

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ СНЫТИ ОБЫКНОВЕННОЙ (*AEGOPODIUM PODAGRARIA* L.) НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН У КРЫС

О. В. Товчига

Национальный фармацевтический университет

Поступила в редакцию 20.09.2016 г.

Аннотация. Показано, что препараты надземной части сныти обыкновенной *Aegopodium podagraria* L. при курсовом внутрижелудочном введении (7 дней) оказывают гиполипидемический эффект у крыс в условиях нагрузки оливковым маслом: экстракт (1 г/кг) достоверно уменьшает уровень триглицеридов, настойка (1 мл/кг) – уровень общих липидов в плазме крови. Изучено действие экстракта и настойки (1 г/кг, 1 и 5 мл/кг соответственно, внутрижелудочное введение) у крыс, получавших гидрохлортиазид (20 мг/кг внутрижелудочно) на фоне избытка фруктозы (10% раствор для питья в течение 10 недель). Избыток фруктозы вызывает атерогенный сдвиг липидных фракций крови, который частично устраняется гидрохлортиазидом и его комбинациями с экстрактом и настойкой сныти, тогда как комбинация с аллопуринолом (10 мг/кг внутрижелудочно) не обеспечивает нормализации липидного обмена.

Ключевые слова: сныть обыкновенная (*Aegopodium podagraria* L.), экстракт, настойка, фруктоза, гидрохлортиазид, гиперлипидемия.

Abstract. It is ascertained that the preparations of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) aerial part at course intragastric administration (7 days) exert hypolipidemic effect in rats under the conditions of olive oil loading. The extract (1 g/kg) significantly reduced the level of triglycerides in blood plasma, the tincture (1 ml/kg) significantly decreased the level of plasma total lipids. The effects of the extract (1 g/kg intragastrically) and the tincture (1 and 5 ml/kg intragastrically) were also studied in rats receiving hydrochlorothiazide (20 mg/kg intragastrically) against the background of excess fructose (10% drinking solution for 10 weeks). Excess of fructose led to an atherogenic shift in blood lipid fractions, that was partially eliminated by hydrochlorothiazide and its combinations with goutweed extract and tincture, while the combination with allopurinol (10 mg/kg intragastrically) did not result in normalization of the lipid metabolism parameters.

Keywords: goutweed (*Aegopodium podagraria* L.), extract, tincture, fructose, hydrochlorothiazide, hyperlipidemia.

Нарушения липидного обмена вовлечены в патогенез заболеваний сердечно-сосудистой системы, метаболического синдрома (МС), сахарного диабета и диабетической нефропатии, они также могут возникать как побочный эффект лекарственных препаратов, например, тиазидных диуретиков [1–4]. В составе комплексной терапии таких нарушений (в т.ч. для коррекции побочного действия лекарств) все большее применение находят фитопрепараты.

Сныть обыкновенная *Aegopodium podagraria* L. – многолетнее травянистое растение сем. Ариасеае, издавна используется как пищевое и в народной медицине при заболеваниях почек, нарушениях обмена веществ [5]. Изучается химический состав сныти, в надземной ее части идентифицированы гидроксикоричные кислоты, флавоноиды (кверцетин, кемпферол и их производные), компоненты белково-полисахаридного комплекса, минеральные вещества, в т.ч. соединения калия и магния в большом количестве, и др. [5–7]. Эти вещества обладают многогранным

метаболическим действием, верифицированным влиянием на обмен липидов [8–15]. У экстракта и настойки сныти установлены эффекты, которые подтверждают перспективность их применения при «болезнях цивилизации»: способность к коррекции метаболизма глюкозы и мочевой кислоты (МК), нефропротекторная, гепатопротекторная активность [6,16–18]. Возможное благоприятное влияние на липидный обмен может выгодно дополнить фармакодинамику препаратов сныти, тем более что для ряда БАВ, входящих в ее состав, установлена множественность механизмов действия, в т.ч. сопряженность влияния на обмен углеводов, липидов и процесс воспаления [19].

Однако эффективность препаратов сныти в условиях алиментарной липемии не изучена. Кроме того, эти препараты представляются перспективными для коррекции патогенетически взаимосвязанных побочных эффектов тиазидных диуретиков [1,3,20]: гипокалиемии, гиперурикемии, дисгликемии [6,16–18]) и, возможно, дислипидемии. Поэтому целью настоящего исследования стало определение влияния препаратов сныти обыкновенной на метаболизм липидов в условиях алиментарной липемии, а также нарушений метаболизма, вызванных сочетанным введением избытка фруктозы и гидрохлортиазида (ГХТ).

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Наземную часть сныти обыкновенной заготавливали в Харьковской области в июне, сушили при комнатной температуре, измельчали и использовали для получения водного экстракта и настойки по стандартной технологии [6,16] в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Украины. Препараты получены при консультативной помощи к.фарм.н. доц. С.И. Степановой.

Эксперименты проведены на интактных рандомизированных крысах-самцах, содержащихся в виварии ЦНИЛ НФаУ в стандартных условиях, с соблюдением требований Директивы Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях.

В работе использованы дозы экстракта и настойки сныти, в которых ранее показаны благоприятные эффекты препаратов сныти при нарушениях углеводного и пуринового обмена, патологии почек и печени [6,16–18].

На первом этапе изучали влияние препаратов сныти на обмен липидов в условиях алиментарной липемии – нагрузки оливковым маслом. Важ-

ность таких исследований определяется значимостью феномена постпрандиальной гиперлипемии с чрезмерными количественными и временными сдвигами в липидном спектре крови для развития атеросклероза [4].

Крысы массой 200–250 г были рандомизированы на 6 групп: интактный контроль (n=7), контроль гиперлипидемии (n=8), животные, получавшие экстракт сныти в дозах 100 мг/кг (n=6) и 1 г/кг (n=6), настойку сныти в дозах 1 мл/кг (n=7) и 5 мл/кг (n=8). Препараты сныти вводили внутривенно в течение 7 дней (экстракт – в виде водного раствора, настойку – после отгона спирта и восполнения исходного объема водой дистиллированной). Крысам групп интактного контроля и контроля гиперлипидемии вводили питьевую воду. Через 40 мин после последнего введения препаратов (или воды), животные получали нагрузку оливковым маслом квалификации «пищевое» в дозе 10 мл/кг, через 8 ч отбирали пробы крови из сосудов кончика хвоста [21]. Такая схема позволяет оценить результирующее влияние БАВ на утилизацию пищевых липидов, исключить возможность взаимодействия этих БАВ и масла на этапе всасывания.

Выбор модели нарушений метаболизма, вызванных сочетанным введением избытка фруктозы и ГХТ, обусловлен патогенетическими особенностями модели и установленными ранее эффектами препаратов сныти. Тиазидный диуретик в условиях формирования МС, вызванного избытком фруктозы, предотвращает артериальную гипертензию (АГ), но усугубляет нарушения обмена липидов, углеводов, МК, приводит к дефициту калия, ускоряя развитие эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности. Нормализация содержания МК и калия в крови может в значительной степени предотвращать эти нарушения [20]. Более того, устранение гиперурикемии, гипокалиемии и дислипидемии рассматривается как путь повышения эффективности и безопасности тиазидных диуретиков [3,20]. Ранее доказана способность препаратов сныти противодействовать гиперурикемии и гипокалиемии [6,16], их благоприятное влияние на обмен МК и глюкозы, а также функцию почек на фоне избытка фруктозы и ГХТ [17,18], однако эти данные необходимо дополнить результатами, касающимися изменений липидного обмена. Поскольку нормализация обмена МК патогенетически важна в условиях сочетанного введения фруктозы и ГХТ [20], а препараты сныти нормализуют пуриновый обмен [6,16],

как препарат сравнения использован классический ингибитор ксантинооксидазы аллопуринол (АЛЛ), который на данной модели не только снижает урикемию, но и устраняет дислипидемию и дисгликемию [20].

В данной серии опытов использованы крысы с исходной массой около 300 г, рандомизированные на 7 групп по 6 животных: интактный контроль, фруктоза, фруктоза + ГХТ; фруктоза + ГХТ + экстракт сныти, 1 г/кг; фруктоза + ГХТ + настойка сныти, 1 мл/кг; фруктоза + ГХТ + настойка сныти, 5 мл/кг; фруктоза + ГХТ + АЛЛ, 10 мг/кг. Крысы группы интактного контроля получали для питья воду, других групп – 10% раствор фруктозы (АО «Макрохим», Украина, квалификации «пищевая»). Для усиления нарушений метаболизма вводили ГХТ («Гипотиазид», CHINOIN Private Co. Ltd., Венгрия), в дозе 20 мг/кг (по данным [20], 10 мг/кг – минимальная доза ГХТ, вызывающая гипокалиемию у крыс). Диуретик вводили ежедневно внутрижелудочно в виде суспензии. Интактным контрольным крысам и животным, получавшим фруктозу *per se*, вводили питьевую воду. Экстракт сныти в дозе 1 г/кг, настойку, лишённую спирта, в дозах 1 и 5 мл/кг вводили внутрижелудочно в виде водных растворов, ежедневно, начиная с первого дня введения фруктозы. АЛЛ крысы получали в дозе 10 мг/кг внутрижелудочно [16,20]. Интервал между введением препаратов сныти (или АЛЛ) и ГХТ составлял не менее 40 мин [17,18].

На 10 неделе крыс, наркотизированных тiopенталом натрия, выводили из эксперимента и отбирали пробы крови при декапитации. В обеих сериях опытов немедленным центрифугированием получали плазму крови (антикоагулянт – гепарин *in vitro*). Допустимость использования гепарина обусловлена тем, что его активирующее влияние на липопротеинлипазу проявляется преимущественно *in vivo*, а в плазме крови крыс фермент находится в неактивной мономерной форме [22,23], кроме того, гепарин добавляли в одинаковом для всех проб, минимальном соотношении согласно [24]. С помощью стандартных наборов (НПП «Филисит-Диагностика», Украина) в плазме крови определяли концентрацию ХС (ферментативным методом) и общих липидов (по реакции с сульфосфосфорнованилиновым реактивом). В опытах с липидной нагрузкой в плазме крови определяли также уровень триглицеридов (ферментативным методом), а у крыс, получавших фруктозу и ГХТ, – содержание ХС ЛПВП после

осаждения ЛПНП и ЛПОНП 0,5М р-ром магния хлорида в 4% растворе фосфорно-вольфрамовой кислоты [24]. Согласно [15,25] содержание атерогенных фракций липопротеинов (ХС, не связанный с ЛПВП) оценивали косвенно – по разности между общим ХС и ХС ЛПВП. Рассчитывали коэффициент атерогенности по формуле: $K = (ХС_{общ} - ХС_{ЛПВП}) / ХС_{ЛПВП}$.

Учитывая характер распределения данных, рассчитаны медианы, 25% и 75% процентиля, что рекомендовано [26]. Также приведены традиционно применяемые средние арифметические и их стандартные ошибки ($M \pm m$). Центральные тенденции независимых выборок сравнивали по критерию U Манна-Уитни, связь между показателями – по коэффициенту корреляции Спирмена r .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нагрузка оливковым маслом приводила к значительному увеличению концентрации триглицеридов, общего ХС и общих липидов в плазме крови (табл. 1), что соответствует данным [21]. Экстракт сныти в дозе 1 г/кг статистически значимо снижал уровень триглицеридов, причем по эффективности эта доза достоверно превосходила дозу 100 мг/кг. Аналогичные закономерности зависимости эффекта от дозы отмечены для нефропротекторного действия экстракта [6,16]. Настойка сныти благоприятно влияла на липидный обмен в дозе 1 мл/кг, достоверно уменьшая уровень общих липидов. Повышение дозы настойки до 5 мл/кг полностью устраняло эффект. По способности к нормализации углеводного обмена доза 5 мл/кг также не превосходила дозу 1 мл/кг [17].

Влияние на постпрандиальную гиперлипемию благоприятно дополняет нормогликемическое и гипоурикемическое действие препаратов сныти [6,16–18] и может быть обосновано свойствами их компонентов. Так, производные гидроксикоричных кислот уменьшают активность ГМГ-КоА-редуктазы и холестеролацилтрансферазы [8], повышают секрецию адипонектина [14], Кофейная и феруловая кислоты, а также производные кемпферола ингибируют панкреатическую липазу [13]. Флавоноиды способны увеличивать экспрессию рецепторов ЛПВП в клетках печени (кверцетин) [12], снижать уровень мРНК и активность ферментов, обеспечивающих синтез жирных кислот и триацил-глицеролов в печени (кверцетин, рутин) [9], интенсифицировать обмен липидов через угнетающее влияние на факторы транскрипции

Таблица 1

Влияние препаратов съноти обыкновенной на показатели обмена липидов в плазме крови крыс в тесте с липидной нагрузкой, $M \pm m; Q_{50} (Q_{25} - Q_{75})$

Показатели	Интактный контроль, n=6-7	ЛН, n=7-8	ЛН + экстракт съноти, 100 мг/кг, n=6	ЛН + экстракт съноти, 1 г/кг, n=6	ЛН + настойка съноти, 1 мл/кг, n=6-7	ЛН + настойка съноти, 5 мл/кг, n=6-8
Триглицериды, мМ/л	0.60 ± 0.07 0.63 (0.48 – 0.73)	1.61 ± 0.24 1.52*** (1.17 – 1.80)	1.14 ± 0.07 1.09*** (1.04 – 1.10)	0.95 ± 0.04 0.94***# (0.92 – 0.96)	1.26 ± 0.15 1.27** (1.14 – 1.51)	2.14 ± 0.22 2.10**&^^ (1.73 – 2.25)
Общий холестерол, мМ/л	2.56 ± 0.11 2.55 (2.37 – 2.65)	3.68 ± 0.29 3.58* (3.20 – 4.44)	3.99 ± 0.63 3.92 (3.53 – 4.51)	3.64 ± 0.13 3.78** (3.56 – 3.81)	3.21 ± 0.39 3.29 (2.29 – 3.85)	3.83 ± 0.47 3.48* (3.23 – 4.29)
Общие липиды, г/л	1.84 ± 0.18 1.99 (1.45 – 2.21)	4.83 ± 0.43 4.74*** (3.83 – 5.73)	5.36 ± 0.58 4.81***&& (4.44 – 6.11)	3.68 ± 0.34 3.58*** (3.03 – 4.19)	3.62 ± 0.35 3.45*** (2.86 – 4.03)	4.75 ± 0.59 4.69** (3.59 – 5.28)

Примечания: 1. ЛН – липидная нагрузка (оливковое масло в дозе 10 мл/кг); 2. Достоверные различия: с показателем интактного контроля – * (p<0.05), ** (p<0.01), *** (p<0.001); с показателями контрольных животных, получавших липидную нагрузку – # (p<0.05); ## (p<0.02); с показателями животных, получавших экстракт съноти в дозе 1 г/кг – ^ (p<0.05); ^^ (p<0.02); с показателями животных, получавших настойку съноти в дозе 1 мл/кг – & (p<0.05); && (p<0.02).

SREBP и активацию экспрессии α -рецепторов, активируемых PPAR α , с усилением экспрессии ацил-КоА-оксидазы (кемпферол) [10]. Гиполипидемическое действие полисахаридов связывают не только со снижением всасывания липидов и повышением синтеза и экскреции желчных кислот, но и с активацией лецитинхолестерол ацил-трансферазы в плазме крови, липопротеинлипазы в жировой ткани [11]. Наконец, коррекция минерального состава рациона с повышением поступления калия и магния обеспечивает значимый антиатерогенный эффект [15].

10-недельное потребление избытка фруктозы приводило к достоверному увеличению уровня общих липидов и общего ХС плазмы крови крыс за счет атерогенных фракций (ХС, не связанный с ЛПВП) с ростом коэффициента атерогенности (табл. 2), что соответствует данным [20]. Усиливалась корреляционная взаимосвязь «общий ХС – ХС, не связанный с ЛПВП» (табл. 3) и изменялась направленность связи между общими липидами и ХС ЛПВП. ГХТ не вызвал ожидаемого усугубления нарушений липидного обмена. Напротив, у животных, получавших ГХТ на фоне фруктозы,

Таблица 2

Влияние курсового введения препаратов съноти обыкновенной и аллопуринола на показатели обмена липидов в плазме крови у крыс на фоне фруктозы и гидрохлортиазида, $M \pm m; Q_{50} (Q_{25} - Q_{75})$

Показатели	Интактный контроль, n=6	Фруктоза, n=6	Фруктоза + Г, n=7	Фруктоза + Г + экстракт съноти, 1 г/кг, n=6	Фруктоза + Г + настойка съноти, 1 мл/кг, n=6	Фруктоза + Г + настойка съноти, 5 мл/кг, n=6	Фруктоза + Г + аллопуринол, 10 мг/кг, n=6
Общий ХС, мМ/л	1.18 ± 0.04 1.20 (1.13 – 1.24)	1.61 ± 0.12 1.64* (1.48 – 1.75)	1.51 ± 0.13 1.51* (1.31 – 1.63)	1.40 ± 0.05 1.44** (1.31 – 1.49)	1.55 ± 0.13 1.50* (1.41 – 1.58)	1.58 ± 0.07 1.60*** (1.44 – 1.71)	1.57 ± 0.13 1.62* (1.32 – 1.83)
ХС ЛПВП, мМ/л	0.85 ± 0.09 0.96 (0.77 – 0.96)	0.77 ± 0.07 0.70 (0.65 – 0.88)	0.98 ± 0.06 0.97#& (0.96 – 1.03)	0.91 ± 0.10 0.79 (0.76 – 1.05)	1.06 ± 0.10 1.05#& (0.91 – 1.12)	1.14 ± 0.12 0.99#& (0.98 – 1.34)	0.77 ± 0.08 0.76 (0.63 – 0.93)
ХС, не связанный с ЛПВП, мМ/л	0.33 ± 0.09 0.28 (0.28 – 0.32)	0.85 ± 0.11 0.95** (0.63 – 0.99)	0.53 ± 0.17 0.41 (0.25 – 0.63)	0.49 ± 0.09 0.46#& (0.39 – 0.55)	0.49 ± 0.06 0.41*#& (0.39 – 0.59)	0.44 ± 0.09 0.46###& (0.26 – 0.49)	0.80 ± 0.10 0.85* (0.57 – 0.94)
Коэффициент атерогенности	0.47 ± 0.20 0.33 (0.29 – 0.36)	1.16 ± 0.20 1.13* (0.84 – 1.41)	0.61 ± 0.25 0.41#& (0.21 – 0.65)	0.60 ± 0.16 0.58#& (0.37 – 0.72)	0.48 ± 0.07 0.42###&&& (0.36 – 0.50)	0.42 ± 0.11 0.47###&&& (0.19 – 0.55)	1.08 ± 0.21 0.90* (0.87 – 1.01)
Общие липиды, г/л	1.24 ± 0.14 1.41 (1.08 – 1.49)	2.03 ± 0.18 2.03* (1.78 – 2.28)	1.42 ± 0.23 1.33# (0.96 – 1.78)	1.31 ± 0.11 1.33## (1.33 – 1.41)	1.49 ± 0.29 1.25 (0.97 – 1.95)	1.33 ± 0.21 1.08# (1.08 – 1.82)	1.44 ± 0.17 1.62# (1.14 – 1.72)

Примечания: 1. Г – гидрохлортиазид, ХС – холестерол; 2. Достоверные различия: с показателем интактного контроля – * (p<0.05); ** (p<0.01), *** (p<0.005); с показателями животных, получавших избыток фруктозы – # (p<0.05), ## (p<0.01), ### (p<0.005); с показателями животных, получавших аллопуринол – & (p<0.05), &&& (p<0.005).

отмечали менее выраженное повышение уровня общих липидов и содержания атерогенных фракций ХС, эти показатели достоверно не отличались от таковых интактных крыс (табл. 2). Исчезала корреляционная связь между общими липидами и ХС ЛПВП (табл. 3).

АЛЛ не усиливал позитивный эффект ГХТ, напротив, он устранял его, исследуемые показатели приближались к таковым крыс, получавших только фруктозу. Эти результаты отличаются от данных [20], согласно которым ГХТ усиливал дислипидемическое влияние фруктозы (ассоциированное с нарушениями обмена калия и МК), тогда как АЛЛ противодействовал этому влиянию. Также в наших опытах не выявлялась положительная корреляция между урикемией и холестеремией на фоне фруктозы и ГХТ (табл. 3). Различия с данными [20] были и относительно других нарушений метаболизма. Как показано в работах [17,18], не было возрастания азотемии, гликемии и протеинурии (при спонтанном мочеотделении), выраженность гиперурикемии, вызванной оксонатом калия, была сравнительно невысокой. Причиной малой выраженности патологических изменений

могли быть особенности солевого режима: в течение длительного времени животные находились на стандартизированном рационе с достаточно низким содержанием натрия, тогда как вызванные фруктозой неблагоприятные изменения усиливаются на фоне избытка натрия [3,15,17]. Признаками благоприятного воздействия гипонатриевого рациона также могут быть достаточно низкий уровень общего ХС плазмы крови и высокий – ХС ЛПВП у интактных крыс (табл. 2). Доказано, что модуляция солевого состава рациона (заменители поваренной соли, обеспечивающие достаточное поступление калия и магния при отсутствии дефицита натрия) повышает эффективность и безопасность салуретиков, благоприятно влияет на обмен липидов [15].

В отличие от АЛЛ, настойка сныти в обеих дозах не устраняла положительные изменения липидного обмена, наблюдавшиеся у крыс, получавших ГХТ по сравнению с фруктозой *per se*. При этом на фоне настойки (5 мл/кг) появлялась достоверная положительная корреляция между общим ХС и ХС ЛПВП, при слабой отрицательной связи общего ХС и ХС, не связанного с ЛПВП. В

Таблица 3

Коэффициенты корреляции Спирмена r между отдельными показателями обмена веществ у крыс, получавших препараты сныти обыкновенной и аллопуринол на фоне фруктозы и гидрохлортиазид

Показатели	Интакт-ный контроль	Ф	Ф + Г	Ф + Г + экстракт сныти, 1 г/кг	Ф + Г + настойка сныти, 1 мл/кг	Ф + Г + настойка сныти, 5 мл/кг	Ф + Г + аллопуринол, 10 мг/кг
Общий ХС – ХС, не связанный с ЛПВП	+0,46 NS	+0,82 ($p < 0,05$)	+0,89 ($p < 0,01$)	-0,10 NS	+0,54 NS	-0,40 NS	+0,69 NS
Общий ХС – ХС ЛПВП	+0,15 NS	+0,14 NS	-0,23 NS	+0,10 NS	+0,66 NS	+0,90 ($p < 0,05$)	+0,60 NS
Общие липиды – ХС ЛПВП	-0,95 ($p < 0,02$)	+0,89 ($p < 0,02$)	-0,03 NS	+0,41 NS	+0,83 ($p < 0,05$)	+0,79 NS	-0,60 NS
Общий ХС – СКФ	-0,10 NS	-0,83 ($p < 0,05$)	-0,86 ($p < 0,02$)	+0,11 NS	+0,26 NS	+0,80 NS	+0,90 ($p < 0,05$)
Общий ХС – урикемия	+0,70 NS	+0,43 NS	-0,14 NS	-0,05 NS	-0,26 NS	-0,50 NS	-0,80 NS
ХС, не связанный с ЛПВП – урикемия	+0,41 NS	+0,49 NS	-0,31 NS	+0,10 NS	+0,09 NS	+0,80 NS	+0,20 NS
ХС ЛПВП – урикемия	-0,10 NS	+0,14 NS	0	-0,10 NS	+0,09 NS	-0,80 NS	-0,80 NS
Общий ХС – коэффициент Na^+/K^+ мочи	+0,70 NS	+0,37 NS	+0,60 NS	+0,31 NS	+0,90 ($p < 0,05$)	+0,50 NS	+0,10 NS
Общий ХС – экскреция K^+	-0,70 NS	-0,94 ($p < 0,01$)	-0,60 NS	-0,05 NS	-0,10 NS	-0,80 NS	-0,30 NS
ХС ЛПВП – экскреция K^+	+0,36 NS	-0,03 NS	-0,46 NS	-0,10 NS	+0,60 NS	-0,90 ($p < 0,05$)	-0,90 ($p < 0,05$)
ХС, не связанный с ЛПВП – экскреция K^+	-0,82 ($p = 0,09$)	-0,89 ($p < 0,02$)	-0,49 NS	+0,10 NS	-0,80 NS	+0,60 NS	-0,90 ($p < 0,05$)
Общие липиды – экскреция K^+	-0,21 NS	-0,26 NS	-0,82 ($p < 0,05$)	+0,36 NS	+0,60 NS	-0,95 ($p < 0,02$)	+0,49 NS

Примечание: Ф – фруктоза, Г – гидрохлортиазид, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХС – холестерин, NS – $p > 0,05$.

группах крыс, получавших настойку в меньшей дозе и АЛЛ, изменений направленности последней связи не регистрировали, хотя взаимосвязь общего ХС и антиатерогенной его фракции также несколько усиливалась (табл.3).

Поскольку нормализация урикемии может в значительной степени предотвращать нарушения метаболизма, ассоциированные с ГХТ [20], было важно оценить наличие таких механизмов у препаратов сноти. Как было рассмотрено ранее [17], настойка сноти на данной модели (в отличие от модели, использованной ранее [6,16]) не уменьшала уровень МК крови, однако на ее фоне, как и на фоне АЛЛ, появлялась отрицательная корреляция между ХС (общим и ЛПВП) и урикемией (табл. 3). У животных, получавших настойку в дозе 5 мл/кг, (в отличие от всех остальных групп, в т.ч. получавшей АЛЛ) появлялась положительная корреляция между урикемией и атерогенными фракциями ХС, что может указывать на регулирующее влияние настойки. Корреляция между урикемией и показателями обмена липидов на фоне экстракта отсутствовала, несмотря на то, что он достоверно снижал базальную урикемию [17].

Экстракт сноти также существенно не изменял липидный обмен по сравнению с группой, получавшей фруктозу и ГХТ. Ранее установлен ряд метаболических изменений на фоне экстракта, ассоциированных с режимом его дозирования – однократное введение препарата с высоким содержанием калия [5–7] в условиях стандартного низконатриевого рациона закономерно усиливало влияние альдостерона (подтверждено уменьшением коэффициента Na^+/K^+ мочи и возрастанием аналогичного коэффициента плазмы крови) [17]. Вследствие этого увеличивалось неблагоприятное воздействие ГХТ на обмен углеводов и обмен калия с развитием достоверной гипокалиемии, на первый взгляд, парадоксальной на фоне препарата – источника калия [17]. Эффекты альдостерона ассоциируют с развитием ожирения (стимуляция адипогенеза, особенно абдоминального жира), а также с атерогенными сдвигами липидного обмена [2]. В таком контексте отсутствие дальнейших неблагоприятных сдвигов липидного обмена на фоне экстракта можно считать благоприятным. Поскольку его состав многокомпонентен, можно предположить, что ряд БАВ сноти (фенольные соединения, компоненты белково-полисахаридного комплекса и др.) противодействуют негативным эффектам альдостерона, вызванным калиевой нагрузкой.

В ряде работ установлена взаимосвязь между уровнем альдостерона и показателями обмена липидов (отрицательная корреляция между альдостероном и ЛПВП [2]). Тем не менее, достоверных корреляций между коэффициентами Na^+/K^+ мочи и плазмы (маркерами альдостеронового контроля обмена электролитов) и показателями метаболизма липидов не было, за исключением положительной корреляции между общим ХС и коэффициентом Na^+/K^+ мочи, статистически значимой на фоне настойки в меньшей дозе (табл. 3). При этом ряд достоверных коэффициентов корреляции выявлен между экскрецией калия и параметрами обмена липидов (экскреция калия могла быть более адекватным показателем в данном случае, поскольку на фоне избытка фруктозы и ГХТ нарушается независимый от альдостерона транспорт натрия [17,20]). Так, на фоне фруктозы *per se* становилась значимой отрицательная корреляция между экскрецией калия и уровнем общего ХС, а на фоне настойки в дозе 5 мл/кг и АЛЛ аналогичная зависимость наблюдалась между калийурезом и ХС ЛПВП. У интактных крыс и на фоне избытка фруктозы калийурез отрицательно коррелировал с ХС, не связанным с ЛПВП, эту зависимость устранял ГХТ, но она сохранялась у крыс, получавших АЛЛ, а настойка сноти в большей дозе изменяла направленность связи, что может косвенно указывать на регулирующее влияние. На фоне настойки в дозе 5 мл/кг, также сохранялась отрицательная корреляция между содержанием общих липидов и калийурезом.

Гиперальдостеронизм на фоне длительного введения ГХТ ассоциирован с умеренными нарушениями структуры и функции почек [3]. Тем не менее, у крыс, получавших экстракт, фруктозу и ГХТ, возможный гиперальдостеронизм не сопровождался снижением клиренса креатинина и увеличением его уровня в крови [17], что согласуется с нефропротекторным действием экстракта [6,16].

Привлекает внимание, что в условиях избытка фруктозы и ее комбинации с ГХТ появляется достоверная отрицательная корреляция между общим ХС плазмы крови и СКФ (табл. 3). Это может указывать на начало патологического процесса в почках, ассоциированного с нарушениями обмена липидов, что частично подтверждается возрастанием протеинурии в условиях водного диуреза [18]. На фоне настойки в меньшей дозе, а также экстракта такая корреляция отсутствует (что также может быть связано с нефропротекторным эффектом), а на фоне настойки (5 мл/кг) и АЛЛ меняется направленность связи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что экстракт и настойка надземной части сныти при курсовом внутривентральном введении проявляют дозозависимое гиполлипидемическое действие в условиях липидной нагрузки у крыс. Избыток фруктозы (10% раствор для питья в течение 10 недель) *per se*, но не в сочетании с гидрохлортиазидом (20 мг/кг внутривентрально), вызывал атерогенный сдвиг липидных фракций крови у крыс. ГХТ частично устранял нарушения липидного обмена, вызванные фруктозой, эти позитивные изменения в полной мере сохранялись на фоне экстракта и настойки сныти, в отличие от АЛЛ. Вероятно, что при других режимах дозирования экстракта, не приводящих к резким сдвигам гомеостаза и усилению эффектов альдостерона, защитная активность препарата будет более выраженной.

Автор глубоко признателен д. мед. н., проф. С.Ю. Штрыголю, зав. кафедрой фармакологии НФаУ, за постоянную поддержку и консультативную помощь, а также выражает благодарность научному сотруднику ЦНИЛ НФаУ Т.К. Юдкевич за многогранную помощь и к. фарм. н., ас. каф. фармакологии НФаУ О.О. Койро за поддержку и конструктивные обсуждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Duarte J. D. Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics / J. D. Duarte, R. M. Cooper-DeHoff // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2011. — Vol. 8, № 6. — P. 793-802.
2. Feliciano Pereira P. Aldosterone: a cardiometabolic risk hormone? / P. Feliciano Pereira, S. Eloiza Priore, J. Bressan // *Nutr. Hosp.* — 2014. — Vol. 30, № 6. — P.1191-1202.
3. Thiazide-induced subtle renal injury not observed in states of equivalent hypokalemia / S.Reungjui [et al.] // *Kidney Int.* — 2007. — Vol.72,№12. — P.1483-1492.
4. The effects of medications used for the management of diabetes and obesity on postprandial lipid metabolism / I. Eleftheriadou [et al.] // *Curr. Diabetes Rev.* — 2008. — Vol. 4, № 4. — P. 340-356.
5. Orav A. Identification of bioactive compounds in the leaves and stems of *Aegopodium podagraria* by various analytical techniques / A. Orav, A. Viitak, M. Vaher // *Proc. Chem.* — 2010. — Vol. 2, № 1. — P. 152-160.
6. Койро О. О. Роль біологічно активних речовин яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) у нефропротекторній, гепатопротекторній та гіпоурикемічній дії: автореф. дис. ... к. фарм. н. — Х., 2014. — 20 с.
7. Агеев В. А. Фармакогностическое исследование сныти обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.): автореф. дис. ... к. фарм. н. — Самара, 2013. — 26 с.
8. Lipid-lowering efficacy of hesperetin metabolites in high-cholesterol fed rats / H. K. Kim [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* — 2003. — Vol. 327, №1-2. — P. 129-137.
9. Comparative studies of some phenolic compounds (quercetin, rutin, and ferulic acid) affecting hepatic fatty acid synthesis in mice / T. O. Odbayar [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* — 2006. — Vol. 54, № 21. — P. 8261-8265.
10. Kaempferol regulates the lipid-profile in high-fat diet-fed rats through an increase in hepatic PPAR α levels / C. J. Chang [et al.] // *Planta Med.* — 2011. — Vol. 77, № 17. — P. 1876-1882.
11. A comparative study on the hypolipidemic activity of eleven different pectins / G. Kumar [et al.] // *J. Food Sci. Techn.* — 1997. — Vol. 34, № 2. — P. 103-107.
12. Quercetin up-regulates LDL receptor expression in HepG2 cells / J. Moon [et al.] // *Phytother. Res.* — 2012. — Vol. 26, № 11. — P. 1688-1894.
13. Karamać M. Inhibition of pancreatic lipase by phenolic acids--examination in vitro / M. Karamać, R. Amarowicz // *Z. Naturforsch. C.* — 1996. — Vol. 51, № 11-12. — P. 903-905.
14. The effects of hydroxycinnamic acid derivatives on adiponectin secretion / K. Ohara [et al.] // *Phytomedicine.* — 2009. — Vol. 16, № 2-3. — P. 130-137.
15. Штрыголь С. Ю. Модуляція фармакологічних ефектів при різних солевих режимах / С. Ю. Штрыголь. — Х.: Ависта-ВЛТ, 2007. — 360 с.
16. Товчига О. В. Дослідження сечогінної, нефропротекторної, гіпоурикемічної дії яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) як основа для створення лікарських засобів : автореф. дис. ... к. фарм.н. — Х., 2009. — 21 с.
17. 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. — № 4. — P. 80-98.
18. Товчига О. В. Ренальні ефекти препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) у щурів із порушеннями метаболізму, спричинени-

ми фруктозою та гідрохлортіазидом / О. В. Товчига // Український біофармацевтичний журнал. — 2014. — № 4 (33). — С. 60–66.

19. Molecular promiscuity of plant polyphenols in the management of age-related diseases: far beyond their antioxidant properties / E. Barrajon-Catalan [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. — 2014. — Vol. 824. — P. 141–159.

20. Thiazide diuretics exacerbate fructose-induced metabolic syndrome / S. Reungjui [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2007. — №10. — P. 2724–2731.

21. Prasanna G. S. Pharmacological investigations on the role of *Trichilia connaroides* (Wight. et Arn.) Benth. on oxidant status and vascular functions in animal models: Diss ... Ph. D.: pharmacy. — Bangalore. — 2011. — 152 p.

22. Benavides A. Circadian rhythms of lipoprotein lipase and hepatic lipase activities in

intermediate metabolism of adult rat / A. Benavides, M. Siches, M. Llobera // Am. J. Physiol. — 1998. — Vol. 275. — P. R811–R817.

23. Changes in lipoprotein lipase modulate tissue energy supply during stress / D. Ricart-Jané [et al.] // J. Appl. Physiol. — 2005. — Vol. 99. — P. 1343–1351.

24. Камышников В. С. Справочник по клиническо-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. Т. 1. — Минск: «Беларусь», 2002. — 495 с.; Т. 2. — 2002. — 463 с.

25. The effects of high-intensity resistance exercise on the blood lipid profile and liver function in hypercholesterolemic hamsters / F.T. Frajaco [et al.] // Appl. Physiol. Nutr. Metab. — 2012. — Vol. 37. — P. 448–454.

26. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: «Практика», 1998. — 459 с.

*Национальный фармацевтический университет
Товчига О. В., к. фарм. н., доцент кафедры фармакологии*

Тел.: +380 577063069; +380 0501713310

E-mail: olga_234@mail.ru

*National university of pharmacy
Tovchiga O. V., Ph.D., ass., prof. of the department
of pharmacology*

Ph.: +380 577063069; +380 501713310

E-mail: olga_234@mail.ru