після середньої лапаротомії (наркоз – етамінал-натрій, 40 мг/кг), накладаючи на кожну з ниркових ніжок кліпсу терміном на 75 хв [2]. Ця модель дозволяє оцінити інтегральну захисну активність та з'ясувати окремі механізми нефропротекторної дії досліджуваних препаратів, а саме їхній вплив на провідні патогенетичні чинники прогресування та хронізації захворювань нирок – ішемію та гіпоксію [1, 3, 4, 9]. Щурів розподілили на 6 груп: МП та тварин, які протягом тижня один раз на добу одержували внутрішньошлунково препарати ЯЗ, що виявилися

наєфективнішими у скринінговому дослідженні. Востанне препарати вводили за 40-50 хв до відтворення ішемії. Щури групи МП як за етиленгліколь-індукованої, так і за ішемічної ГНН отримували еквівалентну кількість води. Стан ВФН у попередньо адаптованих щурів оцінювали за умов добового спонтанного діурезу та водного навантаження до та після відтворення ГНН. У першу добу ГНН проводили тест з водним навантаженням – тваринам у шлунок за допомогою зонду вводили відстояну водогінну воду кімнатної температури (3% від маси тіла) та визначали об'єм сечовиділення за 2 год. На другу-третю добу щурів вміщували до обмінних кліток та вимірювали спонтанний діурез за 24 год. Наркотизованих тварин виводили з досліду. Для біохімічних досліджень використовували сечу та плазму крові (антикоагулянт – гепарин *in vitro*). Вміст креатиніну встановлювали за реакцією Яффе, сечовини – з діацетилмоноксимом. Концентрацію білка в сечі визначали за реакцією з сульфосаліциловою кислотою, у плазмі крові – з біуретовим реактивом за допомогою стандартних наборів реактивів (НВП «Філісіт-Діагностика», Україна). Концентрацію натрію та калію в сечі та

плазмі крові вимірювали методом фотометрії полум'я. Розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за ендogenous креатиніном, реабсорбцію води та натрію, екскрецію креатиніну, яка за умов його незмінного вмісту в крові є мірою клубочкової фільтрації, а також екскрецію сечовини, білка, натрію та калію.

Результати та їх обговорення

В умовах етиленгліколевої інтоксикації за інтегральним критерієм ефективності – виживаністю протягом двох тижнів – найактивнішими виявилися екстракт листя (1 г/кг), екстракт кореневищ (1 г/кг), БПСК (200 мг/кг) та трифолін. За ефективністю вони перевершували «Корвітин» та не поступалися «Силібору» (табл. 1). Решта препаратів майже не впливала на виживаність тварин протягом двох тижнів. Настойка кореневищ та настойка листя ЯЗ, на відміну від екстрактів, не попереджувала загибель тварин в умовах етиленгліколевої ГНН. Ймовірно, це пов'язано з тим, що за вмістом мінеральних речовин та БПСК водно-спиртові екстракти значно поступаються водним витягам.

Проте саме ці фракції можуть долучатися до реалізації захисного впливу.

Таблиця 1

Динаміка летальності мишей із етиленгліколевою інтоксикацією на тлі застосування біологічно активних речовин, препаратів яглиці звичайної та препаратів порівняння

Група тварин, досліджуваний препарат			n	Вживаність, %			
				12 год	24 год	36 год	48 год та далі
Модельна патологія			12	25,0	8,3	8,3	8,3
Етиленгліколь, 10 мг/кг	Настойка кореневищ	1 мг/кг	5	20,0	0 [#]	0 [#]	0 [#]
		5 мг/кг	5	60,0	20,0	0 [#]	0 [#]
	Екстракт кореневищ	100 мг/кг	5	80,0 ^{*§}	60,0 [*]	20,0	0 [#]
		1 г/кг	7	85,7 ^{*§&}	71,4 ^{*§&}	57,2 ^{*§&}	42,9 ^{*§&}
	Настойка листя	1 мг/кг	8	25	12,5	12,5	12,5
		5 мг/кг	10	30	10,0	10,0	10,0
	Екстракт листя	100 мг/кг	6	33,3	16,7	16,7	16,7
		1 г/кг	18	77,8 ^{*§&}	66,7 ^{*§&}	66,7 ^{*§&}	66,7 ^{*§&}
		5 г/кг	12	66,7 ^{*§}	50,0 ^{&}	50,0 ^{*§&}	50,0 ^{*§&}
	Настойка квіток	1 мг/кг	5	60,0	60,0 [*]	40,0 [§]	20,0
		5 мг/кг	5	100,0 ^{*#§&}	60,0 ^{&}	60,0 ^{*§&}	20,0
	Екстракт квіток	100 мг/кг	6	50,0	0 [#]	0 [#]	0 [#]
		250 мг/кг	6	66,7 [*]	16,7	16,7	16,7
		500 мг/кг	6	50,0	0 [#]	0 [#]	0 [#]
		1 г/кг	6	66,7 [*]	16,7	16,7	16,7
	Трифолін	50 мг/кг	7	85,7 ^{*§&}	42,9 [*]	42,9 ^{*#§&}	42,9 ^{*§&}
	БПСК листя	200 мг/кг	8	75,0 ^{*§}	50,0 ^{&}	50,0 ^{*§&}	50,0 ^{*§&}
		400 мг/кг	6	50,0	16,7	16,7	16,7
	Ліпофільна фракція листя	25 мг/кг	8	37,5	0 [#]	0 [#]	0 [#]
		100 мг/кг	7	42,9	14,3	14,3	14,3
Ефірна олія квіток	1 мг/кг	5	80,0 ^{*§}	20,0	0 [#]	0 [#]	
«Корвітин»	10 мг/кг	6	33,3	16,7	0 [#]	0 [#]	
	50 мг/кг	7	28,6	0 [#]	0 [#]	0 [#]	
«Силібор»	200 мг/кг	9	44,4	22,2 ^{&}	22,2 ^{§&}	22,2 ^{§&}	
	1 г/кг	7	57,1	42,9 ^{&}	42,9 ^{*§&}	42,9 ^{*§&}	

Примітка. Достовірні відмінності: з групою модельної патології – * (p<0,05); з групою «Силібору», 200 мг/кг – # (p<0,05); з групою «Силібору», 1 г/кг – ^ (p<0,05); з групою «Корвітину», 10 мг/кг – § (p<0,05); з групою «Корвітину», 50 мг/кг – & (p<0,05); n – кількість тварин у групі.

Таблиця 2

Кількість фенольних сполук, які отримують тварини при однократному введенні препаратів яглиці звичайної

Вид витягу, сировина		Доза	Кількість фенольних сполук, що їх отримують тварини однократно, мкг/кг	
			гідроксикоричні кислоти	флавоноїди
Настойка	кореневища	1 мл/кг	0,6	–
		5 мл/кг	3,0	–
	листя	1 мл/кг	2,6	0,2
		5 мл/кг	13,0	0,8
	квітки	1 мл/кг	4,2	348,0
		5 мл/кг	21,0	1740,0
Екстракт	кореневища	100 мг/кг	5400,0	–
		1 г/кг	54000,0	–
	листя	100 мг/кг	5300,0	470,0
		1 г/кг	53000,0	4700,0
	квітки	100 мг/кг	4570,0	5030,0
		1 г/кг	45700,0	50300,0

Наприклад, БПСК притаманна виразна нефропротекторна активність. Крім того, вміст флавоноїдів та гідроксикоричних кислот в екстрактах та настояках з різних видів сировини ЯЗ відрізняється на порядки, що також пояснює їхню неоднакову активність. У табл. 2 наведено розраховану кількість фенольних сполук, що вона надходить до організму тварин у складі фітопрепаратів. Особливо чітко простежується залежність між вмістом фенольних сполук у сумарному фітопрепараті та летальністю протягом першої доби інтоксикації.

Станом на 24 год на тлі настойки кореневищ та настойки листя ЯЗ реєстрували високу летальність (80-100% та 87,5-90% відповідно), тимчасом як у групі тварин, які отримували настойку квіток ЯЗ, вона становила лише 40% та наближалась до значень, зареєстрованих у групах екстракту листя (1 та 5 г/кг) та екстракту кореневищ (1 г/кг), БПСК (200 мг/кг) та трифоліну (50 мг/кг). Такі результати цілком узгоджуються з даними щодо кількісного вмісту фенольних сполук у цих фітопрепаратах, за яким настойка квіток значно перевершує решту настоек, хоча й поступається екстрактам (див. табл. 2).

Екстракт квіток у дозі 1 г/кг, який за вмістом флавоноїдів відповідає дозі трифоліну 50 мг/кг, недостатньо ефективний та стримує летальність лише протягом перших 12 год. Така на перший погляд нелогічна закономірність, ймовірно, асоційована зі значним вмістом не лише флавоноїдів, а й гідроксикоричних кислот у ньому, порівняно з екстрактом листя та екстрактом кореневищ. Це узгоджується з відомостями щодо здатності екзогенних антиоксидантів, у тому числі поліфенолів, відігравати двояку роль у прооксидантно-антиоксидантному балансі клітин. Низка досліджень показує суперечливі результати, особливо при введенні антиоксидантів (гідроксикоричні та інші органічні кислоти) у високих дозах [6]. Можлива антагоністична взаємодія між окремими компонентами екстракту, що виявляється у відсутності нефропротекторної дії. Також можна припустити, що короткий термін дії більшості груп БАР та препаратів ЯЗ, які ефективно

знижували летальність у ранні строки етиленгліколевої інтоксикації, але виявилися неефективними у віддалені її терміни, зумовлена тривалістю антиоксидантної дії, яка залежить від метаболізму їхніх складових.

Виразна захисна активність, притаманна екстракту кореневищ, екстракту листя ЯЗ, а також БПСК і трифоліну як фітохімічним складовим останнього на моделі етиленгліколевої інтоксикації, стала підґрунтям для поглибленого вивчення їхньої дії при ішемічному ушкодженні нирок.

Ішемія нирок є найчастішою причиною ГНН та виникає при шоківних станах різного походження, під впливом нефротоксичних речовин, які окрім гемодинамічних розладів чинять безпосередній вплив на канальцевий епітелій під час резорбції та екскреції тощо [3, 4]. Тому важливо оцінити здатність препаратів ЯЗ чинити нефропротекторну дію при ішемічному ушкодженні нирок.

За ішемічної ГНН виживаність на тлі препаратів ЯЗ та трифоліну становила 100% проти 76,9% у групі МП та 80% у групі «Хофітолу». Гостра тотальна ішемія нирок призводила до важкого порушення ВФН у щурів групи МП. У 40% тварин в умовах водного навантаження протягом 1 доби реєстрували анурію, ШКФ становила 12,5% від вихідного рівня (табл. 3). Аналогічні зміни розвивалися на тлі «Хофітолу» – анурію зареєстровано у 37,5% щурів. Інтегральним показником нефропротекторної дії БАР та препаратів ЯЗ було достовірне зниження летальності та випадків анурії. В умовах водного навантаження екстракт кореневищ, екстракт листя та трифолін, на відміну від БПСК та «Хофітолу», достовірно збільшували ШКФ порівняно з групою МП. Достовірні міжгрупові відмінності у реабсорбції води були відсутні (див. табл. 3).

Дія препаратів ЯЗ виявлялася диференційовано. Екстракт листя, БПСК та трифолін протидіяли втраті здатності нирки до виведення водного навантаження та стримували розвиток поліурії при спонтанному діурезі. Важливою позитивною рисою нефропротекторної дії БАР та препаратів ЯЗ є їхня здатність забезпечувати збереження клубочково-канальцевого балансу та чинити сприятливий вплив

Таблиця 3

Ренальні ефекти препаратів та біологічно активних речовин яглиці звичайної у щурів із ішемічною гострою нирковою недостатністю в умовах водного діурезу (перша доба)

Умови досліджу, препарати	Діурез, мл/100 г за 2 год	ШКФ, мл/хв на 100 г	Реабсорбція води, %	Екскреція, мкмоль/100 г за 2 год		
				натрію	калію	сечовини
Моделна патологія (n=13)	Вихідний стан	1,52±0,37	0,40±0,08	96,0±0,86	46,5±16,5	147,3±35,5
	1 доба ГНН	0,40±0,16 ^{**} 0,67±0,21 [*]	0,05±0,03 ^{**} 0,10±0,04 [*]	90,1±2,03	22,3±5,2	42,2±16,3 [*] 70,0±20,0
ГНН+екстракт листя, 1 г/кг (n=6)	Вихідний стан	2,29±0,24	0,50±0,05	96,1±0,25	44,5±12,5	328,2±100,6 [*]
	1 доба ГНН	1,25±0,30 ^{###}	0,13±0,04 ^{##}	89,4±2,68 [*]	40,7±8,7 [*]	101,7±26,1 ^{###}
ГНН+екстракт корене- вищ, 1 г/кг (n=6)	Вихідний стан	2,14±0,20	0,52±0,07	97,0±0,54	54,4±7,0 [*]	142,8±17,5
	1 доба ГНН	1,93±0,38 ^{###}	0,16±0,04 ^{###}	88,9±2,29 [*]	55,7±6,9 ^{###}	188,5±37,5 ^{###}
ГНН+БПСК листя, 200 мг/ кг (n=6)	Вихідний стан	2,37±0,15 ^{##}	0,64±0,08	96,5±0,52	68,4±5,8 ^{###}	181,9±30,9
	1 доба ГНН	0,97±0,38 [*]	0,16±0,08 [*]	91,4±2,29 [*]	30,4±9,5 [*]	122,0±64,7 [*]
ГНН+трифолін, 50 мг/кг (n=7)	Вихідний стан	2,53±0,26 [#]	0,82±0,18 [#]	96,1±0,18	71,5±5,4	173,3±23,9
	1 доба ГНН	1,33±0,24 ^{###}	0,21±0,09 ^{##}	87,1±4,05 [*]	40,9±6,1 [*]	134,6±26,7 ^{###}
ГНН+«Хофітол», 5мл/кг (n=10)	Вихідний стан	2,05±0,31	0,63±0,08	97,1±0,49	29,0±9,4	114,4±16,9
	1 доба ГНН	0,18±0,07 [*] 0,29±0,08 [*]	0,02±0,01 [*] 0,03±0,01	90,0±2,60	9,4±2,8	6,6±3,55 [*] 10,8±4,9 [*]

Примітка. Достовірні відмінності: з вихідним станом – ^{*}(p<0,05), ^{**}(p<0,01), ^{***}(p<0,005); з групою модельної патології – [#](p<0,05), ^{##}(p<0,01), ^{###}(p<0,005); з групою «Хофітол», 5 мг/кг – [^](p<0,05), ^{^^}(p<0,01), ^{^^^}(p<0,005); ^{###}(p<0,005); ^{###}(p<0,005) – показник всієї групи, у числівнику – тварин без анурії, п – кількість тварин у групі, ГНН – гостра ниркова недостатність, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

Таблиця 4

Ренальні ефекти препаратів та біологічно активних речовин яглиці звичайної у щурів із ішемічною гострою нирковою недостатністю за умов спонтанного діурезу (друга-третя доба)

Умови досліджу, препарати	Добовий діурез, мл/100 г	ШКФ, мл/хв на 100 г	Реабсорбція води, %	Реабсорбція Na ⁺ , %	Екскреція, мкмоль/100 г в сутки			
					натрію	калію		
Модельна патологія (n=13)	Вихідний стан	2,62±0,66	0,24±0,05	99,3±0,11	99,7±0,06	398,4±83,3	176,7±37,2	1,19±0,52
	2-3 доба ГНН	8,09±1,28*	0,13±0,05	92,8±1,94*	98,5±0,84	314,3±140,1*	350,7±54,0*	1,82±0,33
ГНН+екстракт листя, 1 г/кг (n=6)	Вихідний стан	1,77±0,53	0,18±0,05*	99,4±0,1	99,0±0,10	408,0±126,3	143,0±49,4	0,68±0,22
	2-3 доба ГНН	5,04±1,68	0,19±0,04	97,8±0,9#	99,3±0,27	185,4±79,6*	211,7±72,2	0,94±0,26
ГНН+екстракт кореневищ, 1 г/кг (n=6)	Вихідний стан	1,76±0,30	0,28±0,04	99,6±0,05	99,3±0,24	254,7±62,1	292,7±49,1	1,30±0,26
	2-3 доба ГНН	9,64±1,15**	0,62±0,17***	98,5±0,4***	99,7±0,17	237,9±121,1	768,7±82,9***	2,80±0,20***
ГНН+БПСК, 200 мг/кг (n=6)	Вихідний стан	3,25±0,46	0,39±0,03#	99,4±0,09	99,2±0,18	551,3±115,7*	389,8±35,3***	1,59±0,24#
	2-3 доба ГНН	9,89±1,16***	0,49±0,13#*	97,3±1,05**	99,7±0,13	176,6±43,7*	667,9±34,8****	2,45±0,29***
ГНН+трифолін, 50 мг/кг (n=7)	Вихідний стан	2,95±0,47	0,46±0,11	99,5±0,11	99,3±0,29	466,2±149,1	376,2±71,0#	1,50±0,33*
	2-3 доба ГНН	7,82±1,46*	0,63±0,21***	98,6±0,39***	99,7±0,14	204,1±60,1*	666,0±79,0**	2,37±0,37**
ГНН+«Хофтол», 5мл/кг (n=10)	Вихідний стан	2,30±0,85	0,52±0,11	99,6±0,11	99,7±0,06	174,5±55,8	206,9±47,1	0,76±0,14
	2-3 доба ГНН	5,27±1,03*	0,10±0,04	90,6±4,87*	98,6±0,64	155,7±56,6	437,6±105,4	0,85±0,08#

Примітка. Достовірні відмінності: з вихідним станом – * (p<0,05), ** (p<0,01); з групою модельної патології – # (p<0,05), ## (p<0,01), ### (p<0,005), #### (p<0,001); з групою «Хофтол», 5 мл/кг – ^ (p<0,05), ^^ (p<0,01), ^^ (p<0,005); п – кількість тварин у групі, ГНН – гостра ниркова недостатність.

на стан концентраційної функції каналців на третю добу ГНН (табл. 4). Про це свідчить типова від'ємна кореляція між діурезом та концентрацією креатиніну в сечі $\rho = -0,83$ ($p < 0,05$), $\rho = -0,94$ ($p < 0,05$), $\rho = -0,83$ ($p < 0,05$) на тлі екстракту листя, екстракту кореневищ та БПСК відповідно проти $\rho = -0,76$ ($p < 0,05$) у інтактних тварин. Трифолін, як і «Хофітол», знижує виразність поліурії, проте кореляційний зв'язок між цими показниками не сягає статистичної значущості та дорівнює $\rho = -0,50$ ($p > 0,05$) й $\rho = -0,77$ ($p > 0,05$). Дані кореляційного аналізу свідчать про порушення механізмів концентрування сечі у тварин групи МП ($\rho = -0,36$; $p > 0,05$).

Екстракт кореневищ, екстракт листя та трифолін, на відміну від БПСК та «Хофітолу», усували ретенцію натрію, забезпечуючи збереження вихідного натрійурезу. Протягом другої-третьої доби ГНН за умови спонтанного діурезу в групі МП реєстрували виразну поліурію, зумовлену падінням каналцевої реабсорбції натрію та води (див. табл. 3 та 4). ШКФ залишалася зниженою порівняно з вихідним станом. Об'єм сечовиділення збільшувався як на тлі досліджуваних препаратів, так і у тварин, які отримували «Хофітол», проте поліурія була менш виразною. Лише на тлі екстракту кореневищ реєстрували збільшення діурезу відносно вихідного стану у 5,5 разу, що пояснюється достовірним зростанням ШКФ у 2,2 разу на тлі зниженої реабсорбції ($p < 0,05$). Таке зростання ШКФ

у ранні терміни ГНН згідно даних досліджень [3] призводить до збільшення навантаження на ушкоджені каналці, що не відповідає їхнім метаболічним можливостям та може провокувати подальші деструктивні зміни та прогресування падіння реабсорбції. Проте для з'ясування можливих негативних наслідків впливу екстракту кореневищ на перебіг ішемічної ГНН необхідне дослідження функціонального стану нирок у віддалені терміни ГНН.

Екстракти листя яглиці та трифолін попереджали падіння натрійурезу в першу добу ГНН та дещо знижували його в умовах спонтанного сечовиділення. БПСК зменшував екскрецію натрію, а екстракт кореневищ підтримував її на вихідному рівні за обох режимів функціонування нирок. В олігуричній фазі ГНН у тварин групи МП екскреція калію знижувалася на 52% ($p < 0,05$), у поліуричній фазі, навпаки, зростала на 99% ($p < 0,05$) порівняно з вихідними показниками. Вихідний рівень калійурезу в першу добу ГНН забезпечували лише екстракти листя та кореневищ, що, очевидно, асоційовано зі значним вмістом в них сполук калію. Незважаючи на це, загроза гіперкаліємії відсутня. Вміст калію в плазмі крові на третю добу ГНН у всіх досліджуваних групах достовірно не відрізняється від такого в інтактних тварин. При спонтанному сечовиділенні екскреція калію дещо зростає на тлі всіх препаратів яглиці, як і у тварин групи МП, що, очевидно, асоційоване з підсиленням мінералокортикоїдного контролю функції

Таблиця 5

Антипротеїнурична дія препаратів яглиці звичайної та трифоліну в щурів із ішемічною гострою нирковою недостатністю

Умови досліджу, препарати	Вміст білка в сечі, г/л		Екскреція білка, мг/100 г за 2 год	
	Вихідний стан	ГНН	Вихідний стан	ГНН
Перша доба гострої ниркової недостатності, водний діурез				
Модельна патологія (n=13)	0,11±0,03	1,64±0,85*	0,13±0,04	0,36±0,14
Екстракт листя, 1 г/кг (n=6)	0,09±0,03 [^]	0,67±0,43	0,28±0,07	0,46±0,20
Екстракт кореневищ, 1 г/кг (n=6)	0,16±0,03 [#]	0,49±0,13 ^{***}	0,34±0,04 ^{###}	0,67±0,09*
БПСК листя, 200 мг/кг (n=6)	0,17±0,02 ^{##}	0,70±0,16 ^{***}	0,40±0,04 ^{####}	0,88±0,21
Трифолін, 50 мг/кг (n=7)	0,14±0,01	0,60±0,19 ^{***}	0,35±0,04 ^{###}	0,63±0,09*
«Хофітол», 5мл/кг (n=10)	0,15±0,02	2,80±0,70*	0,30±0,04 [#]	0,83±0,28*
Друга-третья доба гострої ниркової недостатності, спонтанний діурез				
Модельна патологія (n=13)	0,61±0,16	3,25±1,80	1,06±0,35	5,01±0,99*
Екстракт листя, 1 г/кг (n=6)	0,48±0,15	0,85±0,34	0,72±0,24	2,79±0,81 ^{##}
Екстракт кореневищ, 1 г/кг (n=6)	0,62±0,08	0,32±0,08 ^{####}	1,14±0,27	2,77±0,41 ^{****}
БПСК листя, 200 мг/кг (n=6)	0,51±0,14	0,24±0,06 ^{#####}	1,43±0,27	1,98±0,24 ^{####}
Трифолін, 50 мг/кг (n=7)	0,44±0,11	0,26±0,04 ^{####}	1,08±0,24	2,12±0,39 ^{###}
«Хофітол», 5мл/кг (n=10)	0,54±0,06	0,50±0,06	1,11±0,35	2,59±0,47

Примітка. Достовірні відмінності: з вихідним станом – * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$), *** ($p < 0,005$); з групою модельної патології – # ($p < 0,05$), ## ($p < 0,01$), ### ($p < 0,005$); з групою «Хофітолу, 5 мл/кг – ^ ($p < 0,05$), ^^ ($p < 0,01$), ^^ ($p < 0,005$); n – кількість тварин у групі, ГНН – гостра ниркова недостатність.

каналъців, викликаного затримкою калію в організмі щурів у першу добу ГНН – її олігуричну фазу. Концентрація натрію в плазмі крові також не змінюється значною мірою.

З огляду на те, що порушення азотистого обміну є важливим клініко-лабораторним синдромом ниркової недостатності, цінними є гіпоазотемічні властивості ЯЗ. Ретенційна азотемія була зареєстрована в усіх групах тварин. «Хофітол» суттєво поступався за ефективністю препаратам ЯЗ. Концентрація креатиніну в крові на 3 добу ГНН сягала 322,1 мкмоль/л, сечовини – 39,4 ммоль/л проти 263,4 мкмоль/л та 33,0 ммоль/л у групі МП відповідно. Досліджувані препарати, на відміну від «Хофітолу», попереджували прогресування азотемії. На третю добу вміст креатиніну в плазмі крові щурів, які отримували екстракт кореневищ, БПСК та трифолін, але не екстракт листя, достовірно не відрізнявся від вихідної та дорівнював 73,5; 102,7; 63,5 та 108,0 мкмоль/л відповідно.

Проте, за впливом на рівень сечовини в плазмі крові ці препарати поступалися екстракту листя. Концентрація сечовини у плазмі крові становила відповідно 18,4; 21,8; 24,1; 26,1 мкмоль/л на тлі екстракту листя, екстракту кореневищ, БПСК та трифоліну.

Відсутність достовірних відносно вихідного стану змін екскреції сечовини та креатиніну на тлі екстракту листя та трифоліну на третю добу ГНН дозволяє припустити наявність не лише ниркових, а й екстрауренальних механізмів подолання гіперазотемії. Гіпоазотемічна дія екстракту кореневищ та БПСК, ймовірно, реалізувалася переважно через вплив на екскрецію продуктів білкового обміну. Аналогічна закономірність зберігалася і за умови виведення водного навантаження в першу добу ГНН.

У тварин групи МП мала місце масивна протеїнурія: вміст білка в сечі в першу добу ГНН збільшився у 14,9 разу ($p < 0,05$), а його екскреція – у 2,8 разу ($p > 0,05$) (табл. 5). Аналогічна динаміка концентрації та екскреції білка мала місце й при спонтанному сечовиділенні. Вплив на протеїнурію як фактор, що спричиняє ремоделювання тубулоінтерстицію нирки, є невід'ємною ланкою нефропротекторної терапії [1-4, 7]. Саме тому виразне зниження не лише екскреції, але й концентрації білка в сечі за обох режимів функціонування нирок свідчить на користь антипротеїнуричної дії препаратів ЯЗ. Антипротеїнурична дія трифоліну, БПСК та екстракту кореневищ була потужнішою при спонтанному сечовиділенні. Екстракт листя демонстрував переваги в першу добу ГНН. Екскреція білка на тлі «Хофітолу» знижувалася лише за спонтанного сечовиділення, при цьому вміст білка в сечі достовірно не відрізнявся від такого в групі МП. Концентрація загального білка в плазмі крові не зазнавала достовірних змін в усіх групах тварин.

Висновки

В умовах етиленгліколевої інтоксикації БАР та фармакологічні препарати ЯЗ попереджують летальність, особливо в ранні терміни, що розширює межі «терапевтичного вікна» та може сприяти підвищенню

ефективності лікування ГНН. Нефропротекторна активність найефективніших з них, а саме екстракту листя (1 г/кг), екстракту кореневищ (1 г/кг), трифоліну (50 мг/кг) та БПСК (200 мг/кг), підтвердилася на моделі ішемічної ГНН. При експериментальній ішемічній ГНН максимальну нефропротекторну активність виявляли екстракт листя (1 г/кг) і трифолін (50 мг/кг). Дещо поступалися їм екстракт кореневищ (1 г/кг) та БПСК (200 мг/кг). Всі препарати збільшували виживаність, попереджували розвиток анурії, нормалізували парціальні функції нирок, знижували азотемію, протеїнурію, перевершуючи за ефективністю «Хофітол» (5 мг/кг). Сприятливий вплив трифоліну та БПСК на перебіг ішемічної ГНН вказує на їх важливу роль у реалізації нефропротекторної дії екстракту листя ЯЗ.

Література

1. Лекарственные растения, почки и обмен мочевой кислоты / С.Ю. Штрыголь, О.В. Товчиго, О.О. Койро, С.И. Степанова. – Харьков : Титул, 2014. – 424 с.
2. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень. Метод рекомендації / С. Ю. Штрыголь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець та співавт. – Х. : НФаУ, 2009. – 48 с.
3. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, – 2000. – 688 с.
4. Agrawal M. Acute Renal Failure / M. Agrawal, R. Swartz // Am. Fam. Physician. – 2000. – Vol. 61, №7. – P. 2077-2088.
5. Beger R. D. Metabolomics approaches for discovering biomarkers of drug-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity / R. D. Beger, J. Sun, L. K. Schnackenberg // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2010. – Vol. 243, № 2. – P. 154–166.
6. Bouayed J. Exogenous antioxidants – Double-edged swords in cellular redox state. Health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses / J. Bouayed, T. Bohn // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2010. – Vol. 3, № 4. – P. 228–237.
7. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third national health and nutrition examination survey / J. Coresh, B.C. Astor, T. Greene [et al.] // American Journal of Kidney Diseases. – 2003, Vol. 41. – №1. – P. 1-12.
8. Lameire N. Acute renal failure / N. Lameire, W. Van Biesen, R. Vanholder // Lancet. – 2005. – Vol. 365 (9457). – P. 417-430
9. Incidence, risk factors and prognostic factors of acute renal failure in patients admitted to an intensive care unit / S.E. Mataloun, F.R. Machado, A.P.R. [et al.] // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2006. – №39. – P. 1339-1347.

УДК 615.254.015:615.322:582.893:615.451.16
:577.127.4

НЕФРОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ПРЕПАРАТІВ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ

*О.О. Койро, С.Ю. Штрыголь,
О.Я. Мищенко*

*Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна*

Досліджено нефропротекторні властивості настоек та екстрактів з кореневищ, листя, квіток яглиці (*Aegopodium podagraria* L.), а також окремих компонентів – білково-полісахаридного комплексу листя і флавоноїду трифоліну – на моделі токсичного та ішемічного ураження нирок. Встановлено найефективніші препарати – екстракт листя яглиці (1 г/кг) і трифолін (50 мг/кг). Вони знижують летальність і частоту розвитку анурії, нормалізують парціальні функції нирок, чинять антипротеїнуричну та гіпоазотемічну дію. Дещо поступаються їм за активністю екстракт кореневищ (1 г/кг) і білково-полісахаридних комплекс листя яглиці (200 мг/кг).

Ключові слова: яглиця звичайна, нирки, нефропротектори.

УДК 615.254.015:615.322:582.893:615.451.16
:577.127.4

НЕФРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ СНЫТИ ОБЫКНОВЕННОЙ

*О.О. Койро, С.Ю. Штрыголь,
О.Я. Мищенко*

*Национальный фармацевтический универси-
тет, г. Харьков, Украина*

Исследованы нефропротекторные свойства насто-
ек и экстрактов из кореневищ, листьев, цветков сныти
(*Aegopodium podagraria* L.), а также отдельных компо-

нентов – белково-полисахаридного комплекса листьев и флавоноида трифоліна – на модели токсического и ишемического поражения почек. Установлены наиболее эффективные препараты – экстракт листьев сныти (1 г/кг) и трифолін (50 мг/кг). Они снижают летальность и частоту развития анурии, нормализуют парциальные функции почек, оказывают антипротеинурическое и гипозотемическое действие. Несколько уступают им по активности экстракт корневищ (1 г/кг) и белково-полисахаридный комплекс листьев сныти (200 мг/кг).

Ключевые слова: сныть обыкновенная, почки, нефропротекторы.

NEPHROPROTECTIVE PROPERTIES OF THE GOUTWEED PREPARATIONS

*O.O. Koyro, S.Yu. Shtrygol',
O.Ya. Mishchenko*

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

The nephroprotective activity of extracts and tinctures of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) rhizomes, leaves, flowers, and goutweed biologically active substances (leaves protein-polysaccharide complex and flavonoid trifolin) have been investigated under the conditions of toxic as well as ischemic kidney injury. The most effective nephroprotective preparations were as follows: leaves extracts (1 g/kg) and trifolin (50 mg/kg). They reduce lethality and anuria, normalize partial kidney function, and decrease proteinuria and hyperazotemia. The goutweed rhizomes extract (1 g/kg) and leaves protein-polysaccharide complex (200 mg/kg) are somewhat inferior to them.

Keywords: goutweed, kidneys, nephroprotective agents.

Впервые поступила в редакцию 01.12.2013 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.