

Рекомендована д. мед. н., професором І. М. Риженко

УДК 615.451.16:582.893:615.272.7:517.123:615.015.21

<https://doi.org/10.24959/cphj.17.1436>

О. В. Товчиґа

Національний фармацевтичний університет

Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria L.*) та метформіну на обмін сечової кислоти у щурів із порушеннями метаболізму, спричиненими протаміну сульфатом на тлі атерогенного раціону

Настойка та екстракт надземної частини яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria L.*) характеризуються сприятливим впливом на обмін сечової кислоти, ліпідів та мають протидіабетичну активність. Настойка здатна підвищувати ефективність метформіну в експерименті. Враховуючи залучення порушень обміну сечової кислоти до патогенезу «хвороб цивілізації», доцільно оцінити можливість корекції цих порушень препаратами яглиці при поєднаному застосуванні з метформіном.

Мета даного дослідження – визначити вплив настойки та екстракту яглиці звичайної та їх комбінацій з метформіном на обмін сечової кислоти у щурів із первинним порушенням обміну ліпідів.

Матеріали та методи. Модель передбачала поєднання атерогенного раціону із введенням протаміну сульфату. Екстракт та настойку яглиці (1 г/кг та 1 мл/кг відповідно внутрішньошлунково), метформін (50 мг/кг внутрішньошлунково), а також їх комбінації вводили впродовж усього терміну відтворення моделі. Визначено активність ксантинооксидази (КСО) печінки та нирок, вміст сечової кислоти в цих органах та плазмі крові, а також її ниркову екскрецію в умовах водного діурезу.

Результати. У щурів, які одержували атерогенний раціон у поєднанні зі введенням протаміну сульфату, помірно знижується рівень сечової кислоти в нирках та її ниркова екскреція за незмінної активності КСО та вмісту сечової кислоти у печінці та плазмі крові. На тлі метформіну, настойки яглиці, комбінації цих засобів, а також комбінації метформіну з екстрактом яглиці зареєстроване пригнічення активності КСО печінки, на тлі настойки (per se та в комбінації з метформіном) та екстракту яглиці – також і КСО нирок. Вміст сечової кислоти в печінці при цьому достовірно не змінювався в усіх групах, у плазмі крові – зменшувався лише за введення настойки per se та дещо зростав за введення комбінації метформіну з екстрактом (відносно інших груп лікованих тварин, але не відносно інтактного контролю), у нирках – достовірно зменшувався у щурів, яких лікували комбінацією метформіну з екстрактом, та тенденційно знижувався в групі модельної патології та в обох групах тварин, які одержували настойку. На тлі настойки та екстракту per se збільшувалася екскреція сечової кислоти (при цьому на тлі настойки діурез був вищим, тому не відбувалося зростання концентрації сечової кислоти в сечі, яке було наявним на тлі екстракту). При поєднанні екстракту з метформіном зростання екскреції сечової кислоти не відбувалося, хоча її вміст у сечі залишався збільшеним на тлі низького діурезу. Стимулювальний вплив настойки на ниркову екскрецію сечової кислоти не виявлявся при її комбінованому введенні з метформіном, при цьому була збереженою нормоурикемія та вплив на активність КСО у печінці та нирках.

Висновки. Комбінація настойки яглиці з метформіном перспективна для подальшого дослідження.

Ключові слова: щури; яглиця звичайна (*Aegopodium podagraria L.*); дисліпідемія; ксантинооксидаза; сечова кислота

О. V. Tovchiga

National University of Pharmacy

The effect of goutweed (*Aegopodium podagraria L.*) preparations and metformin on the uric acid exchange in rats with the metabolic disorders induced by protamine sulphate against the background of atherogenic diet

The tincture and the extract of the aerial part of goutweed (*Aegopodium podagraria L.*) are characterized with a favorable effect on the lipid and uric acid metabolism, as well as with the antidiabetic activity. The tincture is capable of increasing metformin efficacy in the experiment. Taking into account the role of uric acid metabolism disorders in the pathogenesis of “diseases of civilization” it is expedient to assess the possibility of correcting these disorders by goutweed preparations combined with metformin.

Aim. To determine the effect of goutweed tincture and the extract, as well as their combinations with metformin on the uric acid metabolism in rats with the primary disorder of the lipid metabolism.

Materials and methods. The model presupposed administration of protamine sulfate to rats against the background of the atherogenic diet was used. The tincture and the extract of goutweed (1 g/kg and 1 ml/kg intragastrically, respectively), metformin (50 mg/kg intragastrically) and their combinations were administered during the whole period of the model simulation. The xanthine oxidase (XO) activity in the liver and kidneys, the content of uric acid in these organs and blood plasma, as well as its renal excretion under conditions of water loading were measured.

Results. In rats receiving the atherogenic diet combined with protamine sulfate the uric acid level in the kidneys and its renal excretion moderately decreased, while the XO activity and the uric acid level in the liver and blood plasma remained unchanged. Against the background of metformin, the goutweed tincture, or their combination, as well as the combination of metformin with the extract the inhibition of the liver XO activity was registered, against the background

of the tincture (*per se* and in the combination with metformin), as well as the extract, there was also suppression of the kidney XO activity. The content of uric acid in the liver did not change significantly in all groups, uricemia decreased only after administration of the tincture *per se* and slightly increased against the background of metformin combined with the extract (compared to other groups of treated animals, but not with the intact control); the uric acid level in the kidneys significantly reduced in rats treated with the combination of metformin and the extract, the similar tendency was observed in the untreated control group and both groups receiving the tincture. Against the background of the tincture and the extract *per se* the uric acid excretion increased (in rats receiving the tincture diuresis was elevated, so there were no increase in the uric acid concentration in the urine, which occurred against the background of the extract). After the combined administration of the extract with metformin there was no change of the uric acid excretion although its urinary content remained elevated against the background of low diuresis. The stimulatory effect of the tincture on the renal excretion of uric acid was not revealed when combining with metformin, while normouricemia and the effect on the XO activity in the liver and kidneys maintained.

Conclusions. The combination of goutweed tincture with metformin is promising for further studies.

Key words: rats; goutweed (*Aegopodium podagraria L.*); dyslipidemia; xanthine oxidase; uric acid

O. B. Товчи́га

Национальный фармацевтический университет

Влияние препаратов сныти обыкновенной (*Aegopodium podagraria L.*) и метформина на обмен мочевой кислоты у крыс с нарушениями метаболизма, вызванными протами́на сульфатом на фоне атерогенного рациона

Настойка и экстракт надземной части сныти обыкновенной (*Aegopodium podagraria L.*) характеризуются благоприятным влиянием на обмен мочевой кислоты, липидов, а также противодиабетической активностью. Настойка способна к повышению эффективности метформина в эксперименте. С учетом участия нарушений обмена мочевой кислоты в патогенезе «болезней цивилизации» целесообразно оценить возможность коррекции этих нарушений препаратами сныти при сочетанном применении с метформи́ном.

Цель настоящего исследования – определить влияние настойки и экстракта сныти обыкновенной и их комбинаций с метформи́ном на обмен мочевой кислоты у крыс с первичным нарушением обмена липидов.

Материалы и методы. Использована модель, предполагающая введение крысам протами́на сульфата на фоне атерогенного рациона. Экстракт и настойку сныти (1 г/кг и 1 мл/кг соответственно внутривентриально), метформин (50 мг/кг внутривентриально), а также их комбинации вводили в течение всего срока воспроизведения модели. Определяли активность ксантиноксидазы (КСО) печени и почек, содержание мочевой кислоты в этих органах и плазме крови, а также ее почечную экскрецию в условиях водного диуреза.

Результаты. У крыс, получавших атерогенный рацион в сочетании с введением протами́на сульфата, умеренно снижается уровень мочевой кислоты в почках и ее почечная экскреция при неизменной активности КСО и содержании мочевой кислоты в печени и плазме крови. На фоне метформина, настойки сныти, комбинации этих препаратов, а также комбинации метформина с экстрактом сныти зарегистрировано угнетение активности КСО печени, на фоне настойки (*per se* и в комбинации с метформи́ном) и экстракта сныти – также и КСО почек. Содержание мочевой кислоты в печени при этом достоверно не изменяется во всех группах, в плазме крови – уменьшается только при введении настойки *per se* и несколько возрастает при введении комбинации метформина с экстрактом (относительно других групп леченных животных, но не в сравнении с интактным контролем), в почках – достоверно снижается у крыс, леченных комбинацией метформина с экстрактом и в виде тенденции уменьшается в группе модельной патологии и в обеих группах животных, получавших настойку. На фоне настойки и экстракта *per se* возрастает экскреция мочевой кислоты (при этом на фоне настойки диурез повышен, поэтому не происходит возрастание концентрации мочевой кислоты в моче, которое происходило на фоне экстракта). При сочетанном введении экстракта с метформи́ном возрастания экскреции мочевой кислоты не было, хотя ее содержание в моче оставалось повышенным на фоне низкого диуреза. Стимулирующее действие настойки на почечную экскрецию мочевой кислоты не проявляется при ее сочетанном введении с метформи́ном, при этом сохранена нормоуремия и влияние на активность КСО в печени и почках.

Выводы. Комбинация настойки сныти с метформи́ном перспективна для дальнейших исследований.

Ключевые слова: крысы; сныть обыкновенная (*Aegopodium podagraria L.*); дислипидемия; ксантиноксидаза; мочевая кислота

Зростає інтерес до комбінованого застосування засобів рослинного походження та лікарських препаратів, що може дозволити знизити дозу останніх та сприятливо доповнити їх фармакодинаміку. Однак спрямованість дії сумарних фітопрепаратів, що характеризуються багатоконпонентним складом, може бути різною. Поряд із цінними терапевтичними ефектами ймовірно несприятливі результати взаємодії рослинних БАР із лікарськими препаратами [1]. Тому застосування таких комбінацій можливе лише за умови верифікації їх ефективності та безпечності.

У наших попередніх дослідженнях встановлено доцільність комбінованого застосування настойки надземної частини яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria L.*, ЯЗ) із метформи́ном (одним із найбільш широко вживаних пероральних протидіабетичних засобів із додатковими цінними ефектами [2]). У щурів із порушеннями обміну вуглеводів та ліпідів, спричинених високими дозами дексаметазону, активність метформіну за таких умов наявна у нижчих дозах (пермісивна дія настойки) [3]. Зменшення активної дози метформіну за поєднаного введення із

настойкою в ефективній дозі 1 мл/кг можливе також у інтактних щурів в умовах тесту толерантності до глюкози. За впливом на базальну глікемію підтверджено безпечність комбінації, яка не призводить до вираженої гіпоглікемії (на тлі низьких доз метформіну можуть виявлятися ознаки синергоантагонізму) [4]. На моделі з первинним порушенням обміну ліпідів та подальшим залученням інших метаболічних зсувів (введення протаміну сульфату з метою блокування ліпопротеїнази у поєднанні з атерогенним раціоном) вищезазначена комбінація також є ефективною. Вона, на відміну від метформіну *per se*, нормалізує процеси утилізації глюкози (за результатами тесту толерантності до глюкози) за збереження нормалізувального впливу компонентів на ліпідний склад печінки, а також на гістоструктуру нирок та серця при відсутності ознак зростання токсичності [5, 6].

Настойці ЯЗ *per se* притаманна не лише протидіабетична дія [3, 7], але й здатність до нормалізації обміну сечової кислоти (СК) [7, 8], порушення якого, а саме гіперурикемія, є широко розповсюдженими та повертають все більшу увагу як складова патогенезу «хвороб цивілізації», в т. ч. метаболічного синдрому (МС), а також уражень нирок [9]. У щурів, які отримували дексаметазон у високих дозах, на тлі настойки на відміну від метформіну підтримка нормоурикемії не супроводжувалася зростанням екскреції СК (на тлі поєданого застосування цих засобів зростання також не відбувалося), що може свідчити про сприятливе доповнення фармакодинаміки метформіну пригніченням ксантиноксидази (КСО) [10]. Крім настойки, сприятливий вплив на пуриновий обмін притаманний екстракту надземної частини ЯЗ. Отже, становило інтерес розширення відомостей щодо внеску нормоурикемічної дії цих препаратів (*per se* та при поєданому застосуванні з метформіном) до їх ефективності в умовах моделей, наближених до патогенезу «хвороб цивілізації».

Мета даного дослідження – визначити вплив настойки та екстракту яглиці звичайної та їх комбінацій з метформіном на обмін сечової кислоти в щурів із первинним порушенням обміну ліпідів (введення протаміну сульфату у поєднанні з атерогенним раціоном).

Матеріали та методи

Досліди проведені на рандомбредних щурах-самцях з вихідною масою 320–360 г із дотриманням правил Директиви Ради ЄС із питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей, за схвалення комісії НФаУ з біоетики.

Щурів було поділено на 7 груп:

1. інтактний контроль (ІК, n=5);
2. модельна патологія (МП, дисліпідемія, n=7);

3. дисліпідемія + метформін, 50 мг/кг (n=6);
4. дисліпідемія + екстракт ЯЗ, 1 г/кг (n=5);
5. дисліпідемія + настойка ЯЗ, 1 мл/кг (n=5);
6. дисліпідемія + метформін, 50 мг/кг + екстракт ЯЗ, 1 г/кг (n=5);

7. дисліпідемія + метформін, 50 мг/кг + настойка ЯЗ, 1 мл/кг (n=5).

У роботі використано модель порушень ліпідного обміну, розроблену Котюжинською С. Г., Гоженко А. І. [11], згідно з якою два рази на добу вводили протаміну сульфат (як блокатор активації ліпопротеїнази гепарином) у добовій дозі 10 мг/кг внутрішньом'язово на тлі атерогенного раціону (у модифікації, яка полягала у включенні до складу раціону 20 % тваринного жиру [12] у поєднанні з внутрішньошлунковим введенням розчину холестеролу в рослинній олії в дозі 40 мг на тварину один раз на добу [13], тривалість дослідів – 16 днів).

Метформін, настойку, позбавлену спирту, водний розчин екстракту (виготовлення *ex tempore*, об'єм рідини однаковий) вводили щоденно внутрішньошлунково, щури груп ІК та МП отримували відповідну кількість питної води. Дози препаратів ЯЗ обрані з врахуванням результатів попередніх дослідів [3, 7], метформін вводили у мінімальній дозі з метою виявлення можливості синергізму, як докладно розглянуто в [3].

На 15 день після введення протаміну сульфату та досліджуваних препаратів, але не холестеролу, визначали стан видільної функції нирок (ВФН) в умовах водного діурезу (двогодичний збір сечі в попередньо адаптованих щурів після введення навантаження питною водою у кількості 3 % від маси тіла [14]). На 16 день після введення останньої дози протаміну сульфату та досліджуваних препаратів щурів виводили з дослідів летальною дозою барбітурового наркозу, одержували плазму крові (антикоагулянт гепарин *in vitro*) та проби тканин печінки та нирок для визначення активності КСО.

Вміст СК у плазмі крові визначали уриказним методом, у сечі – за реакцією з фосфорновольфрамовим реактивом (стандартні набори НВП «Філісіт-Діагностика» і ТОВ «СпайнЛаб»). У сечі також вимірювали вміст креатиніну за реакцією Яффе. Розраховували екскрецію СК. Як відомо, концентрація метаболітів у сечі як окремий показник не має гомеостатичного значення, однак вміст СК у сечі наведено з огляду значення цього показника як маркера ризику нефролітіазу, а також для більш докладного аналізу можливих змін ниркової екскреції СК.

Кількість СК та активність КСО в печінці та нирках визначали за методикою [15], докладно розглянутою у [8], яка передбачає спектрофотометричне визначення кількості СК, що утворюється за участі КСО на тлі блокування активності урикази. Вміст білка в гомогенатах визначали за методом Лоурі.

Обраховані медіани, 25 % та 75 % процентилі, рекомендовані для медико-біологічних досліджень. Також наведені традиційно вживані середні арифметичні та їхні стандартні помилки ($M \pm m$). Центральні тенденції незалежних виборок порівнювали за критерієм U Манна-Уїтні.

Результати та їх обговорення

Як свідчать дані табл. 1, урикемія у щурів групи МП достовірно не змінювалася. Активність КСО та вміст СК у печінці при цьому суттєвих зсувів не зазнавали (табл. 2). Це узгоджується з низькою ймовірністю впливу протаміну сульфату на КСО (він навіть може використовуватися у процедурах виділення ізоформ цього ферменту [16]), а також із проблематичністю відтворення гіперурикемії як компонента МС у гризунів за відсутності безпосереднього пригнічення урикази (особливо беручи до уваги відносно нетривалий термін дослідів). Проте у цих тварин зменшувалася екскреція СК, особливо виражено при перерахунку на 1 мкМ екскретованого креатиніну ($p=0,067$ порівняно з групою ІК). Також дещо зменшувався вміст СК в сечі та спостерігалась активність КСО в нирках. Отже, зміни екскреції СК можна пов'язати як зі зниженням функціональної спроможності нирок, так і з деяким обмеженням її локального синтезу.

Настойка ЯЗ, на відміну від метформіну та екстракту ЯЗ *per se*, достовірно зменшувала вміст СК у крові. На тлі поєднаного введення з метформіном ефект був менш вираженим, відсутні достовірні відмінності з показником ІК. Зниження урикемії на тлі настойки відбувалося на тлі достовірного пригнічення активності КСО печінки. Останній ефект виявлявся і у метформіну (*per se* і в комбінаціях), хоча він і не супроводжувався зниженням урикемії. Екстракт ЯЗ інгібувальної дії на КСО печінки не чинив (розбіжності з групою ІК не сягали достовірного рівня, $p=0,076$).

Різна спрямованість змін активності КСО та урикемії, а також вмісту СК у печінці та нирках може визначатися станом систем транспорту СК (які також можуть бути мішенню впливу ксенобіотиків), а також активністю печінкової урикази. Хоча в фізіологічних умовах активність урикази прямо залежить від активності КСО, на тлі виражених патологічних процесів у печінці (які встановлені в умовах використаної моделі [5, 6]), а також за введення БАР можливі зміни її активності, втім ці аспекти практично не досліджені з огляду на специфічність для гризунів та відповідно невисоку безпосередню клінічну значущість.

Отримані результати узгоджуються з даними роботи [8], згідно з якими достовірно інгібування КСО препаратами ЯЗ в аналогічних дозах у мишей із гіперурикемією також не супровод-

жувалося зменшенням вмісту СК у печінці та нирках.

Щодо впливу метформіну на обмін СК, то вважають, що він не чинить прямого пригнічувального впливу на КСО (зниження її активності в плазмі крові пацієнтів із діабетом 2 типу, яких лікували метформіном, розглядають як вторинний наслідок нормоглікемічної дії препарату з обмеженням окиснювального стресу, до розвитку якого, особливо в межах судинного русла залучена КСО [17]), що також було підтверджено *in vitro* [18]. За терапії метформіном у хворих із подагрою та інсулінорезистентністю можлива одночасна корекція порушень вуглеводного і пуринового обміну за відсутності змін ниркової екскреції СК [19].

Характер впливу метформіну на активність КСО, локалізованої в печінці та нирках тварин із порушеннями ліпідного обміну, в доступній літературі не висвітлений. Непрямо вказує на відсутність цього впливу незмінна урикемія у тварин із стрептозотоцин-індукованим діабетом на тлі раціону з високим вмістом цукру та жирів, яких лікували метформіном (100 та 120 мг/кг) [20, 21].

У щурів, які отримували екстракт та метформін, урикемія зростала порівняно з показниками більшості груп дослідних тварин (табл. 1). Однак вона не мала вірогідних розбіжностей із показником групи ІК. Відома здатність рослинних фенольних сполук, як-от поліфенольних комплексів насіння винограду культурного *Vitis vinifera* L., до збільшення урикемії за відсутності безпосередніх порушень пуринового обміну, тимчасом як на моделях із різкими зсувами метаболізму, в т. ч. СК, ці БАР чинять нормоурикемічну дію [22]. Аналогічні закономірності певною мірою властиві і препаратам ЯЗ. Так, екстракт чинить гіпоурикемічну дію у щурів, які одержували надлишок фруктози на тлі гідрохлоротіазиду [23], настойці та екстракту ЯЗ притаманна здатність до протидії гіперурикемії за різких збурень пуринового обміну на тлі калію оксонату [8], при цьому спрямованість дії настойки залежить від умов використаної моделі – у мишей із алоксан-індукованим діабетом, у яких спостерігається достовірна гіпоурикемія, на тлі цього фітопрепарату вміст СК у крові достовірно не відрізняється від показника інтактних тварин [7]. Такий характер впливу настойки є важливим, оскільки згідно з сучасними вимогами препарати, що застосовуються для нормалізації метаболізму при гіперурикемії та МС, не повинні спричиняти гіпоурикемії, яка також є прогностично несприятливою (насамперед, в аспекті нейродегенеративних захворювань) [9].

Щодо активності ниркової КСО, то всі використані засоби, окрім метформіну *per se*, зменшували її активність відносно показника групи МП (табл. 2). Пригнічення локального синтезу

Таблиця 1

Вплив препаратів яглиці звичайної та метформіну на урикемію та ниркову екскрецію сечової кислоти в щурів із порушеннями метаболізму, спричиненими прогаміну сульфатом на тлі атерогенного раціону, $M \pm m; Q_{50} (Q_{25}-Q_{75}); n=5-7$

Показник	Інтактний контроль	Дисліпідемія (модельна патологія)	Дисліпідемія + метформін, 50 мг/кг	Дисліпідемія + екстракт ЯЗ, 1 г/кг	Дисліпідемія + настойка ЯЗ, 1 мл/кг	Дисліпідемія + метформін + екстракт ЯЗ	Дисліпідемія + метформін + настойка ЯЗ
Урикемія, мМ/л	0,073±0,012 0,075 (0,052–0,076)	0,065±0,004 0,067 (0,064–0,070)	0,058±0,006 0,065 (0,056–0,067)	0,057±0,006 0,054 (0,047–0,062)	0,040±0,007 0,041 # (0,029–0,052)	0,075±0,003 0,078 [§] ^ @ (0,073–0,080)	0,062±0,010 0,049 (0,049–0,067)
Екскреція сечової кислоти, мкМ/100 г за 2 год	0,86±0,22 0,70 (0,49–0,98)	0,45±0,05 0,45 (0,37–0,50)	0,54±0,12 0,40 (0,34–0,81)	0,80±0,12 0,73 * (0,60–0,93)	0,77±0,15 0,69 (0,56–0,99)	0,56±0,13 0,46 (0,31–0,82)	0,32±0,05 0,31 *** ^ @ (0,23–0,42)
Екскреція сечової кислоти, мг/1 мкМ креатиніну	0,24±0,05 0,21 (0,20–0,27)	0,16±0,01 0,16 (0,14–0,18)	0,27±0,07 0,19 (0,17–0,28)	0,23±0,03 0,21 (0,19–0,24)	0,23±0,03 0,21 # (0,20–0,28)	0,16±0,01 0,16 (0,16–0,17)	0,15±0,01 0,16 ^ @ (0,15–0,16)
Концентрація сечової кислоти в сечі, мМ/л	0,36±0,08 0,26 (0,23–0,45)	0,26±0,04 0,23 (0,20–0,28)	0,54±0,11 0,42 # (0,33–0,68)	0,61±0,09 0,55 ### (0,47–0,68)	0,50±0,12 0,48 (0,28–0,55)	0,54±0,11 0,52 ## & (0,33–0,57)	0,27±0,05 0,26 ^ @ (0,19–0,36)

Примітки:

- 1) *** – статистично значущі відмінності з інтактним контролем ($p < 0,01$);
- 2) # – статистично значущі відмінності з групою модельної патології ($p < 0,05$);
- 3) ## – статистично значущі відмінності з групою модельної патології ($p < 0,02$);
- 4) ### – статистично значущі відмінності з групою модельної патології ($p < 0,01$);
- 5) § – статистично значущі відмінності з групою тварин, які одержували метформін ($p < 0,05$);
- 6) ^ – статистично значущі відмінності з групою тварин, які одержували екстракт ($p < 0,05$);
- 7) ^ @ – статистично значущі відмінності з групою тварин, які одержували екстракт ($p < 0,01$);
- 8) @ – статистично значущі відмінності з групою тварин, які одержували настойку ($p < 0,05$);
- 9) @ @ – статистично значущі відмінності з групою тварин, які одержували настойку ($p < 0,02$);
- 10) & – статистично значущі відмінності з групою тварин, які одержували метформін та настойку ($p < 0,05$);
- 11) ЯЗ – яглиця звичайна.

Таблиця 2

Вплив препаратів яглиці звичайної та метформіну на активність ксантинооксидази та вміст сечової кислоти в печінці та нирках у щурів із порушеннями метаболізму, спричиненими прогаміну сульфатом на тлі атерогенного раціону, $M \pm m$; Q_{25} – Q_{75} ; $n=5-7$

Показник	Інтактний контроль	Дисліпідемія (модельна патологія)	Дисліпідемія + метформін, 50 мг/кг	Дисліпідемія + екстракт ЯЗ, 1 г/кг	Дисліпідемія + настоянка ЯЗ, 1 мл/кг	Дисліпідемія + метформін + екстракт ЯЗ	Дисліпідемія + метформін + настоянка ЯЗ
Вміст СК у печінці, мг/г тканини	0,51±0,09 0,45 (0,38–0,52)	0,44±0,05 0,43 (0,38–0,55)	0,49±0,09 0,46 (0,37–0,56)	0,50±0,04 0,49 (0,43–0,52)	0,37±0,12 0,37 (0,19–0,56)	0,51±0,06 0,48 (0,43–0,55)	0,39±0,06 0,37 (0,31–0,45)
Вміст СК у печінці, мкМ/г білка	19,9±2,9 16,8 (16,1–19,5)	18,5±1,3 18,9 (17,9–20,4)	19,4±4,0 19,4 (14,9–22,6)	20,4±1,7 19,1 (17,8–20,7)	14,4±4,2 14,0 (8,0–20,4)	21,0±1,9 21,8 (19,1–23,6)	16,9±3,0 16,4 (12,2–18,3)
Активність КСО у печінці, нкат/г білка	12,3±1,14 11,8 (10,4–12,5)	10,3±0,92 10,1 (9,08–11,2)	6,78±0,84 5,82*** (4,96–9,15)	7,15±1,52 5,92 (4,99–8,09)	5,32±0,88 4,56**** (3,92–6,30)	6,73±0,81 6,94** (5,92–7,75)	6,86±0,99 7,08*** (4,78–9,02)
Вміст СК у нирках, мг/г тканини	0,55±0,05 0,56 (0,53–0,65)	0,40±0,06 0,38 (0,29–0,48)	0,46±0,06 0,50 (0,37–0,52)	0,46±0,05 0,46 (0,37–0,49)	0,47±0,03 0,49 (0,48–0,49)	0,40±0,07 0,40 (0,28–0,51)	0,41±0,04 0,39 (0,34–0,45)
Вміст СК у нирках, мкМ/г білка	25,9±3,4 29,7 (22,6–30,8)	17,7±3,5 16,3 (10,7–21,3)	17,9±2,8 19,2 (13,7–22,7)	20,4±2,6 21,8 (14,7–25,7)	17,6±2,3 18,8 (15,9–21,2)	14,5±3,9 15,3* (8,8–21,0)	16,8±2,6 17,4 (12,7–18,3)
Активність КСО у нирках, нкат/г білка	5,18±0,45 5,01 (4,58–5,99)	4,46±0,47 4,31 (4,29–4,40)	3,70±0,30 3,53* (3,43–3,77)	3,48±0,23 3,45** (3,18–3,78)	3,18±0,48 3,30** (3,13–3,88)	3,51±0,58 3,60* (2,73–4,71)	3,64±0,25 3,80** (3,54–3,97)

Примітки:

- 1) * – статистично значущі відмінності з інтактним контролем ($p<0,05$);
- 2) ** – статистично значущі відмінності з інтактним контролем ($p<0,02$);
- 3) *** – статистично значущі відмінності з інтактним контролем ($p<0,01$);
- 4) # – статистично значущі відмінності з групою модельної патології ($p<0,05$);
- 5) ## – статистично значущі відмінності з групою модельної патології ($p<0,02$);
- 6) КСО – ксантинооксидаза; СК – сечова кислота; ЯЗ – яглиця звичайна.

СК можна розглядати як сприятливий ефект, оскільки в умовах моделі ймовірні зміни стану систем ниркового транспорту СК із обмеженням можливостей її екскреції – у всіх групах тварин із відтвореною патологією ліпідного обміну були наявні порушення ВФН (зменшувався діурез, на тлі метформіну знижувалася екскреція креатиніну), а також зміни гістоструктури нирок [6].

На тлі настойки *per se* діурез дещо зростає, у цій групі також збільшувалася екскреція СК ($p=0,078$ відносно групи МП, табл. 1), тимчасом як у щурів, що одержували екстракт *per se*, зростання екскреції СК відбувалося на тлі зниженого діурезу та вищої концентрації СК у сечі, що можна вважати менш сприятливим. Урикозуричну дію препаратів ЯЗ підтверджує і перерахунок на 1 мкМ екскретованого креатиніну (відносно групи МП $p<0,05$ на тлі настойки та $p=0,055$ на тлі екстракту, табл. 1). Це узгоджується з даними [8] щодо значущості цієї дії екстракту та настойки у використаних нами дозах для реалізації їх гіпоурикемічної дії.

Збільшення концентрації СК у сечі спостерігали також на тлі метформіну та його комбінації з екстрактом, в останньому випадку зростання екскреції СК не відбувалося, оскільки об'єм сечовиділення був доволі низьким. На противагу цим групам у тварин, які одержували комбінацію метформіну та настойки, суттєво знижувався вміст СК у сечі ($p=0,070$ у порівнянні з групою метформіну *per se*; $p=0,078$ у порівнянні з групою настойки *per se*). Екскреція СК достовірно зменшувалася порівняно з показником тварин, які одержували монотерапію настойкою (абсолютний показник мав тенденцію до зменшення порівняно з групою МП, $p=0,078$). Отже, при комбінації з метформіном стимулювальний вплив настойки ЯЗ на ниркову екскрецію СК не виявлявся, при цьому була збереженою нормоурикемія (табл. 1) та вплив на активність КСО у печінці та нирках (табл. 2, при цьому в нирках як на тлі настойки *per se*, так і на тлі комбінації була наявною чітка тенденція до зниження рівня СК в обох групах $p=0,076$ порівняно з показником групи ІК). Такий характер змін пуринового обміну можна вважати більш сприятливим, насамперед в аспекті попередження негативного впливу

гіперурикемії на стан нирок. Для більш докладної характеристики ефектів комбінації є необхідним аналіз стану парціальних функцій нирок, хоча можна зазначити, що аналогічна спрямованість її ефектів була встановлена у щурів, які отримували дексаметазон у високих дозах (підтримання нормоурикемії без зростання екскреції СК) [10]. Можливість інгібування КСО компонентами ЯЗ, перш за все гідроксикоричними кислотами та флавоноїдами, доведена в багатьох роботах [24–26]. Проте наразі немає даних щодо модуляції цих ефектів за поєданого застосування рослинних БАР із метформіном, що заслуговує на подальшу увагу.

ВИСНОВКИ

1. У щурів на тлі атерогенного раціону в поєднанні зі введенням протаміну сульфату активність ксантиноксидази та вміст сечової кислоти у крові і тканинах не зазнають суттєвих змін, за винятком деякого зниження рівня даного метаболіту в нирках та його ниркової екскреції.

2. На тлі метформіну (50 мг/кг), настойки яглиці звичайної (1 мл/кг), комбінації цих засобів, а також комбінації метформіну з екстрактом яглиці звичайної (1 г/кг) зареєстроване пригнічення активності ксантиноксидази печінки в щурів, які отримували протаміну сульфат на тлі атерогенного раціону. На тлі настойки (*per se* та в комбінації з метформіном) та екстракту яглиці також наявне інгібування ксантиноксидази нирок.

3. На тлі настойки та екстракту *per se* в умовах використаної моделі збільшувалася екскреція сечової кислоти (при цьому на тлі настойки діурез був вищим, тому не відбувалося зростання концентрації сечової кислоти в сечі, яке було наявним на тлі екстракту). За комбінації екстракту з метформіном зростання екскреції сечової кислоти не відбувалося, хоча вміст сечової кислоти в сечі залишався збільшеним. Стимулювальний вплив настойки на ниркову екскрецію сечової кислоти не виявлявся при її комбінованому введенні з метформіном, при цьому була збереженою нормоурикемія та вплив на активність ксантиноксидази у печінці та нирках із зменшенням вмісту СК у нирках та її концентрації в сечі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Therapeutic risk and benefits of concomitantly using herbal medicines and conventional medicines : from the perspectives of evidence based on randomized controlled trials and clinical risk management / X. L. Zhang, M. Chen, L. L. Zhu, Q. Zhou // *Evid. Based Complement Alternat. Med.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–17. doi: 10.1155/2017/9296404
2. Rojas, L. B. Metformin : an old but still the best treatment for type 2 diabetes / L. B. Rojas, M. B. Gomes // *Diabetol. Metab. Syndrom.* – 2013. – Vol. 5, Issue 1. – 6 p. doi: 10.1186/1758-5996-5-6
3. Tovchiga, O. V. The influence of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) tincture and metformin on the carbohydrate and lipid metabolism in dexamethasone-treated rats / O. V. Tovchiga // *BMC Compl. Altern. Med.* – 2016. – Vol. 16, Issue 1. doi: 10.1186/s12906-016-1221-y
4. Tovchiga, O. V. Effects of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) preparations on glycemia in the intact rats and against the background of metformin / O. V. Tovchiga // *Вісник фармації.* – 2017. – № 2 (90). – P. 54–62. doi: 10.24959/nphj.17.2161

5. Эффекты препаратов сноти обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.) и их комбинаций с метформином у крыс с нарушениями липидного и углеводного обменов, вызванных протамином сульфатом / О. В. Товчига, Т. В. Горбач, С. Ю. Штрыголь и др. // *Обзоры по клин. фармакол. и лекарственной терапии.* – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 31–41.
6. Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) та метформіну на гістоструктуру внутрішніх органів у щурів із дисліпідемією / О. В. Товчига, П. В. Савенко, В. О. Синица та ін. // *Укр. біофармац. журн.* – 2017. – № 1 (48). – С. 17–25.
7. Товчига, О. В. Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) на метаболічні процеси в мишей із алоксановим цукровим діабетом / О. В. Товчига // *Фармакол. та лік. токсикол.* – 2012. – № 5. – С. 73–78.
8. 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. Штрыголь // *Фармакол. та лік. токсикол.* – 2012. – № 3. – С. 47–52.
9. Kutzing, M. K. Altered uric acid levels and disease states / M. K. Kutzing, B. L. Firestein // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2007. – Vol. 324, Issue 1. – P. 1–7. doi: 10.1124/jpet.107.129031
10. Tovchiga, O. V. Metabolic effects of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) tincture and metformin in dexamethasone-treated rats / O. V. Tovchiga // *Pharm. Sci. Techn.* – 2016. – Vol. 1, Issue 4. – P. 11–20.
11. Котюжинская, С. Г. Особенности состояния липидтранспортной системы при экспериментальной гипопепаринемии / С. Г. Котюжинская // *Загальна патол. та патол. фізіол.* – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 44–49.
12. A combination of flaxseed oil and astaxanthin alleviates atherosclerosis risk factors in high fat diet fed rats / J. Xu, H. Gao, L. Zhang et al. // *Lipids Health Dis.* – 2014. – Vol. 13, Issue 1. – 63 p. doi: 10.1186/1476-511x-13-63
13. Штрыголь, С. Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах / С. Ю. Штрыголь. – Х. : Авеста-ВЛТ, 2007. – 219 с.
14. Берхин, Е. Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов. – Барнаул : Алтайское книжн. изд-во, 1972. – 199 с.
15. Urinary excretion of purine derivatives and tissue xanthine oxidase (EC 1.2.3.2) activity in buffaloes (*Bubalis bubalis*) 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. – Vol. 75, Issue 03. – 397 p. doi: 10.1079/bjn19960142
16. Smith, S. T. Purification and properties of xanthine dehydrogenase from *Micrococcus lactilyticus* / S. T. Smith, K. V. Rajagopalan, P. Handler // *J. Biol. Chem.* – 1967. – Vol. 242. – P. 4108–4117.
17. Monotherapy with metformin: does it improve hypoxia in type 2 diabetic patients? / V. Cosić, S. Antić, M. Pesić et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2001. – Vol. 39, Issue 9. doi: 10.1515/cclm.2001.135
18. Metformin prevents glucose-induced protein kinase C- β 2 activation in human umbilical vein endothelial cells through an antioxidant mechanism / A. Gallo, G. Ceolotto, P. Pinton et al. // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54, Issue 4. – P. 1123–1131. doi: 10.2337/diabetes.54.4.1123
19. Влияние метформина на течение подагры и инсулинорезистентность / В. Г. Барскова, М. С. Елисеев, Ф. М. Кудаева и др. // *Клин. мед.* – 2009. – № 7. – С. 41–46.
20. Antihyperglycaemic and antidyslipidemic activities in ethyl acetate fraction of fruits of marine mangrove *Xylocarpus moluccensis* / A. K. Srivastava, P. Tiwari, S. P. Srivastava et al. // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2014. – Vol. 6. – P. 809–826.
21. Studies on the antidiabetic activities of *Cordyceps militaris* extract in diet-streptozotocin-induced diabetic Sprague-Dawley rats / Yuan Dong, Tianjiao Jing, Qingfan Meng et al. // *BioMed Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–11. doi: 10.1155/2014/160980
22. Биологически активные вещества винограда и здоровье : монография / под общ. ред. проф. А. Л. Загайко. – Х. : Форт, 2012. – 404 с.
23. Tovchiga, O. Effects of *Aegopodium podagraria* preparations on the metabolic disorders induced in rats by excess fructose combined with hydrochlorothiazide : the relationship between influence on electrolyte and carbohydrate metabolism / O. Tovchiga // *Int. J. Biochem. Res. Rev.* – 2014. – Vol. 4, Issue 4. – P. 80–98. doi: 10.9734/ijbcr/2014/7201
24. 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. – Vol. 12, Issue 6. – P. 245–247.
25. 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. Farmacognosy.* – 2016. – Vol. 26, Issue 1. – P. 50–55.
26. Hypouricemic action of selected flavonoids in mice : structure-activity relationships / S.-F. Mo, F. Zhou, Y.-Z. Lv et al. // *Biol. Pharm. Bull.* – 2007. – Vol. 30, Issue 8. – P. 1551–1556. doi: 10.1248/bpb.30.1551

References

1. Zhang, X., Chen, M., Zhu, L., Zhou, Q. (2017). Therapeutic Risk and Benefits of Concomitantly Using Herbal Medicines and Conventional Medicines: From the Perspectives of Evidence Based on Randomized Controlled Trials and Clinical Risk Management. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 1–17. doi: 10.1155/2017/9296404
2. Rojas, L. B. A., Gomes, M. B. (2013). Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 5 (1), 6. doi: 10.1186/1758-5996-5-6
3. Tovchiga, O. V. (2016). The influence of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) tincture and metformin on the carbohydrate and lipid metabolism in dexamethasone-treated rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16 (1). doi:10.1186/s12906-016-1221-y
4. Tovchiga, O. V. (2017). The effects of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) preparations on glycemia in intact rats and against the background of metformin. *Visnik Farmacii*, 2(90), 54–62. doi:10.24959/nphj.17.2161
5. Tovchiga, O. V., Gorbach, T. V., Shtrygol, S. Yu. et al. (2017). *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*, 15 (2), 31–41.
6. Tovchyha, O. V., Savenko, P. V., Synytsia, V. O. et al. (2017). *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 1 (48), 17–25.

7. Tovchiga, O. V. (2012). *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 5, 73–78.
8. Koira, O. O., Shtrygol, S. Yu. (2012). *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 3, 47–52.
9. Kutzing, M. K., Firestein, B. L. (2007). Altered Uric Acid Levels and Disease States. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 324 (1), 1–7. doi: 10.1124/jpet.107.129031
10. Tovchiga, O. V. (2016). Metabolic effects of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) tincture and metformin in dexamethasone-treated rats. *Pharm. Sci. Tech.*, 1 (4), 11–20.
11. Kotiuzhynskaia, S. G. (2013). *Zahalna patolohiia ta patolohichna fiziolohiia*, 8 (3), 44–49.
12. Xu, J., Gao, H., Zhang, L., Chen, C., Yang, W., Deng, Q., Huang, F. (2014). A combination of flaxseed oil and astaxanthin alleviates atherosclerosis risk factors in high fat diet fed rats. *Lipids in Health and Disease*, 13 (1), 63. doi: 10.1186/1476-511x-13-63
13. Shtrygol, S.Yu. (2009). *Moduliatcyia farmakologicheskikh effaktov pri razlichnykh solevykh rezhymakh*. Kharkiv: Avista-VLT, 219.
14. Berkhin, E. B., Ivanov, Yu. I. (1972). *Metody eksperimentalnogo issledovaniia pochek i vodno-solevogo obmena*. Barnaul: Altai Book publishing house, 199.
15. Chen, X. B., Samaraweera, L., Kyle, D. J., Ørskov, E. R., Abeygunawardene, H. (1996). Urinary excretion of purine derivatives and tissue xanthine oxidase (EC 1.2.3.2) activity in buffaloes (*Bubalis bubalis*) with special reference to differences between buffaloes and *Bos taurus* cattle. *British Journal of Nutrition*, 75 (03), 397. doi: 10.1079/bjn19960142
16. Smith, S. T., Rajagopalan, K. V., Handler, P. (1967). Purification and properties of xanthine dehydrogenase from *Micrococcus lactilyticus*. *J. Biol. Chem.*, 242, 4108–4117.
17. Ćosić, V., Antić, S., Pesić, M., Jovanović, O., Kundalić, S., Djordjević, V. B. (2001). Monotherapy with Metformin: Does It Improve Hypoxia in Type 2 Diabetic Patients? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 39 (9). doi: 10.1515/cclm.2001.135
18. Gallo, A., Ceolotto, G., Pinton, P., Iori, E., Murphy, E., Rutter, G. A., Avogaro, A. (2005). Metformin Prevents Glucose-Induced Protein Kinase C-2 Activation in Human Umbilical Vein Endothelial Cells Through an Antioxidant Mechanism. *Diabetes*, 54 (4), 1123–1131. doi: 10.2337/diabetes.54.4.1123
19. Barskova, V. G., Eliseev, M. S., Kudaeva, F. M. et al. (2009). *Klin Med.*, 7, 41–46.
20. Srivastava, A. K., Tiwari, P., Srivastava, S. P. et al. (2014). Antihyperglycaemic and antidyslipidemic activities in ethyl acetate fraction of fruits of marine mangrove *Xylocarpus moluccensis*. *Int J Pharm Pharm Sci*, 6, 809–826.
21. Dong, Y., Jing, T., Meng, Q., Liu, C., Hu, S., Ma, Y., Teng, L. (2014). Studies on the Antidiabetic Activities of Cordyceps militaris Extract in Diet-Streptozotocin-Induced Diabetic Sprague-Dawley Rats. *BioMed Research International*, 2014, 1–11. doi: 10.1155/2014/160980
22. Zagaiko, A. L. (2012). *Biologicheskii aktivnye veshchestva vinograda i zdorove*. Kharkiv: Fort, 404.
23. Tovchiga, O. (2014). Effects of *Aegopodium podagraria* Preparations on the Metabolic Disorders Induced in Rats by Excess Fructose Combined WITH Hydrochlorothiazide: The Relationship between Influence on Electrolyte and Carbohydrate Metabolism. *International Journal of Biochemistry Research & Review*, 4(1), 80–98. doi: 10.9734/ijbcr/2014/7201
24. Talla Srinivasa, R.R. Halter Rob, C., Dwivedi Chandradhar (1996). Xanthine oxidase inhibitory activity of caffeic, chlorogenic and ferulic acids. *Biochem. Arch.*, 12 (6), 245–247.
25. Nile, S. H., Ko, E. Y., Kim, D. H., Keum, Y.-S. (2016). Screening of ferulic acid related compounds as inhibitors of xanthine oxidase and cyclooxygenase-2 with anti-inflammatory activity. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26 (1), 50–55. doi: 10.1016/j.bjp.2015.08.013
26. Mo, S.-F., Zhou, F., Lv, Y.-Z., Hu, Q.-H., Zhang, D.-M., Kong, L.-D. (2007). Hypouricemic Action of Selected Flavonoids in Mice: Structure-Activity Relationships. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 30 (8), 1551–1556. doi: 10.1248/bpb.30.1551

Відомості про авторів / Information about authors / Информация об авторах

Товчига О. В., кандидат фармацевтичних наук, доцент, докторант кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет

Tovchiga O. V., Candidate of Pharmacy (PhD), associate professor, postdoctorate researcher of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy

Товчига О. В., кандидат фармацевтических наук, доцент, докторант кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический университет

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, кафедра фармакології НФаУ. Тел. (057) 7063069.

E-mail: olga_234@bigmir.net

Mailing address: 53, Pushkinska str., Kharkiv, 61002, Ukraine, Department of Pharmacology. +380 577063069. E-mail: olga_234@bigmir.net

Адрес для переписки: 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53, кафедра фармакологии НФаУ. (057) 7063069. E-mail: olga_234@bigmir.net
