

УДК 577.118:543.51:582.972.3

<https://doi.org/10.24959/ubphj.18.158>

А. Л. ЗАГАЙКО, Т. О. БРЮХАНОВА

Національний фармацевтичний університет

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ РІЗНИХ ЕКСТРАКТІВ ПІДМАРЕННИКА СПРАВЖНЬОГО (*GALIUM VERUM*)

Актуальність. набряковий синдром є дуже поширеним проявом ряду патологій. Саме тому пошук нових діуретиків – актуальне питання сучасної медицини та фармації. Препарати природного походження у більшості випадків мають більш сприятливий профіль безпеки, тому дослідження рослинних діуретиків є перспективним. Хімічний склад підмаренника справжнього характеризується високим вмістом флавоноїдів, антраценопхідних та терпеноїдів, що дозволяє передбачати наявність діуретичних властивостей.

Метою нашої роботи було порівняльне дослідження діуретичної активності водного та спиртових екстрактів підмаренника справжнього (*G. verum*) у щурів.

Матеріали та методи. Дослідження діуретичної активності проводили на щурах за методом Є. Б. Берхіна. Об'єктом дослідження були водний та спиртові екстракти підмаренника справжнього (екстрагент – етанол 20 %, 60 % та 96 %). Як препарат порівняння використовували настій хвоща польового.

Результати та їх обговорення. Отримані результати свідчать, що найбільш виразний діуретичний ефект виявив спиртовий екстракт підмаренника (екстрагент – 60 % етанол), співставний із дією препарату порівняння. Найменш виразна дія спостерігалась за введення водного екстракту.

Висновки. Таким чином, перспективним для подальших досліджень діуретичної активності є спиртовий екстракт підмаренника справжнього (екстрагент – 60 % етанол).

Ключові слова: підмаренник справжній; діуретична активність; хвощ польовий

А. Л. Zagayko, Т. О. Briukhanova

A comparative study diuretic activity of *Galium verum* various extracts

Topicality. Edema syndrome is a common manifestation of different pathologies. Search for new diuretics is a topical issue of modern medicine and pharmacy. Natural medications in most cases have a more favorable safety profile, so the study of plant diuretics is a promising direction. The chemical composition of the *G. verum* is characterized by a high content of flavonoids, anthracene derivatives and terpenoids, which suggests the presence of diuretic activity.

The **aim** of our work was a comparative study of the aqueous and alcoholic extracts of *G. verum* diuretic activity in rats.

Materials and methods. Studies of diuretic activity were carried out in rats according to the Berkhin's method. The subject of the study were aqueous and alcoholic extracts of *G. verum* (extragent – ethanol 20 %, 60 % and 96 %). As a reference preparation, the infusion of *Equisetum arvense* was used.

Results and discussion. The results obtained indicate that the most pronounced diuretic effect was found in the alcoholic extract of *G. verum* (extragent – 60 % ethanol), which was comparable to that of the reference preparation. The least pronounced activity was observed with the administration of an aqueous extract.

Conclusions. Thus, promising for further studies of diuretic activity is the alcoholic extract of *G. verum* (extragent – 60 % ethanol).

Key words: *Galium verum*; diuretic activity; *Equisetum arvense*

А. Л. Загайко, Т. А. Брюханова

Сравнительное исследование диуретической активности различных экстрактов Подмаренника настоящего (*Galium verum*)

Актуальность. Отечный синдром является распространенным проявлением ряда патологий. Именно поэтому поиск новых диуретиков – актуальный вопрос современной медицины и фармации. Препараты природного происхождения в большинстве случаев имеют более благоприятный профиль безопасности, поэтому исследование растительных диуретиков является перспективным направлением. Химический состав подмаренника настоящего характеризуется высоким содержанием флавоноидов, антраценпроизводных и терпеноидов, что позволяет предполагать наличие диуретической активности.

Целью нашей работы было сравнительное исследование диуретической активности водного и спиртовых экстрактов подмаренника настоящего (*G. verum*) у крыс.

Материалы и методы. Исследования диуретической активности проводили на крысах по методу Е. Б. Берхина. Объектом исследования были водный и спиртовые экстракты подмаренника настоящего (экстрагент – этанол 20 %, 60 % и 96 %). В качестве препарата сравнения использовали настой Хвоща полевого.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют, что наиболее выраженный диуретический эффект выявил спиртовой экстракт подмаренника (экстрагент – 60 % этанол), который был сопоставим с действием препарата сравнения. Наименее выраженная активность наблюдалась при введении водного экстракта.

Выводы. Таким образом, перспективным для дальнейших исследований диуретической активности является спиртовой экстракт подмаренника настоящего (экстрагент – 60 % этанол).

Ключевые слова: подмаренник настоящий; диуретическая активность; хвощ полевой

ВСТУП

Набряковий синдром є одним із найпоширеніших у клінічній практиці, оскільки затримка рідини в організмі є ланкою патогенезу ряду гострих та хронічних патологій, зокрема – захворювань нирок, хронічної серцевої недостатності, уражень печінки тощо [1-2].

Для фармакологічної корекції набрякового синдрому застосовуються лікарські засоби, які стимулюють видільну функцію нирок. Вони представлені синтетичними засобами різних хімічних груп та препаратами природного походження [3].

Досить популярною є думка, що рослинні засоби мають ряд переваг порівняно із синтетичними препаратами, що, насамперед, стосується більш сприятливого профілю безпеки, зокрема – вони практично не викликають порушень кислотно-основної рівноваги та електролітного балансу, а також в цілому мають меншу кількість побічних реакцій. Для засобів природного походження характерна наявність м'якої діуретичної дії, а також – супутніх позитивних фармакологічних ефектів (протизапального, знеболювального, антисептичного, репаративного та ін.), які забезпечують комплексний вплив на організм. Крім того, рослинні препарати можуть бути рекомендовані за наявності протипоказань до застосування синтетичних засобів, а у разі необхідності – комбінуватись із ними. Більшість природних засобів можуть призначатись досить тривалими курсами, що особливо важливо за наявності хронічних патологій [3-4].

У народній та традиційній медицині виділяють близько 1000 видів рослин, що проявляють діуретичну дію, проте тільки близько для 10 % із них такий вид активності підтверджено експериментально у доклінічних та клінічних випробуваннях, а механізм діуретичної дії встановлено лише для 3 % видів. Саме тому пошук та дослідження нових ефективних та безпечних рослинних засобів, що посилюють видільну функцію нирок, залишається актуальним питанням медицини та фармації [4-5].

Підмаренник справжній (*Galium verum*) належить до сімейства Маренові (*Rubiaceae*), у представників якого (*Canthium parviflorum* Lam., *Morinda citrifolia* L., *Rubia iberica*, *R. tinctorum* L.) виявлена діуретична активність [6-7]. Хімічний склад кореневищ та коренів *G. verum* представлений переважно антраценопохідними групи алізарину, у траві Підмаренника справжнього виявлені фенолокарбонові кислоти, флавоноїди, кумарини, дубильні речовини, іридоїди та стероїдні сапоніни. Аналіз макро- та мікроелементного складу свідчить, що рослина переважно накопичує калій, кальцій, фосфор, кремній, залізо, алюміній, цинк. Відповідно до даних літератури *G. verum* проявляє проти-запальні, репаративні, в'язучі, кровоспинні властивості, знижує збудливість ЦНС [6-9].

Зважаючи на хімічний склад Підмаренника справжнього, представлялося доцільним дослідити наявність діуретичної активності.

Метою нашої роботи було порівняльне дослідження діуретичної активності водного та спиртових екстрактів Підмаренника справжнього (*G. verum*) у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводились на базі віварію Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету. Тварин утримували при температурі 22 ± 1 °C, вологості 50-60 %, у кімнаті зі зміною світлових режимів «день-ніч».

В експерименті використовували щурів популяції Wistar масою 160-200 г. Вивчення впливу екстрактів *G. verum* на видільну функцію нирок за умов спонтанного діурезу проводили за методом Є. Б. Берхіна [10]. Екстракти підмаренника були отримані на кафедрі фармакогнозії НФаУ та надані для проведення досліджень. Тварини були розділені на групи в залежності від мети експерименту:

- інтактний контроль (ІК) – здорові тварини;
- тварини, які отримували водний екстракт *G. verum* (1 : 1);
- тварини, які отримували спиртовий екстракт *G. verum* (екстрагент – етанол 20 %);
- тварини, які отримували спиртовий екстракт *G. verum* (екстрагент – етанол 60 %);
- тварини, які отримували спиртовий екстракт *G. verum* (екстрагент – етанол 96 %);
- тварини, які отримували препарат порівняння – настій із трави Хвоща польового (1 : 10).

Дослідження проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджені з «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) та Етичним Кодексом Всесвітньої Медичної асоціації (Гельсінська декларація, 1964).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми STATISTICA (StatSoftInc., США, версія 6.0). Значимість міжгрупових відмінностей оцінювали з використанням непараметричного критерію Манна-Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження свідчать про те, що всі досліджувані екстракти проявляли стимулюючий вплив на видільну функцію нирок, його виразність суттєво залежала від екстрагенту, що використовувався.

Відповідно до даних наукової літератури рослини роду *Galium* L. проявляють діуретичні та літолітичні властивості переважно за рахунок значного вмісту флавоноїдів, зокрема – кверцетину. Проте кількість флавоноїдів у готовому екстракті залежить від екстрагенту, що використовувався, чим, на нашу думку і обумовлена різна виразність діуретичного ефекту при дослідженні різних екстрактів Підмаренника справжнього [11-12].

Таблиця

**ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ РІЗНИХ ЕКСТРАКТІВ ПІДМАРЕННИКА
СПРАВЖНЬОГО НА ДІУРЕЗ У ЩУРІВ ($M \pm m$, $n = 7$)**

Групи тварин	Діурез			
	Через 2 години, мл	% до контролю	Через 4 години, мл	% до контролю
Інтактні тварини (контроль)	1,34 ± 0,07		2,41 ± 0,12	
Настій Хвоща польового	2,13 ± 0,09*	+ 58,6	3,86 ± 0,11*	+ 60,1
Водний екстракт <i>G. verum</i>	1,52 ± 0,05	+ 13,4	3,43 ± 0,11*	+ 42,3
Спиртовий екстракт <i>G. verum</i> (20 % етанол)	1,56 ± 0,04	+ 16,4	3,51 ± 0,05*	+ 45,6
Спиртовий екстракт <i>G. verum</i> (60 % етанол)	1,89 ± 0,04*	+ 41,1	3,80 ± 0,07*	+ 57,6
Спиртовий екстракт <i>G. verum</i> (96 % етанол)	1,68 ± 0,12*	+ 25,3	3,62 ± 0,09*	+ 50,2

Примітка: * – достовірно по відношенню до групи інтактних тварин ($p \leq 0,05$).

Найбільшу ефективність виявив настій хвоща польового, діуретичний ефект якого є доведеним, що дозволяє використовувати його як препарат порівняння для рослинних екстрактів щодо дослідження цього виду активності. Спиртовий екстракт Підмаренника справжнього (екстрагент – 60 % етанол) збільшував діурез у тварин на 41,1 % через 2 години та на 57,6 % через 4 години, не поступаючись препарату порівняння настою Хвоща польового (таблиця).

Очевидно, виразний діуретичний ефект був обумовлений тим, що за умов екстрагування 60 % етанолом у готовому екстракті кількість кверцетину (для якого відомий стимулюючий вплив на видільну функцію нирок) була максимальною, зважаючи на те, що його максимальна екстракція спостерігається за умов використання 70 % етанолу [11]. Крім того, відомо, що хімічний склад Підмаренника справжнього представлений також терпеноїдами, зокрема – терпінеолом (який також проявляє діуретичну активність та екстрагується етанолом) [9]. Антраценопохідні групи алізарину, що входять до складу спиртових екстрактів підмаренника, для яких доведено сечогінну дію (для *G. pumilicaicum* у дозі 10 мг/кг), імовірно, також обумовлювали стимуляцію видільної функції нирок у щурів [4].

Спиртовий екстракт підмаренника (екстрагент – 96 % етанол) поступався за виразністю діуретичної

активності препарату порівняння та екстракту, що екстрагувався 60 % етанолом, збільшуючи діурез на 2-у годину на 25,3 %, а на 4-у – на 50,2 % (табл.). Імовірно, це було пов'язано із зниженням вмісту в екстракті речовин, що обумовлюють сечогінну дію.

Спиртовий екстракт (екстрагент 20 % етанол) та водний екстракт Підмаренника справжнього проявили лише тенденцію до зростання діурезу у щурів на 2-у годину дослідження, вірогідно збільшуючи діурез тільки на 4-у годину дослідження відносно інтактних тварин.

ВИСНОВКИ

Проведене порівняльне дослідження свідчить про те, що максимальна діуретична активність, співставна із препаратом порівняння – настоєм Хвоща польового, спостерігалась за застосування спиртового екстракту Підмаренника справжнього (екстрагент – 60 % етанол), що, імовірно, було обумовлено максимальним кількісним вмістом кверцетину, терпінеолу, антраценопохідних та інших сполук із сечогінними властивостями, саме за таких умов екстрагування. Отримані результати свідчать про доцільність подальшого вивчення саме цього екстракту підмаренника для розширення асортименту засобів, що стимулюють видільну функцію нирок.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Плотников, В. Отеки : причины и последствия. Современный взгляд на лечение и профилактику / В. Плотников. – Litres, 2017. – 318 с.
2. Отеки, классификация. Общие закономерности формирования местных и системных отеков / Н. П. Чеснокова, В. В. Моррисон, Г. А. Афанасьева, Н. В. Полутова // Научное обозрение. Мед. науки. – 2016. – № 1. – С. 67–69.
3. Рациональная фармакотерапия в нефрологии : руководство для практикующих врачей / под общей ред. Н. А. Мухина, Л. В. Козловской, Е. М. Шиловой. – М. : Литера, 2006. – 896 с.
4. Руководство по нефрологии / под ред. Р. В. Шрайера. – 6-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 560 с.
5. Ермоленко, Т. И. Перспективы применения фитопрепаратов в лечении мочекаменной болезни / Т. И. Ермоленко // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 27, № 18 (189). – С. 205–211.
6. Лекарственные растения, почки и обмен мочевой кислоты / С. Ю. Штрыголь и др. – Х. : Титул, 2014. – 423 с.
7. Губанов, И. А. *Galium verum* L. s.l. (incl. *G. ruthenicum* Willd.) – Подмаренник настоящий / И. А. Губанов // Иллюстрированный определитель растений Средней России, в 3 т. – М. : КМК, Ин-т технолог. иссл., 2004. – 260 с.
8. Халматов, Х. Х. Растения Узбекистана с диуретическим действием / Х. Х. Халматов. – Ташкент : Медицина, 1979. – 180 с.
9. Лыба, Т. В. Дослідження елементного складу підмаренників / Т. В. Лыба, А. М. Ковальова, О. В. Горяча // Запорожский мед. журн. – 2008. – № 2 (1). – С. 142–146.

10. Терпеноїди квіток *Galium Verum L.* / Т. В. Ільїна, О. В. Горяча, А. М. Ковальова, А. М. Комісаренко // Вісник фармації. – 2008. – № 4. – С. 25–27.
11. Берхин, Е. Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е. Б. Берхин // Хим.-фарм. журн. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3–11.
12. Дослідження динаміки екстрагування флавоноїдів із шроту трави підмаренника справжнього / І. Л. Шинковенко, Т. В. Ільїна, А. М. Ковальова та ін. // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матер. VI наук.-практ. конф. за міжнар. участю (10–11 листоп. 2016 р.). – Тернопіль : ТДМУ, 2016. – 384 с.
13. Гапоненко, В. П. Флавоноиды как активный ингредиент препаратов гипозотемического и диуретического действия / В. П. Гапоненко, О. Л. Левашова // Инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовых путей. Мочекаменная болезнь. – 2014. – С. 149–151.

REFERENCES

1. Plotnikov, V. (2017). *Oteki: prichiny i posledstviia. Sovremenniy vzgliad na lechenie i profilaktiku*. Litres, 318.
2. Chesnokova, N. P., Morrison, V. V., Afanaseva, G. A., Polutova, N. V. (2016). *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki, 1*, 67–69.
3. Mukhin, N. A., Kozlovskaya L. V., Shilov, E. M. (2006). *Ratsionalnaya farmakoterapiya v nefrologii*. Moscow: Litera, 896.
4. Shraier, R. V. (2009). *Rukovodstvo po nefrologii, 6–e izd.* Moscow: GEOTAR–Media, 560.
5. Ermolenko, T. I. (2014). *Nauchnye vedomosti Bergorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya, 27, 18 (189)*, 205–211.
6. Strygol, S. Yu. et al. (2014). *Lekarstvennye rasteniia, pochki i obmen mochevoi kisloty*. Kharkov: Titul, 423.
7. Gubanov, I. A. (2004). *Illustrirovannyi opredelitel rastenii Srednei Rossii, v 3–kh tomakh*. Moscow: KMK, Institut tekhnologicheskikh issledovaniy, 260.
8. Khalmatov, Kh. Kh. (1979). *Rasteniia Uzbekistana s diureticheskim deistviem*. Tashkent: Meditsina, 180.
9. Ilina, T. V., Kovalova A. M., Horiacha, O. V. (2008). *Zaporozhskii meditsinskii zhurnal, 2 (1)*, 142–146.
10. Ilina, T. V., Horiacha, O. V., Kovalova, A. M., Komisarenko, A. M. (2008). *Visnyk farmatsii – News of Pharmacy, 4*, 25–27.
11. Berkhin, E. B. (1977). *Khimiko–farmatsevticheskii zhurnal, 11 (5)*, 3–11.
12. Shynkovenko, I. L., Ilina, T. V., Kovalova, A. M., Komisarenko, A. M., Polischuk, I. M. (2016). *Naukovo–tekhnichniy prohres i optymizatsiia tekhnolohichnykh protsesiv stvorennia likarskykh preparativ*. Ternopil: TDMU, 384.
13. Gaponenko, V. P., Levashova, O. L. (2014). *Infektsionno–vospalitelnye zabolevaniia mochevolovykh putei. Mochekamennaya bolezn*, 149–151.

Відомості про авторів:

Загайко А. Л., д-р біол. наук, професор, завідувач кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: andrey.zagayko@gmail.com. ORCID: orcid.org/0000-0002-2226-976X

Брюханова Т. О., асистент кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет. E-mail: tatiana.briukhanova@gmail.com.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8042-9063>

Information about authors:

Zagayko A. L., d. biol. s., professor, head of the biological chemistry department, National University of Pharmacy. E-mail: andrey.zagayko@gmail.com.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2226-976X>

Briukhanova T. O., assistant of the department of biological chemistry, National University of Pharmacy. E-mail: tatiana.briukhanova@gmail.com.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8042-9063>

Сведения об авторах:

Загайко А. Л., д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: andrey.zagayko@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2226-976X>

Брюханова Т. А., ассистент кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: tatiana.briukhanova@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8042-9063>

Рекомендована д. мед. н., професором С. Ю. Штриголем

Надійшла до редакції 11.02.2018 р.