

Рекомендована д. біол. н., професором Л. М. Малоштан

УДК 615.451.16:582.893:615.272 :577.123.3:616.72-002.78:615.015.21

<https://doi.org/10.24959/cphj.18.1451>

О. В. Товчига

Національний фармацевтичний університет

ЕФЕКТИ НАСТОЙКИ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ (*AEGOPODIUM PODAGRARIA L.*) НА ТЛІ ТОКСИЧНИХ ДОЗ АЛОПУРИНОЛУ В УМОВАХ НАДЛИШКУ ПОХІДНИХ ПУРИНУ ТА БІЛКІВ

Зростає інтерес до застосування засобів рослинного походження у складі комбінованої терапії, зокрема гіперурикемії та подагри. Препарати надземної частини яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria L.*) характеризуються органопротекторними та сприятливими метаболічними ефектами, серед яких вплив на обмін сечової кислоти, значною мірою зумовлений гідроксикоричними кислотами. Одним із основних гіпоурикемічних препаратів на сьогодні залишається алопуринол.

Мета дослідження – охарактеризувати ренальні, метаболічні та психотропні ефекти комбінації настойки яглиці звичайної з алопуринолом в умовах надлишку похідних пурину та білків у щурів.

Матеріали та методи. Досліди проведені на тлі надлишку похідних пурину та білків у щурів (10-денне введення дріжджового екстракту у дозі 10 г/кг із додаванням молібдену у кількості 0,3 мг на тварину та д/о введення інозину в дозі 50 мг/150 г). Настойку яглиці звичайної (1 мл/кг), алопуринол (50 мг/кг) та їх комбінацію вводили внутрішньошлунково впродовж усього періоду відтворення моделі. Визначали стан видільної функції нирок, біохімічні показники плазми крові, активність ксантиноксидази та вміст сечової кислоти в печінці та нирках, стан ЦНС у тестах відкритого поля та хрестоподібного піднесеного лабіринту.

Результати. Ураження нирок на тлі надлишку похідних пурину та білків у щурів верифіковано за наявністю гіперфільтрації із зростанням реабсорбції води та зниженням здатності нирки до виведення водного навантаження, зменшенням кліренсу сечовини та зростанням протеїнурії. Підвищується вміст сечовини та амінного азоту в плазмі крові за відсутності змін креатинінемії та урикемії (при цьому виражено зростає ниркова екскреція сечової кислоти на тлі підвищеної активності ксантиноксидази печінки). Настойка яглиці на тлі надлишку похідних пурину та білків забезпечує ефективну екскрецію калію, нормалізує вміст загального білка в плазмі крові та кліренс сечовини, не змінюючи інші показники та не виявляючи ознак токсичної дії, а також достовірного впливу на кількість сечової кислоти та активність ксантиноксидази в печінці та нирках. На тлі алопуринолу зростає тяжкість ураження нирок із триразовим зростанням коефіцієнта маси органу, гіперазотемією, різким падінням ШКФ та кліренсу сечовини, зменшенням процесів реабсорбції, тенденцією до збільшення натріємії та особливо каліємії, вираженим зростанням протеїнурії, а також підвищенням вмісту загального білка в крові. Настойка яглиці не посилює токсичність алопуринолу та не перешкоджає інгібуванню ним ксантиноксидази. Вона чинить достовірну антипротеїнуричну дію, сприяє підтримці реабсорбції натрію, за рахунок чого знижується його екскреція, зменшує натріємію на тлі збереження нормокаліємії. Настойка знижує тривожність тварин у тесті хрестоподібного піднесеного лабіринту, цей ефект збережений за комбінованого введення з алопуринолом, за цих умов також зменшується вираженість емоційних та вегетативних реакцій у тесті відкритого поля.

Висновки. Настойка яглиці звичайної не збільшує токсичність алопуринолу в умовах надлишку похідних пурину та білків у щурів.

Ключові слова: шури; нирки; яглиця звичайна (*Aegopodium podagraria L.*); алопуринол; ксантиноксидаза; сечова кислота

О. V. Tovchiga

National University of Pharmacy

The effects of goutweed (*Aegopodium podagraria L.*) tincture on the background of toxic doses of allopurinol with the excessive intake of purine derivatives and proteins

There is an increasing interest in the use of herbal preparations as part of the combined therapy, including cases of hyperuricemia and gout. Preparations of goutweed (*Aegopodium podagraria L.*) aerial part are characterized by organo-protective and favorable metabolic effects, including the effect on the uric acid metabolism largely related to hydroxycinnamic acids. Allopurinol continues to be the most widely used hypouricemic drug.

Aim. To characterize the renal, metabolic, and psychotropic effects of goutweed tincture combined with allopurinol in rats under the conditions of the excessive intake of purine derivatives and proteins.

Materials and methods. The experiments were performed on the background of the excessive intake of purine derivatives and proteins in rats (10-day administration of the yeast extract in the dose of 10 g/kg with addition of molybdenum in the amount of 0.3 mg per animal and i/p injection of inosine in the dose of 50 mg/150 g). Goutweed tincture (1 ml/kg), allopurinol (50 mg/kg) and their combination were administered intragastrically during the whole period of the studies. The state of the excretory renal function, biochemical parameters of the blood plasma, the activity of xanthine oxidase (CSR) and the content of uric acid in the liver and kidneys, as well as the state of the CNS in the combined open field and an elevated plus maze tests were studied.

Results. The renal injury on the background of excessive purine derivatives and proteins was verified by the criteria of hyperfiltration with increased water reabsorption and reduced ability of the kidney to excrete water load, a decrease in urea clearance and an increase of proteinuria. The level of urea and nitrogen of amino groups of the low-molecular compounds in the blood plasma increased in the absence of changes in creatinemia and uricemia (with a marked increase of renal excretion of uric acid on the background of the liver xanthine oxidase increased activity). Under the conditions of the excessive intake of purine derivatives and proteins goutweed tincture provided effective excretion of potassium, normalized the total protein content in the blood, as well as urea clearance without affecting other parameters and not leading to toxic effects. It also did not change the uric acid content and the xanthine oxidase activity of the liver and kidneys. On the background of allopurinol, the severity of the kidney damage increased with the threefold increase in the relative kidney weight, hyperazotemia, an abrupt decrease in GFR and urea clearance, reabsorption decrease, a tendency to increase in natriemia and, especially kalemia, a significant increase of proteinuria, as well as an increase in the total protein content in the blood. Goutweed tincture did not enhance the toxicity of allopurinol and did not prevent xanthine oxidase inhibition. It exerted the marked antiproteinuric effect, maintained sodium reabsorption, leading to the decrease in its excretion, reduced natriemia on the background of normokalemia. The tincture reduced the anxiety of animals in the elevated plus maze test, this effect was evident when the tincture was combined with allopurinol; in this case the intensity of vegetative and emotional signs in the open field test was also reduced.

Conclusions. Goutweed tincture does not enhance the toxicity of allopurinol under the conditions of the excessive intake of purine derivatives and proteins.

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

О. В. Товчига

Национальный фармацевтический университет

Эффекты настойки сныти обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.) на фоне токсических доз аллопуринола в условиях избытка пуриновых производных и белков

Возрастает интерес к применению средств растительного происхождения в составе комбинированной терапии, в частности гиперурикемии и подагры. Препараты надземной части сныти обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.) характеризуются органопротекторными и благоприятными метаболическими эффектами, в числе которых влияние на обмен мочевой кислоты, в значительной степени связанный с гидроксикоричными кислотами. Одним из основных гипоурикемических препаратов на сегодня остается аллопуринол.

Цель исследования – охарактеризовать ренальные, метаболические и психотропные эффекты комбинации настойки сныти обыкновенной с аллопуринолом в условиях избытка пуриновых производных и белков у крыс.

Материалы и методы. Опыты проведены на фоне избытка пуриновых производных и белков у крыс (10-дневное введение дрожжевого экстракта в дозе 10 г/кг с добавлением молибдена в количестве 0,3 мг на животное и в/б введения инозина в дозе 50 мг/150 г). Настойку сныти обыкновенной (1 мл/кг), аллопуринол (50 мг/кг) и их комбинацию вводили внутривентрикулярно при воспроизведении модели. Определяли состояние выделительной функции почек, биохимические показатели плазмы крови, активность ксантиноксидазы (КСО) и содержание мочевой кислоты в печени и почках, состояние ЦНС в тестах открытого поля и приподнятого крестообразного лабиринта.

Результаты. Поражение почек на фоне избытка пуриновых производных и белков верифицировано по критериям гиперфильтрации с возрастанием реабсорбции воды и снижением способности почки к выведению водной нагрузки, уменьшением клиренса мочевины и возрастанием протеинурии. Увеличивается содержание мочевины и аминокислот азота в плазме крови при отсутствии изменений креатининемии и урикемии (при этом выражено возрастает почечная экскреция мочевой кислоты на фоне повышенной активности ксантиноксидазы печени). Настойка сныти в условиях избытка пуриновых производных и белков обеспечивает эффективную экскрецию калия, нормализует содержание общего белка в крови и клиренс мочевины, не изменяя другие показатели и не приводя к токсическим эффектам, а также не влияя на содержание мочевой кислоты и активность ксантиноксидазы печени и почек. На фоне аллопуринола возрастает тяжесть поражения почек с трехкратным возрастанием коэффициента массы органа, гиперазотемией, резким снижением СКФ и клиренса мочевины, уменьшением реабсорбции, тенденцией к повышению натриемии и, особенно, калиемии, выраженным возрастанием протеинурии, а также возрастанием содержания общего белка в крови. Настойка сныти не усиливает токсичность аллопуринола и не препятствует ингибированию им ксантиноксидазы. Она оказывает достоверное антипротеинурическое действие, способствует поддержанию реабсорбции натрия, за счет чего снижается его экскреция, уменьшается натриемия на фоне сохраненной нормокалиемии. Настойка уменьшает тревожность животных в тесте приподнятого крестообразного лабиринта, этот эффект сохраняется при комбинированном введении с аллопуринолом, в этих условиях также снижается выраженность эмоциональных и вегетативных реакций в тесте открытого поля.

Выводы. Настойка сныти обыкновенной не увеличивает токсичность аллопуринола на фоне избытка пуриновых производных и белков.

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

Гіперурикемія – важливий патогенетичний чинник для перебігу багатьох захворювань, зокрема метаболічного синдрому, захворювань нирок, та провідна ланка розвитку подагри [1]. Серед гіпоурикемічних препаратів

важливе місце належить алопуринолу, який згідно з висновком експертів після узагальнення доказових даних щодо ефективності, безпечності та вартості лікування залишається гіпоурикемічним препаратом першої лінії [2]. Поряд із цим

зростає інтерес до засобів рослинного походження як в аспекті застосування в комбінованій терапії задля зменшення дози, зниження токсичності та сприятливого доповнення фармакодинаміки лікарських препаратів [3], так і в аспекті модифікації складу раціону. Необхідність останнього у випадку подагри віддавна відома та доведена [1], активно досліджується внесок окремих БАР та продуктів рослинного походження до протидії гіперурикемії. Так, доведено зв'язок між споживанням кави та зменшенням ризику розвитку подагри [1, 4]. Одними з важливих БАР, що забезпечують гіпоурикемічну дію (зокрема за споживання кави) є гідроксикоричні кислоти [5, 6]. Ці БАР є одними з провідних діючих речовин яглиці звичайної (ЯЗ, *Aegorodium rodagraria* L.), настойка надземної частини якої не лише нормалізує обмін сечової кислоти (СК), але й виявляє нефро- та гепатопротекторну, протидіабетичну активність [7–9]. Проте ефективність застосування цього фітопрепарату за поєданого використання з алопуринолом наразі не досліджена, невідомий також його вплив на токсичність алопуринолу. Оскільки при комбінованій фармакотерапії внаслідок взаємодії БАР на різних рівнях поряд із сприятливими ефектами ймовірні і негативні явища, зокрема посилення токсичності, є необхідною верифікація безпечності та ефективності комбінацій.

Мета даного дослідження – охарактеризувати ренальні, метаболічні та психотропні ефекти комбінації настойки яглиці звичайної з алопуринолом в умовах надлишку похідних пурину та білків у щурів.

Матеріали та методи

Досліди проведені на рандомбредних щурах-самцях масою 160–190 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. Тварин утримували у віварії ЦНДЛ НФаУ за стандартизованих умов та природного режиму освітлення.

Щури були рандомізовані на 5 груп (n = 6–10):

1. Інтактний контроль (ІК).
2. Модельна патологія (порушення пуринового та білкового обміну, ППБО).
3. Порушення пуринового та білкового обміну + настойка яглиці, 1 мл/кг.
4. Порушення пуринового та білкового обміну + алопуринол, 50 мг/кг.
5. Порушення пуринового та білкового обміну + алопуринол, 50 мг/кг + настойка яглиці, 1 мл/кг.

Одним із підходів до моделювання порушень пуринового обміну у тварин є використання прекурсорів сечової кислоти, наприклад, дріжджо-

вого екстракту (ДЕ) із високим вмістом РНК та інших сполук, при метаболізмі яких утворюється СК. Введення ДЕ у складі раціону було утрудненим, враховуючи швидку мікробну контамінацію та неможливість рівномірного змішування із стандартними комбікормами, тому підхід, запропонований у роботах [10–11], використано із деякими модифікаціями. Оскільки метою дослідження не було відтворення гломерулопатії, ад'ювант Фрейнда не застосовували. ДЕ (Roth, Федеративна Республіка Німеччина) у вигляді 50 % термічно обробленої суспензії із додаванням кофактора ксантиноксидази – молібдену у вигляді амонію молібдату у кількості, що відповідає 0,3 мг на тварину, вводили внутрішньошлунково. Дозу ДЕ, рекомендовану в роботі [12], зменшували до 10 г/кг для зниження побічних ефектів із боку ШКТ. Інозин («Рибоксин-Дарниця», ПАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»», Україна, розчин 20 мг/мл) вводили тваринам доочеревиною (д/о) в дозі 50 мг/150 г [10, 11]. Зміна шляху введення інозину обумовлена як намаганням зменшити його дозу за рахунок збільшення біодоступності, так і оцінити можливість модуляції його впливу на ЦНС [13]. Це було доцільним, оскільки стан пуринового обміну не є індиферентним для ЦНС, в інгібіторів ксантиноксидази (КСО), зокрема алопуринолу виявлений вплив на депресивність і тривожність [14, 15], психотропні ефекти також встановлені у компонентах ЯЗ – гідроксикоричних кислот, зокрема хлорогенової [16].

Оскільки добова доза алопуринолу складає 200 мг на щура і наведена в роботах [10, 11], яка виявилася суворо токсичною у попередніх дослідках, цей препарат (Sandoz) застосовували в дозі 50 мг/кг внутрішньошлунково. Ця доза використовується в експериментах на щурах [17, 18], причому за 10-денного введення у близькій дозі 40 мг/кг на двох лініях щурів були встановлені нефротоксичні ефекти [19]. Тому цю дозу використано як таку, що може дозволити оцінити вплив досліджуваного фітопрепарату на токсичність алопуринолу.

Настойку яглиці, яку перед введенням позбавляли спирту, вводили в дозі 1 мл/кг внутрішньошлунково. Дозу обрано з врахуванням її здатності нормалізувати обмін сечової кислоти у мишей із оксонат-індукованою гіперурикемією, а також нефро- та гепатопротекторних властивостей [7–9]. Через високий вміст калію в екстракті ЯЗ [8] його не досліджували з огляду на ризик гіперкаліємії на тлі значного надходження цього елемента із ДЕ [20].

Інтервал між введеннями ДЕ, алопуринолу та настойки становив не менше 40 хв для мінімізації впливу на фармакокінетику. Щурам груп ІК та ППБО вводили еквівалентну кількість води

питної (тварини групи ІК також отримували д/о 0,9 % розчин натрію хлориду замість інозину в еквівалентному об'ємі). Тривалість дослідів згідно з даними [19] становила 10 діб.

На 7 день через 30 хв після введення препаратів визначали тривожність у піднесеному хрестоподібному лабіринті, на 8 день – поведінкові реакції у тесті відкритого поля. На 10 день після введення досліджуваних препаратів у тварин, адаптованих до умов досліду, визначали стан видільної функції нирок (ВФН) в умовах водного діурезу (двогодичний збір сечі після введення навантаження питною водою у кількості 3 % від маси тіла), надалі наркотизованих тварин виводили з досліду та одержували плазму крові (антикоагулянт – гепарин *in vitro*), вилучали нирки для гістологічних досліджень. У плазмі крові та в сечі визначали вміст креатиніну за реакцією з пікриною кислотою, сечовини – за реакцією з діацетилмонооксимом, сечової кислоти (СК) – уриказним методом у плазмі крові та за реакцією з фосфорновольфрамовим реактивом – у сечі, натрію та калію і натрію в плазмі крові – методом фотометрії полум'я, білка в сечі – за реакцією із сульфосаліциловою кислотою. За загальноживаними формулами розраховували екскрецію сечовини, СК, білка, натрію та калію, коефіцієнт Na^+/K^+ сечі, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), відносну реабсорбцію води ($R_{\text{H}_2\text{O}}$) і відносну та абсолютну реабсорбцію іонів натрію [21]. Вміст загального білка в плазмі крові визначали за реакцією з біуретовим реактивом, альбуміну – з бромокрезоловим зеленим, аміногруп низькомолекулярних сполук (суми амінокислот) – з нінгідрином після депротейнування, церулоплазміну (ЦП) – за методом Равіна, глюкози – глюкозооксидазним методом, активність аланінамінотрансферази (АЛаТ) та аспартатамінотрансферази (АСаТ) – за Райтманом-Френкелем, лужної фосфатази (ЛФ) – за вмістом фенолу після гідролізу фенілфосфату, γ -глутамілтрансферази (γ -ГТ) – кінетичним методом з використанням γ -L-глутаміл-3-карбокси-4-нітроаніліду як субстрату та гліцилгліцину як акцептора. Використовували стандартні набори НВП «Філісіт-Діагностика», ТОВ «СпайнЛаб», «Erba Lachema s.r.o.».

Кількість СК та активність КСО в печінці та нирках визначали за методикою [22], докладно розглянутою у [7], яка передбачає спектрофотометричне визначення кількості СК, що утворюється за участі КСО, на тлі блокування активності урикази. Вміст білка в гомогенатах визначали за методом Лоурі. Після десмолізу тканин печінки в лужному середовищі виділяли глікоген при взаємодії зі спиртовими розчинами та визначали його вміст за кількістю глюкози, утвореної після гідролізу в кислому середовищі [23].

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

Результати та їх обговорення

Динаміка маси тіла не змінювалася в усіх групах тварин, а на тлі алопуринолу приріст маси тіла гальмувався в обох групах і на 10 добу сягав достовірних відмінностей із показниками груп тварин, які не одержували цього препарату. Вживаність за 10 діб склала 44,4 % на тлі алопуринолу та 80,0 % на тлі настойки ЯЗ ($p > 0,05$), в інших групах летальності закономірно не було.

Коефіцієнт маси нирок достовірно збільшувався в усіх групах (табл. 1) на тлі надлишку білків та компонентів ДЕ. Загальновідомий феномен гіперфільтрації на тлі надлишку білків [24] виявлявся в цих тварин (табл. 1) і супроводжувався надмірною компенсаторною реакцією (реалізацією клубочково-каналцевого балансу) у вигляді достовірного зростання реабсорбції води із суттєвим зниженням виведення водного навантаження, що можна розцінити як нефізіологічні зміни.

На тлі гіперфільтрації та збільшеного фільтраційного заряду натрію підвищувалася його абсолютна реабсорбція (додаткові розрахунки вказують на зростання проксимального транспорту натрію, а зниження – дистального транспорту), внаслідок чого відносна реабсорбція і екскреція суттєво не змінювалися. Ці явища, ймовірно, відбивають компенсаторну реакцію нирки, спрямовану на підтримку балансу натрію. Вміст натрію в плазмі крові суттєво не змінювався. Іонорегульовальна функція нирок також ефективно забезпечувала підтримку нормокаліємії, незважаючи на надходження значної кількості калію із ДЕ. Підвищення екскреції калію було особливо суттєвим на тлі настойки ($p = 0,09$ відносно групи ППБО) із відповідними змінами коефіцієнту Na^+/K^+ сечі. Оскільки достовірних змін коефіцієнту Na^+/K^+ плазми при цьому не відбувалося, надмірне посилення альдостеронового контролю мало ймовірно. На інші вищезрозглянуті показники настойка суттєво не впливала.

Креатинінемія не змінювалася в усіх тварин, які не одержували алопуринолу (знаходилася в межах 40–50 мкМ/л, на тлі настойки – в межах 36–44 мкМ/л), однак у групі ППБО це супроводжувалося достовірним підвищенням екскреції креатиніну, чого не відбувалося в групі, де тварини одержували настойку ЯЗ (співставимий рівень ШКФ у цих групах пояснюється меншою креатинінемією на тлі настойки).

Таблиця 1

**Вплив настойки яглиці звичайної (1 мл/кг) та алопуринолу (50 мг/кг)
на коефіцієнт маси та показники функції нирок у щурів в умовах надлишку
похідних пурину та білків, $M \pm m$; Q_{50} (Q_{25} – Q_{75})**

Показники	Інтактний контроль	ППБО	Настойка, 1 мл/кг + ППБО	Алопуринол, 50 мг/кг + ППБО	Алопуринол, 50 мг/кг + настойка, 1 мл/кг + ППБО
Коефіцієнт маси нирок, %	0,65±0,02 0,67 (0,64–0,68)	0,71±0,02 0,70 (0,68–0,73) *	0,74±0,03 0,76 (0,72–0,78) * ^	1,93±0,20 2,13 (1,92–2,14) *****	2,28±0,08 2,29 (2,19–2,38) *****
Діурез, мл/100 г за 2 год	2,34±0,35 2,03 (1,67–2,77)	1,10±0,17 1,07 (0,81–1,45)***	1,01±0,24 0,89 (0,68–1,23)** ^	2,49±0,19 2,52 (2,17–2,69)###	1,96±0,30 1,82 (1,62–2,16)#
ШКФ, мл/хв на 100 г	0,527±0,068 0,506 (0,427–0,532)	0,869±0,153 0,779 * (0,586–1,02)	0,796±0,096 0,785 * ^ (0,653–0,928)	0,162±0,012 0,173 ***** (0,143–0,174)	0,138±0,030 0,135 ***** (0,115–0,158)
Реабсорбція води, %	96,28±0,70 96,96 (95,87–97,48)	98,79±0,17 99,00 *** (98,52–99,09)	98,95±0,18 98,92 *** ^ (98,65–99,22)	87,12±0,61 87,13 ***** (86,73–87,38)	86,85±2,55 86,41 ***** (82,75–90,51)
Фільтр. заряд Na ⁺ , мкМ/хв на 100 г	76,7±10,0 72,4 (60,8–79,0)	134±23,4 122 (95,8–152) *	114±15,3 110 (93,3–130) * ^	23,2±2,24 21,0 (21,0–27,2) *****	19,3±4,55 18,3 (16,0–21,6) *****
Відносна реабсорбція Na ⁺ , %	99,12±0,29 99,30 (98,61–99,72)	99,39±0,16 99,46 (99,23–99,57)	99,50±0,13 99,52 (99,42–99,60) ^	95,77±1,17 96,70 (93,15–98,08) *****	98,02±0,22 97,95 (97,65–98,32) ***
Абсол. реабсорбція Na ⁺ , мкМ/хв на 100 г	76,7±11,8 71,0 (57,7–79,5)	133±23,3 121 (95,7–151) *	113±15,2 109 (92,9–130) * ^	23,4±2,22 25,1 (19,6–26,3) *****	19,1±4,54 18,1 (15,8–21,4) ****
Екскреція Na ⁺ , мкМ/100 г за 2 год	105±27,7 110 (62,3–120)	96,0±17,9 99,1 (75,2–113)	78,4±24,8 55,9 (53,5–80,8) ^	114±28,2 108 (66,7–173)	25,1±2,71 25,6 (21,7–29,0) *** &&
Екскреція K ⁺ , мкМ/100 г за 2 год	80,1±18,3 57,5 (40,6–116)	179±37,4 210 (125–248)	301±46,8 267 (246–321) *** ^ ^	80,8±12,1 95,3 (60,3–98,7)	62,9±4,41 64,3 (56,9–68,8)
Коефіцієнт Na ⁺ /K ⁺ сечі	1,43±0,36 0,90 (0,87–1,92)	0,55±0,11 0,44 (0,42–0,69) *	0,25±0,04 0,22 (0,20–0,27) ***** ^	1,45±0,27 1,73 (1,51–1,79)	0,38±0,05 0,38 (0,33–0,43) *** &
Білок сечі, г/л	0,15±0,01 0,16 (0,13–0,17)	0,26±0,03 0,22 (0,21–0,35) ***	0,23±0,06 0,18 (0,17–0,24)	0,25±0,04 0,22 (0,20–0,27) ***	0,16±0,02 0,17 (0,15–0,18) # &
Екскреція білка, мг/100 г за 2 год	0,35±0,06 0,34 (0,23–0,46)	0,26±0,03 0,25 (0,20–0,29)	0,21±0,04 0,23 (0,18–0,27)	0,59±0,07 0,55 (0,49–0,66) * ###	0,33±0,05 0,30 (0,27–0,36) &
Активність ЛФ сечі, мккат/л	0,83±0,21 0,64 (0,46–0,98)	2,28±0,29 2,04 (1,75–2,50) ***	2,78±0,59 2,75 (2,22–3,31) *** ^	0,38±0,18 0,31 (0,12–0,57) ###	0,45±0,10 0,50 (0,38–0,57) ###
Екскреція креатиніну, мкМ/100 г за 2 год	3,04±0,29 3,07 (2,39–3,71)	4,27±0,36 4,60 (3,63–4,93) *	3,91±0,55 3,94 (3,53–4,32)	3,34±0,16 3,43 (3,34–3,53)	2,59±0,22 2,56 (2,41–2,74) ## &
Екскреція сечової кислоти, мкМ/100 г за 2 год	0,91±0,14 0,81 (0,58–1,18)	4,62±0,73 4,33 (3,29–5,49) ***	3,69±0,88 3,30 (2,95–4,04) *** ^	1,47±0,48 1,54 (0,76–2,24) ##	1,21±0,39 0,89 (0,83–1,27) ##
Екскреція сечової кислоти, мг/1 мкМ креатиніну	0,30±0,03 0,28 (0,24–0,33)	1,08±0,18 0,99 (0,75–1,48) ***	0,91±0,09 0,84 (0,82–0,93) ***	0,45±0,14 0,49 (0,27–0,67)	0,47±0,15 0,34 (0,31–0,49) #
Екскреція сечовини, мМ/100 г за 2 год	0,20±0,02 0,19 (0,15–0,26)	0,33±0,06 0,33 (0,23–0,38)	0,43±0,06 0,42 (0,35–0,50) *** ^	0,30±0,02 0,30 (0,27–0,31) *	0,26±0,03 0,27 (0,24–0,29)
Кліренс сечовини, мл/хв на 100 г	0,42±0,05 0,46 (0,35–0,47)	0,29±0,03 0,30 (0,27–0,34) *	0,53±0,15 0,41 (0,37–0,57) # ^	0,07±0,01 0,08 (0,06–0,08) * ##	0,06±0,01 0,06 (0,05–0,06) *****

Примітка. ЛФ – лужна фосфатаза, ППБО – порушення пуринового та білкового обміну, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації. Статистично значущі відмінності з інтактним контролем: * – (p<0,05); ** – (p<0,02); *** – (p<0,01); з групою ППБО: # – (p<0,05); ## – (p<0,02); ### – (p<0,01); з групою тварин, які одержували алопуринол та настойку: ^ – (p<0,05); ^^ – (p<0,02); з групою тварин, які одержували лише алопуринол: & – (p<0,05); && – (p<0,02).

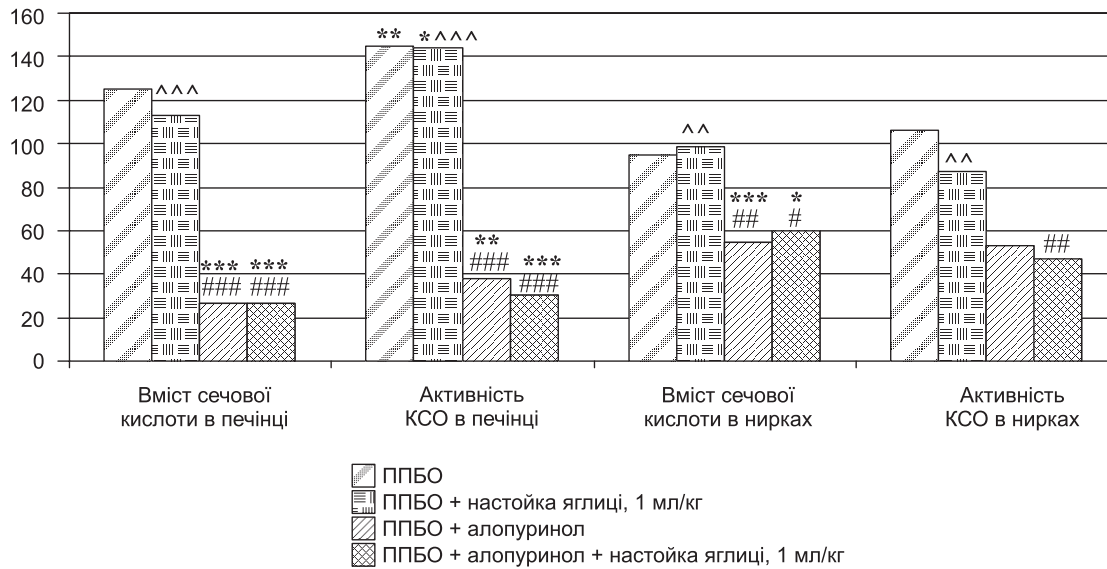


Рис. Вплив настійки яглиці звичайної (1 мл/кг) та алопуринолу (50 мг/кг) на обмін сечової кислоти у щурів в умовах надлишку похідних пурину та білків (по осі ординат – зміни відносно показника інтактного контролю, %) Примітка. КСО – ксантинооксидаза; ППБО – порушення пуринового та білкового обміну; статистично значущі відмінності з інтактним контролем: * – ($p < 0,05$); ** – ($p < 0,02$); *** – ($p < 0,01$); з групою ППБО: # – ($p < 0,05$); ## – ($p < 0,02$); ### – ($p < 0,01$); з групою тварин, які одержували алопуринол та настійку: ^^ – ($p < 0,02$); ^^ – ($p < 0,01$).

Зміни білкового обміну виявлялися у достовірному зростанні рівня загального білка та аміноного азоту, дворазового підвищення вмісту сечовини (табл. 2) за незмінної концентрації альбуміну в плазмі крові. Настійка попереджувала зростання вмісту загального білка та сприяла зменшенню рівня аміноного азоту. При цьому на тлі тенденції до зменшення концентрації сечовини в крові кліренс сечовини був достовірно вищим у групі, тварини якої одержували настійку, також дещо збільшувалась екскреція цього метаболіту (табл. 1). Отже, настійка яглиці виявляла сприятливий вплив на азотистий обмін (зумовлений як ренальними, так і позанирковими механізмами, на які вказують зниження екскреції креатиніну та зменшення концентрації білка та аміноного азоту в крові), що узгоджується із попередніми даними щодо її гіпоазотемічних властивостей [8, 9]. Проте за умов досліду на тлі вкрай високого надходження білків (вміст білків у дріжджовому екстракті може перевищувати 50 % [25]) повна нормалізація рівня азотистих метаболітів є неможливою, а настійка не лише не погіршувала відповідні показники, але й виявляла окремі корисні ефекти.

Негативні зсуви стану нирок на тлі глибоких порушень метаболізму підтверджувалися також достовірним зростанням протеїнурії (екскреція білка не зменшувалася у зв'язку з дворазовим зменшенням об'єму сечовиділення) та активності ЛФ сечі. На тлі настійки вміст білка в сечі не мав достовірних відмінностей із показником ІК (хоча розбіжності з групою ППБО також не сягали достовірного рівня). Аналогічні закономірності відмічені щодо активності γ -ГТ в плазмі

крові. Її достовірно зростання в групі ППБО вказує на помірно виражені негативні зміни стану печінки та нирок, оскільки поєднувалося із відсутністю підвищення активності маркерних ферментів АлАТ та ЛФ, а також АсАТ (на тлі настійки ці показники також не змінювалися).

Щодо обміну СК, то є добре відомою здатність гризунів, у яких функціонує уриказа, до підтримки нормоурикемії навіть в умовах значного надходження пуринів, а також до скороплинності таких змін та можливості їх фазового характеру [26]. У нашому дослідженні також не зареєстровано гіперурикемії (вміст МК у плазмі крові знаходився у межах 35–70 мкМ без достовірних міжгрупових відмінностей). При цьому активність КСО в печінці достовірно збільшувалася в обох групах тварин із ППБО за відсутності введення алопуринолу (рис., показники розраховані на одиницю маси тканини, оскільки вміст білка в гомогенатах печінки виявився вищим у групах із ППБО, а вміст білка у гомогенатах нирок цих тварин – нижчим у зв'язку із зростанням маси органу). Нормоурикемія підтримувалася на тлі чотири-п'ятиразового зростання ниркової екскреції СК (табл. 1). Активність КСО в нирках збільшувалася несуттєво, що відповідає переважному залученню печінки до метаболізму екзогенних пуринів. Вміст СК та активність КСО в нирках суттєво не змінювалися, отже, ймовірно, що СК активно екскретувалася ниркою.

Настійка ЯЗ за таких умов не чинила суттєвого впливу на обмін СК, виявляючи нейтральність, зокрема не спричиняла несприятливих зсувів пуринового обміну, а також функцій нирок

Таблиця 2

**Вплив настойки яглиці звичайної (1 мл/кг) та алопуринолу (50 мг/кг)
на біохімічні показники плазми крові у щурів в умовах надлишку похідних пурину
та білків, $M \pm m$; Q_{50} (Q_{25} – Q_{75})**

Показники	Інтактний контроль	ППБО	Настойка, 1 мл/кг + ППБО	Алопуринол, 50 мг/кг + ППБО	Алопуринол, 50 мг/кг + настойка, 1 мл/кг + ППБО
Na ⁺ , мМ/л	145±2,0 145 (144–148)	143±0,9 143 (142–144)	143±3,2 141 (138–146) ^	151±3,1 154 (148–156)	136±2,0 135 (134–135) *****&&
K ⁺ , мМ/л	4,70±0,47 4,70 (3,90–5,30)	4,26±0,28 4,43 (3,94–4,79)	4,27±0,22 4,30 (3,94–4,63)	5,25±0,43 4,74 (4,57–6,25)	4,65±0,08 4,64 (4,56–4,72)
Коефіцієнт Na ⁺ /K ⁺	32,7±3,08 30,7 (27,9–37,3)	34,8±2,62 32,9 (30,3–36,3)	33,7±1,94 33,5 (30,8–36,3) ^	29,5±1,87 31,5 (25,1–32,4)	29,3±0,33 29,0 (28,8–29,6) #
Сечовина плазми крові, мМ/л	4,20±0,65 4,71 (2,85–5,31)	9,16±1,13 9,34 (7,95–10,5) **	7,46±0,91 7,91 (7,15–8,22) * ^	42,7±9,21 40,8 (28,4–55,0) *** ###	41,6±7,70 39,7 (34,7–46,6) *** ###
Амінний азот плазми крові, г/л	0,17±0,01 0,17 (0,15–0,19)	0,22±0,01 0,21 (0,20–0,23) ***	0,21±0,02 0,12 (0,18–0,22)	0,26±0,01 0,26 (0,25–0,27) **	0,20±0,01 0,20 (0,19–0,22) &
Загальний білок, г/л	53,9±1,35 54,8 (52,4–55,6)	57,0±1,00 57,6 (55,2–58,2) *p=0,12	53,0±1,33 53,2 (51,2–55,0) # ^	65,5±4,65 66,1 (64,5–67,7) *	73,9±3,30 73,7 (69,3–78,3) *** ###
Церулоплазмін, г/л	243±13,5 228 (224–268)	262±22,6 249 (209–299)	235±13,1 228 (216–247)	387±45,6 370 (310–447) *** #	309±65,4 277 (226–360)
Активність γ-ГТ, мккат/л	0,011±0,002 0,013 (0,007–0,013)	0,023±0,003 0,022 ** (0,015–0,031)	0,017±0,003 0,015 (0,013–0,020)	0,065±0,010 0,066 *** ### (0,057–0,074)	0,045±0,016 0,039 * (0,029–0,055)

Примітка. γ-ГТ – γ-глутамілтрансфераза, ППБО – порушення пуринового та білкового обміну. Статистично значущі відмінності з інтактним контролем: * – (p<0,05); ** – (p<0,02); *** – (p<0,01); з групою ППБО: # – (p<0,05); ## – (p<0,02); ### – (p<0,01); з групою тварин, які одержували алопуринол та настойку: ^ – (p<0,05); з групою тварин, які одержували лише алопуринол: & – (p<0,05); &&& – (p<0,01).

на тлі нефізіологічного напруження регуляторних процесів. Відсутність достовірного зменшення активності КСО на тлі настойки у використаній дозі узгоджується з результатами досліджень на інтактних мишах [7].

Введення алопуринолу на тлі ДЕ та інозину спричиняло тяжке ураження нирок. Коефіцієнт маси органу зростав майже триразово на тлі алопуринолу (табл. 1), настойка не впливала на цей показник (тенденційне збільшення коефіцієнту пов'язано з дещо меншою масою тіла у тварин цієї групи, хоча розбіжності за масою тіла також не сягали достовірного рівня відносно інших груп). Гіперкреатиніємія в обох групах сягала 170–180 мкМ/л (без суттєвих міжгрупових відмінностей), вміст сечовини в плазмі крові – 40 мМ/л, ретенційний характер гіперазотемії підтверджується різким падінням ШКФ та кліренсу сечовини (табл. 1, 2).

Попередні гістологічні дослідження та дані літератури [27] вказують на обструкцію ниркових каналців гіпоксантиновими конкрементами, що надалі буде поглиблено вивчено.

За таких умов відносно великий об'єм сечовиділення забезпечувався вкрай вираженим зменшенням процесів реабсорбції. Настойка не впливала на реабсорбцію води та ШКФ, однак сприяла підтримці реабсорбції натрію на більш високому рівні, за рахунок чого знижувалася його екскреція та коефіцієнт Na⁺/K⁺ сечі. Натріємія в цих тварин була найбільш низькою (табл. 2), але коефіцієнт Na⁺/K⁺ плазми крові не мав суттєвих відмінностей із групою тварин, які одержували лише алопуринол, оскільки вміст калію в крові не лише не зростав, але й, на відміну від групи алопуринолу, наближався до показника інтактних тварин (за відсутності посилення калійурезу), тому, як і у розглянутому вище випадку

введення настойки *per se*, надмірне посилення альдостеронового контролю не виявлялося. Зменшення натріємії як наслідок посилення нефротоксичності із втратами натрію та позаклітинною дегідратацією і гемоконцентрацією малоїмовірно, оскільки не відбувалося зростання вмісту більшості метаболітів (табл. 2, рівень загального білка достовірно не відрізнявся від показника групи тварин, які одержували лише алопуринол, та відрізнявся суттєвими міжіндивідуальними розбіжностями, на тлі алопуринолу *per se* розбіжності з групою ППБО були також значними, $p=0,09$), більше того, як відмічено вище, на тлі настойки спостерігали тенденцію до збільшення виживаності. Глікемія в наркотизованих тварин на тлі алопуринолу мала стійку тенденцію до зростання (медіана 10,6 мМ/л порівняно з 8,30 мМ/л у інтактних тварин, $p=0,09$), чого не спостерігали на тлі його комбінації з настоянкою (медіана 8,43 мМ/л). В інших групах тварин глікемія суттєво не змінювалася, рівень глікогену в печінці зменшувався в усіх групах порівняно з ІК. Настойка достовірно обмежувала зростання рівня амінного азоту в плазмі крові (як і в попередньому випадку із введенням фітопрепарату без алопуринолу, причому на тлі алопуринолу *per se* цей показник збільшувався порівняно з таким у групі ППБО, $p=0,06$), а також сприяла зменшенню активності γ -ГТ та попереджувала збільшення вмісту церулоплазміну, яке мало місце в групі алопуринолу і носило, ймовірно, компенсаторний характер.

Ураження нирок на тлі алопуринолу та надлишку білків і пуринів додатково верифіковано за достовірним підвищенням протеїнурії та екскреції білка (табл. 1). Важливо, що антипротеїнурична дія настойки, встановлена в попередніх роботах [28], виявлялася і на даній вкрай тяжкій моделі, причому настойка достовірно зменшувала як вміст білка в сечі, так і його екскрецію. Активність ЛФ сечі в обох групах тварин, які одержували алопуринол, зменшувалася, що можна пов'язати із суттєвими змінами канальцевого епітелію на тлі високоїмовірної обструкції гіпоксантином.

Основний ефект алопуринолу – інгібування КСО яскраво виявлявся в умовах використаної моделі: активність ферменту та вміст СК суттєво знижувалися як у печінці, так і в нирках (рис.). Навіть за обтяжених умов моделі настойка ЯЗ не перешкоджала пригнічувальній дії алопуринолу.

Щодо стану ЦНС, то у тесті відкритого поля переважна більшість поведінкових реакцій щурів усіх груп достовірно не змінювалися. На тлі алопуринолу в обох групах була наявною тенденція до зниження горизонтального компонента рухової активності та дослідницької активності, однак вона не сягала достовірного рівня

та може бути асоційована із загальним тяжким станом тварин. Проте настойка зменшувала сумарний показник емоційних та вегетативних реакцій порівняно з групою алопуринолу *per se* ($0,4\pm 0,2$ vs $1,4\pm 0,9$; $p<0,01$).

У тесті хрестоподібного піднесеного лабіринту не спостерігали змін показників у тварин групи ППБО (табл. 3). Відсутність достовірних поведінкових змін на тлі інозину та його деяких похідних *per se* (хоча вони були здатні усунути ефекти діазепаму) зареєстрована в роботі [13]. Інозину притаманні рецепторні механізми дії [29], проте також відбувається його швидке захоплення транспортером нуклеозидів та внутрішньоклітинний метаболізм до гіпоксантину, ксантину, СК та алантоїну. Змін урикемії, як зазначено вище, в цих тварин також не реєстрували. Важливо, що настойка за цих умов збільшувала рухову активність тварин (зростала кількість відвідувань усіх компартментів, особливо світлого, а також загальний показник), а також знижувала тривожність за достовірним зменшенням часу перебування у темряві (тенденційно зменшувався також час першого перебування в темному компартменті) та збільшенням перебування на світлі. Ці результати узгоджуються з даними, отриманими раніше на інтактних мишах, щодо тенденційного збільшення рухової активності тварин у даному тесті, хоча вплив на тривожність за переважним перебуванням на світлі/у темряві в інтактних тварин на тлі настойки не виявлявся [30].

Частка щурів, які відразу відвідували темний компартмент, не відрізнялася поміж групами, також не було розбіжностей за кількістю вегетативних реакцій.

На тлі алопуринолу зростав латентний період входу до темного компартменту ($p=0,009$; $p=0,06$ відносно показника групи ППБО у групах тварин, які одержували алопуринол та комбінацію відповідно, табл. 3). Аналогічна тенденція була зареєстрована у мишей на тлі тривалого введення алопуринолу в дозі 10 мг/кг, що було асоційовано не зі змінами урикемії, а зі зсувами прекурсорів СК [14], що ймовірно і в нашому дослідженні. Рухова активність у цих щурів не змінювалася. Проте здатність алопуринолу до збільшення часу перебування мишей у світлих компартментах, встановлена в цитованій роботі, за умов нашого дослідження (на тлі більшої дози та суттєвих зсувів метаболізму) не виявлялася. Вплив настойки на тривожність був значною мірою збережений за її комбінованого введення з алопуринолом (відмінності часу перебування у темряві, на світлі та на площадці відрізнялися від показника групи ППБО на рівні $p=0,068$; достовірні відмінності з групою тварин, яким вводили настойку *per se*, були відсутніми).

Таблиця 3

Вплив настойки яглиці звичайної (1 мл/кг) та алопуринолу (50 мг/кг) на поведінкові реакції щурів-самців у хрестоподібному піднесеному лабіринті, $M \pm m$; Q_{50} (Q_{25} – Q_{75})

Показники		Інтактний контроль	ППБО	Настойка, 1 мл/кг + ППБО	Алопуринол, 50 мг/кг + ППБО	Алопуринол, 50 мг/кг + настойка, 1 мл/кг + ППБО
Латентний період входу до темного компартменту, с		14±7,6 2,0 (1,0–19)	3,4±1,8 1,0 (1,0–3,0)	4,0±2,1 2,0 (1,0–4,0)	20±13 9,0 (3,0–15,0)	20±13 7,0 (2,0–16)
Кількість відвідувань компартментів	темного	2,2±0,6 1 (1–4)	1,7±0,4 1 (1–2)	3,2±0,7 4 (2–4)	1,0±0,0 1 (1–1)	1,4±0,2 1 (1–2)
	площадки	2,2±1,2 0 (0–3)	1,2±0,6 0 (0–2)	3,8±1,3 4 (2–6)	0,2±0,2 0 (0–0) [@]	1,2±0,6 1 (0–2)
	світлого	1,0±0,5 0 (0–1)	0,3±0,2 0 (0–1)	1,6±0,7 [#] 1 (1–2)	0,2±0,2 0 (0–0) [@]	0,8±0,4 1 (0–1)
	сумарна	5,4±2,2 1 (1–8)	3,2±1,1 1 (1–5)	8,6±2,6 9 (5–13)	1,4±0,4 1 (1–1)	3,4±1,2 3 (1–5)
Час перебування, с	у темряві	258±22 298 (247–299)	290±3,6 297 (284–299)	260,4±14 [#] 264 (251–288)	280±13 291 (285–297)	265±13 254 (249–293)
	на світлі (всього)	42±22 2 (1–53)	9,7±3,6 3 (1–16)	39,6±14 [#] 36 (12–49)	19,6±13 9 (3–15)	35,4±13 46 (7–51)
	у т. ч. на площадці	14,0±6,8 2 (1–14)	6,0±2,4 3 (1–6)	16,8±5,4 [#] 12 (11–20)	7,8±2,6 9 (3–11)	23,2±9,7 14 (7–44)
	у т. ч. у світлих компартментах	28,2±16 0 (0–39)	3,7±1,8 0 (0–11)	22,8±14 [#] 13 (7–16)	11,8±11,8 0 (0–0) [@]	12,2±7,5 2 (0–22)
	на світлі за винятком латентного періоду	28,0±18 0 (0–41)	6,3±2,5 0 (0–13)	35,6±15 35 (10–48)	0	15,8±10,1 0 (0–30)
	першого перебування в темному компартменті	206±45 298 (31–299)	200±45 297 (26–299)	86,6±51,3 39 (31–68)	280±13 291 (285–297)	186±55 229 (66–293)

Примітка. ППБО – порушення пуринового та білкового обміну. Статистично значущі відмінності з групою ППБО: # – ($p < 0,05$); @ – реакцію спостерігали в одній тварині з групи.

Ці результати добре узгоджуються із даними N. Stefanello et al. (2014) щодо зменшення тривожності щурів на тлі хлорогенової кислоти в дозі 5 мг/кг (із настойкою надходження наближається до 3,6 мг/кг [28]). Важливо, що в роботі [16] ці ефекти встановлені у тварин із діабетом. Механізм дії хлорогенової кислоти пов'язують із впливом на бензодіазепінові рецептори, оскільки ефекти блокуються флумазенілом [31]. Отже, позитивні психотропні ефекти настойки виявлялися навіть за вкрай обтяжених умов: інгібування КСО на тлі тяжкої нефропатії із гіперазотемією та зсувами білкового і пуринового обміну.

Таким чином, встановлено, що настойка яглиці звичайної в дозі 1 мл/кг не спричиняє токсичних явищ на тлі алопуринолу у тварин із тяжкими порушеннями білкового та пуринового обміну. Це важливо з огляду на можливість зниження діурезу на тлі настойки, що було виявлено раніше [9] та не було б сприятливим в умовах використаної моделі, загальновідомо ймовірність виявлення прооксидантної дії фенольними сполуками, що входять до складу настойки, зрештою,

на можливість різноспрямованих змін стану ЦНС, на який впливає як стан пуринового обміну [13–15], так і БАР настойки [16, 30, 31]. Більше того, настойка не перешкоджає інгібуванню КСО алопуринолом, чинить антипротеїнуричну дію та зменшує тривожність тварин.

ВИСНОВКИ

1. На тлі надлишку похідних пурину та білків (10-денне введення дріжджового екстракту у дозі 10 г/кг із додаванням молібдену у кількості 0,3 мг на тварину та д/о введення інозину в дозі 50 мг/150г) у щурів наявні ознаки ураження нирок: гіперфільтрація із зростанням реабсорбції води та зниженням здатності нирки до виведення водного навантаження, а також зменшенням кліренсу сечовини та зростанням протеїнурії. Підвищується вміст сечовини та аміноного азоту в плазмі крові за відсутності змін креатинінії та урикемії (при цьому виражено зростає ниркова екскреція сечової кислоти на тлі підвищеної активності ксантинооксидази печінки).

2. Настойка яглиці звичайної (1 мл/кг внутрішньошлунково) на тлі надлишку похідних пурину та білків забезпечує ефективну екскрецію

калію, нормалізує вміст загального білка в плазмі крові та кліренс сечовини, не змінюючи інші показники та не виявляючи ознак токсичної дії, а також достовірного впливу на кількість сечової кислоти та активність ксантиноксидази в печінці та нирках.

3. Введення щурам алопуринолу (50 мг/кг) призводить до тяжкого ураження нирок із триразовим зростанням коефіцієнту маси органу, гіперазотемією, різким падінням ШКФ та кліренсу сечовини, зменшенням процесів реабсорбції, тенденцією до збільшення натріємії та особливо каліємії, вираженим зростанням протеїнурії, а також підвищенням вмісту загального білка та церулоплазміну в крові.

4. Настойка яглиці звичайної (1 мл/кг) не призводить до посилення токсичності алопуринолу (50 мг/кг) у щурів на тлі надлишку похідних пурину та білків, чинить достовірну антипро-

теїнуричну дію, сприяє підтримці реабсорбції натрію на більш високому рівні, за рахунок чого знижується його екскреція, зменшує натріємію на тлі збереження нормокаліємії. За цих обтяжених умов настойка не перешкоджає виявленню фармакологічної активності алопуринолу – інгібуванню КСО.

5. В умовах використаної моделі настойка збільшує рухову активність тварин у тесті хрестоподібного піднесеного лабіринту, а також знижує тривожність за достовірним зменшенням часу перебування у темряві та збільшенням перебування на світлі. Вплив настойки на тривожність значною мірою збережений за її комбінованого введення з алопуринолом, за цих умов також виявляється здатність настойки до зменшення вираженості емоційних та вегетативних реакцій у тесті відкритого поля.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. MacFarlane, L. A. Gout : a review of nonmodifiable and modifiable risk factors / L. A. MacFarlane, S. C. Kim // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2014. – Vol. 40, Issue 4. – P. 581–604.
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.* – 2013. – Vol. 73, Issue 2. – P. 328–335. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203325
3. 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
4. Choi, H. K. Coffee consumption and risk of incident gout in women : the Nurses' Health Study / H. K. Choi, G. Curhan // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 92, Issue 4. – P. 922–927. doi: 10.3945/ajcn.2010.29565
5. 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. – Vol. 42, Issue 06. – P. 1471–1483. doi: 10.1142/s0192415x1450092x
6. Identification of crypto- and neochlorogenic lactones as potent xanthine oxidase inhibitors in roasted coffee beans / S. Honda, Y. Miura, A. Masuda, T. Masuda // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2014. – Vol. 78, Issue 12. – P. 2110–2116. doi: 10.1080/09168451.2014.946397
7. 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 // *Фармакол. та лік. токсикол.* – 2012. – № 3. – С. 47–52.
8. Койро, О. О. Роль біологічно активних речовин яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) у нефропротекторній, гепатопротекторній та гіпоурикемічній дії : автореф. дис. ... канд. фарм. наук / О. О. Койро. – Х., 2014. – 20 с.
9. Товчига, О. В. Дослідження сечогінної, нефропротекторної, гіпоурикемічної дії яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) як основа для створення лікарських засобів : автореф. дис. ... канд. фарм. наук / О. В. Товчига. – Х., 2009. – 21 с.
10. 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.
11. Мухин, И. В. Системная энзимотерапия экспериментального подагрического гломерулонефрита / И. В. Мухин // *Укр. ревматол. журн.* – 2001. – № 1 (3). – С. 1–3.
12. 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. – Vol. 34, Issue 01. – P. 77–85. doi: 10.1142/s0192415x06003655
13. Interaction between purine and benzodiazepine : Inosine reverses diazepam-induced stimulation of mouse exploratory behavior / J. N. Crawley, P. J. Marangos, S. M. Paul et al. // *Science.* – 1981. – Vol. 211, Issue 4483. – P. 725–727. doi: 10.1126/science.6256859
14. Tovchiga, O. The influence of oxonate-induced hyperuricemia and allopurinol on behavioral reactions of random-bred mice / O. Tovchiga, S. Shtrygol // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 23, Issue 4. – P. 1–5. doi: 10.1515/jbcpp-2012-0027
15. Karve, A. V. Evaluation of effect of allopurinol and febuxostat in behavioral model of depression in mice / A. V. Karve, S. S. Jagtiani, K. A. Chitnis // *Indian J. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 45, Issue 3. – P. 244 p. doi: 10.4103/0253-7613.111922
16. Effects of chlorogenic acid, caffeine, and coffee on behavioral and biochemical parameters of diabetic rats / N. Stefanello, R. Schmatz, L. B. Pereira et al. // *Mol. Cell Biochem.* – 2013. – Vol. 388, Issue 1–2. – P. 277–286. doi: 10.1007/s11010-013-1919-9
17. Salama, A. A. Neurotherapeutic effect of allopurinol against brain injury in hyperlipidemic rats / A. A. Salama, B. M. Ibrahim // *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 9, Issue 22. – P. 567–575. doi: 10.5897/ajpp2014.4247

18. Mohammed, N. E. Effect of amlodipine, lisinopril and allopurinol on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats / N. E. Mohammed, B. A. Messiha, A. A. Abo-Saif // Saudi Pharm. J. – 2016. – Vol. 24, Issue 6. – P. 635–644. doi: 10.1016/j.jsps.2015.04.004
19. 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. – Vol. 157, Issue 4. – P. 541–549. doi: 10.3181/00379727-157-40093
20. Fujitani, T. Biochemical studies on the mineral components in sake yeast / T. Fujitani // Agric. Biol. Chem. – 1965. – Vol. 29, Issue 5. – P. 471–485. doi: 10.1080/00021369.1965.10858409
21. Рябов, С. И. Функциональная нефрология / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин. – СПб. : Лань, 1997. – 304 с.
22. 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
23. Осадчая, Л. М. Методы изучения состава и метаболизма липидов тканей / Л. М. Осадчая; под ред. М. И. Прохоровой // Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен). – Л. : Ленинградский университет, 1982. – 272 с.
24. Шейман, Д. А. Патфизиология почки / Д. А. Шейман. – М. : БИНОМ; СПб. : Невский диалект, 1999. – 206 с.
25. Utilization of spent brewer's yeast *Saccharomyces cerevisiae* for the production of yeast enzymatic hydrolysate / M. Bayarjargal, E. Munkhbat, T. Ariunsaikhan et al. // Mongol. J. Chem. – 2014. – Vol. 12. – P. 88–91. doi: 10.5564/mjc.v12i0.179
26. Hyperuricemia model induced by yeast in mice / G. L. Chen, Q. L. Zhang, X. Q. Ma, S. Y. Xu // Chinese Pharm. Bull. – 2003. – Vol. 4. – 332 p.
27. Uric acid. Handbook of Experimental Pharmacology / ed. W. N. Kelley, I. M. Weiner. – Berlin, Heidelberg, New York : Springer-Verlag, 1978. – 504 p.
28. 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 технол. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 9–20. doi: 10.15673/fst.v11i4.726
29. Hasko, G. Immunomodulatory and neuroprotective effects of inosine / G. Hasko, M. V. Sitkovsky, C. Szabo' // Trends Pharm. Sci. – 2004. – Vol. 25, Issue 3. – P. 152–157. doi: 10.1016/j.tips.2004.01.006
30. Tovchiga, O. The influence of *Aegopodium podagraria* L. extract and tincture on behavioural reactions of random-bred mice / O. Tovchiga, S. Shtrygol' // J. Chem. Pharm. Res. – 2015. – Vol. 7, Issue 7. – P. 370–384.
31. Chlorogenic acid, a polyphenol from *Prunus domestica* (Mirabelle), with coupled anxiolytic and antioxidant effects / J. Bouayed, H. Rammal, A. Dicko et al. // J. Neurol. Sci. – 2007. – Vol. 262, Issue 1–2. – P. 77–84. doi: 10.1016/j.jns.2007.06.028

References

1. MacFarlane, L. A., Kim, S. C. (2014). Gout : a review of nonmodifiable and modifiable risk factors. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 40 (4), 581–604.
2. Sivera, F., Andrés, M., Carmona, L., Kydd, A. S. R., Moi, J., Seth, R., van der Heijde, D. M. (2013). 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73 (2), 328–335. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203325
3. 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
4. Choi, H. K., Curhan, G. (2010). Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 92 (4), 922–927. doi: 10.3945/ajcn.2010.29565
5. Meng, Z.-Q., Tang, Z.-H., Yan, Y.-X., Guo, C.-R., Cao, L., Ding, G., Yang, Z.-L. (2014). Study on the Anti-Gout Activity of Chlorogenic Acid: Improvement on Hyperuricemia and Gouty Inflammation. *The American Journal of Chinese Medicine*, 42 (06), 1471–1483. doi: 10.1142/s0192415x1450092x
6. Honda, S., Miura, Y., Masuda, A., Masuda, T. (2014). Identification of crypto- and neochlorogenic lactones as potent xanthine oxidase inhibitors in roasted coffee beans. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 78 (12), 2110–2116. doi: 10.1080/09168451.2014.946397
7. Koyro, O. O., Shtrygol', S. Yu. (2012). *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 3, 47–52.
8. Koyro, O. O. (2014). *Rol biolohichno aktyvnykh rehovyn yahlytsi zvychainoi (Aegopodium podagraria L.) u nefroprotektornii, hepatoprotektornii ta hipourykemichnii dii*. Kharkiv: NUPh 20.
9. Tovchiga, O. V. (2009). *Doslidzhennia sechohinnoi, nefroprotektornoii, hipourykemichnoii dii yahlytsi zvychainoi (Aegopodium podagraria L.) yak osnova dlia stvorennia likarskykh zasobiv*. Kharkiv: NUPh, 21.
10. Nikolenko, Yu. I., Nikolenko, V. Yu., Ignatenko, G. A., Mukhin, I. V. (2005). *Biomeditsinskaia khimiia*, 51(1), 72–75.
11. Mukhin, I. V. (2001). *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*, 1(3), 1–3.
12. Chen, G.-L., Wei, W., Xu, S.-Y. (2006). Effect and Mechanism of Total Saponin of *Dioscorea* on Animal Experimental Hyperuricemia. *The American Journal of Chinese Medicine*, 34 (01), 77–85. doi: 10.1142/s0192415x06003655
13. Crawley, J., Marangos, P., Paul, S., Skolnick, P., Goodwin, F. (1981). Interaction between purine and benzodiazepine: Inosine reverses diazepam-induced stimulation of mouse exploratory behavior. *Science*, 211 (4483), 725–727. doi: 10.1126/science.6256859
14. Tovchiga, O., Shtrygol', S. (2012). The influence of oxonate-induced hyperuricemia and allopurinol on behavioral reactions of random-bred mice. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 23 (4). doi: 10.1515/jbcpp-2012-0027
15. Jagtiani, S., Chitnis, K., Karve, A. (2013). Evaluation of effect of allopurinol and febuxostat in behavioral model of depression in mice. *Indian Journal of Pharmacology*, 45 (3), 244. doi: 10.4103/0253-7613.111922

16. Stefanello, N., Schmatz, R., Pereira, L. B., Rubin, M. A., da Rocha, J. B. T., Facco, G., Schetinger, M. R. C. (2013). Effects of chlorogenic acid, caffeine, and coffee on behavioral and biochemical parameters of diabetic rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 388 (1–2), 277–286. doi: 10.1007/s11010-013-1919-9
17. Abeer, A. A. S., Bassant, M. M. I. (2015). Neurotherapeutic effect of allopurinol against brain injury in hyperlipidemic rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 9 (22), 567–575. doi: 10.5897/ajpp2014.4247
18. Mohammed, N. E. M., Messiha, B. A. S., Abo-Saif, A. A. (2016). Effect of amlodipine, lisinopril and allopurinol on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24 (6), 635–644. doi: 10.1016/j.jsps.2015.04.004
19. Wexler, B. C., Greenberg, B. P. (1978). Allopurinol-Induced Myocardial and Renal Damage in Nonarteriosclerotic (Virgin) and Arteriosclerotic (Breeder) Sprague-Dawley Rats. *Experimental Biology and Medicine*, 157 (4), 541–549. doi: 10.3181/00379727-157-40093
20. Fujitani, T. (1965). Biochemical Studies on the Mineral Components in Sake Yeast. *Agricultural and Biological Chemistry*, 29 (5), 471–485. doi: 10.1080/00021369.1965.10858409
21. Riabov, S. I., Natochin, Yu. V. (1997). *Funkcionalnaia nefrologiia*. SPb.: Lan, 304.
22. 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
23. Osadchaia, L. M., Prochorova, M. I. (editor) (1982). *Metody biokhimicheskikh issledovanii (lipidnyi i energeticheskii obmen)*. L.: LNU, 272.
24. Sheiman, D. A. (1999). *Patofiziologiia pochki*. Moscow: Binom, SPb.: Nevskii dialekt, 206.
25. Bayarjargal, M., Munkhbat, E., Ariunsaikhan, T., Odonchimeg, M., Uurzaikh, T., Gan-Erdene, T., Regdel, D. (2014). Utilization of spent brewer's yeast *Saccharomyces cerevisiae* for the production of yeast enzymatic hydrolysate. *Mongolian Journal of Chemistry*, 12. doi: 10.5564/mjc.v12i0.179
26. Chen, G. L., Zhang, Q. L., Ma, X. Q., Xu, S. Y. (2003). Hyperuricemia model induced by yeast in mice. *Chinese Pharm. Bull*, 4, 332.
27. Kelley, W. N., Weiner, I. M. (1978). *Uric acid. Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 504.
28. Tovchiga, O., Koyro, O., Stepanova, S., Shtrygol', S., Evlash, V., Gorban', V., Yudkevich, T. (2017). Goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) biological activity and the possibilities of its use for the correction of the lipid metabolism disorders. *Kharchova nauka ta tekhnologhiia*, 11 (4). doi: 10.15673/fst.v11i4.726
29. Haskó, G., Sitkovsky, M. V., Szabó, C. (2004). Immunomodulatory and neuroprotective effects of inosine. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25 (3), 152–157. doi: 10.1016/j.tips.2004.01.006
30. Tovchiga, O., Shtrygol', S. (2015). The influence of *Aegopodium podagraria* L. extract and tincture on behavioural reactions of random-bred mice. *J. Chem. Pharm. Res*, 7 (7), 370–384.
31. Bouayed, J., Rammal, H., Dicko, A., Younos, C., Soulimani, R. (2007). Chlorogenic acid, a polyphenol from *Prunus domestica* (Mirabelle), with coupled anxiolytic and antioxidant effects. *Journal of the Neurological Sciences*, 262 (1–2), 77–84. doi: 10.1016/j.jns.2007.06.028

Відомості про авторів / Information about authors / Інформація об авторах

Товчига О. В., кандидат фармацевтичних наук, доцент, докторант кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0003-2038-4761>)

Tovchiga O. V., Candidate of Pharmacy (PhD), associate professor, postdoctorate researcher of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0003-2038-4761>)

Товчига О. В., кандидат фармацевтических наук, доцент, докторант кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0003-2038-4761>)

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
