

EKSPERIMENTINIAI TYRIMAI

Rugiagėlių žiedų vandeninės ištraukos diurezinis veikimas

Rimantas Klimas, Miloslava Rabišková¹, Genuvaitė Civinskienė², Jurga Bernatoniė

Kauno medicinos universiteto Vaistų technologijos ir socialinės farmacijos katedra, Lietuva, ¹Brno veterinarijos ir farmacijos universitetas, Čekija, ²Kauno medicinos universiteto Fiziologijos katedra, Lietuva

Raktažodžiai: diurezė, Na⁺ jonai, K⁺ jonai, kininai, prostaglandinai.

Santrauka: Darbo tikslas. Įvertinti ir palyginti rugiagėlių žiedų vandeninės ištraukos ir hidrochlortiazido įtaką diurezei, Na⁺ ir K⁺ ekskrecijai, prostaglandinų E₂ ir kininų kiekio kitimui kraujo plazmoje.

Medžiaga ir metodai. Eksperimentiniai tyrimai atlikti su Wistar žiurkių patiniais. Tyrimui naudoti gyvūnai suskirstyti į devynias grupes. Diuretinis aktyvumas tirtas pagal E. B. Berchino metodiką, elektrolitų kiekis – liepsninės fotometrijos metodu, prostaglandinai E₂ – radioimunologiniu metodu naudojant ³H izotopus, kininai – fermentiniu metodu.

Rezultatai. Nustatyta, kad žiurkių patinų, kurie gavo hidrochlortiazido, išskirtas šlapimo kiekis po 2 val. buvo 18 proc. ($p < 0,05$) didesnis, po 4 val. – 17 proc. ($p < 0,05$), lyginant su gyvūnais, kurie gavo vandeninės rugiagėlių ištraukos. Rugiagėlių žiedų vandeninės ištraukos diurezinis veikimas buvo žymiai didesnis, lyginant su kontrole, nes po 2 val. išskirto šlapimo kiekis didėjo nuo 2,03±0,03 ml iki 2,44±0,04 ml; po 4 val. – nuo 3,88±0,07 ml iki 5,35±0,1 ml. Veikiant hidrochlortiazidui, druskų ir vandens apkrovų metu užfiksuotas didesnis Na⁺ ir K⁺ išskyrimas lyginant su rugiagėlių žiedų vandenine ištrauka. Didžiausias prostaglandinų E₂ kiekis nustatytas tų gyvūnų kraujo plazmoje, kurie gavo hidrochlortiazido. Gyvūnų, kurie gavo rugiagėlių žiedų vandeninės ištraukos, prostaglandinų kiekis kraujo plazmoje buvo 13 proc. ($p < 0,05$) ir 15 proc. ($p < 0,05$) didesnis lyginant su kontroliniais gyvūnais. Didžiausias kininų kiekis kraujo plazmoje nustatytas grupėse gyvūnų, kurie gavo hidrochlortiazido: atitinkamai 14 proc. ir 22 proc. vandens ir druskų apkrovos metu ($p < 0,05$ lyginant su kontrole). Tiriamųjų gyvūnų grupėse, kurios gavo rugiagėlių žiedų vandeninės ištraukos, kininų kiekis nežymiai skyrėsi lyginant su kontrolinių gyvūnų analogiškais duomenimis.

Išvada. Rugiagėlių žiedų vandeninė ištrauka pasižymi diuretiniu veikimu, tačiau jis yra silpnesnis už hidrochlortiazido.

Įvadas

Širdies nepakankamumas, hipertenzija – tai vienos dažniausių šiuolaikinių ligų (1). Joms gydyti vartojama nemažai cheminių preparatų, kurie padeda ligo-niui išgyventi. Tačiau, vartojant cheminius preparatus, susidaro skysčių bei elektrolitų disbalansas organizme, o tai jau yra susiję su inkstų funkcijos pokyčiais. Inkstai dėl ypatingos savo struktūros reguliuoja ir palaiko organizmo homeostazę, skysčių ir elektrolitų balansą (2). Didelę reikšmę šiame procese turi anti-diurezinis hormonas aldosteronas, taip pat angiotenzinas II, prostaglandinai (PG) bei kiti faktoriai. Inkstai yra pagrindinė prostaglandinų sintezės, metabolizmo ir įvairių faktorių veikimo vieta. Prostaglandinai dalyvauja inkstų kraujotakos reguliacijos procese, veikdami kaip vazokonstriktoriai (PGF_{2α} ir PGE₂)

arba vazodilatatoriai (PGI₂) (3). Kartu su angiotenzinu II dalyvauja glomerulinės filtracijos greičio reguliacijos procese. Prostaglandinai kartu su aldosteronu bei anti-diureziniu hormonu turi įtakos druskų ir vandens pernašai. Tuo tarpu angiotenzinas II, veikdamas tiesiogiai arba netiesiogiai, inkstų kanalėliuose mažina natrio išskyrimą, o kartu didina jo reabsorbciją. Neigiama šio proceso esmė yra ta, kad, didėjant natrio reabsorbcijai, didėja kalio jonų sekrecija. Kalio jonai ypatingai svarbūs širdies veiklai. Sergant širdies nepakankamumu ir hipertenzija organizme kaupiasi didesnis skysčių kiekis, kuriam pašalinti yra vartojami diuretikai, veikiantys įvairiuose inkstų segmentuose (1). Sintetiniai diuretikai pradėti vartoti nuo 1957 metų, kai buvo sintezuotas chlortiazidas. Jie didina vandens išsiskyrimą, bet organizmas kartu netenka ir

elektrolitų. Yra grupė diuretikų, kurie pasižymi kalių tausojančiu poveikiu (2).

Rugiagėlių žiedai (*Centaureae cyani flos sine caliculus*) vartojami sergant inkstų ir šlapimo pūslės ligomis, atsiradus edemoms (tinimui), lėtinėms kepenų ir tulžies latakų ligoms, dažnai įeina į homeopatinių preparatų ir diurezinių vaistažolių mišinių sudėtį. Diurezei skatinti dažnai vartojami sintetiniai preparatai, kurių nepageidaujamas poveikis būna stipresnis nei vartojant fitopreparatus (4). Šio darbo tikslas – įvertinti ir palyginti rugiagėlių žiedų vandeninės ištraukos ir hidrochlortiazido įtaką diurezei, Na^+ ir K^+ išskyrimui, prostaglandinų E_2 ir kininų kiekio kitimui kraujo plazmoje.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimo medžiaga: rugiagėlių žiedų (tiekejamas „Acorus Calamus“, Lietuva) vandeninė ištrauka ir hidrochlortiazidas (gamintojas Merck sharp & Dohme, INC., 1996, Whitehouse Station, NJ, USA). Tiriamųjų preparatų kiekiai parinkti pagal jų terapines dozes, farmakologinį ir toksikologinį veikimą: rugiagėlių žiedų vandeninė ištrauka – 4,8 ml/kg, hidrochlortiazido suspensijos 0,72 mg% – 50 ml/kg.

Ekperimentiniai tyrimai atlikti su *Wistar* žiurkių patiniais (svoris – 145–170 g, amžius – 4–6 mėn.). Rugiagėlių žiedų vandeninės ištraukos, hidrochlortiazido, vandens (30 ml/1 kg) ir izotoninio natrio chlorido tirpalo (70 ml/kg) švirkšta gyvūnams į skrandį per specialų metalinį zondą.

Tyrimui naudoti gyvūnai suskirstyti į devynias grupes: 1 grupė – kontroliniai gyvūnai, 2 grupė – gyvūnai, kuriems duota rugiagėlių žiedų vandeninės ištraukos, 3 grupė – gyvūnai, kurie gavo atitinkamą kiekį hidrochlortiazido, 4 ir 5 grupė – kontroliniai gyvūnai, kuriems buvo sukelta vandens ir druskos apkrova, 6 grupė – gyvūnai, kuriems buvo sukelta vandens apkrova,

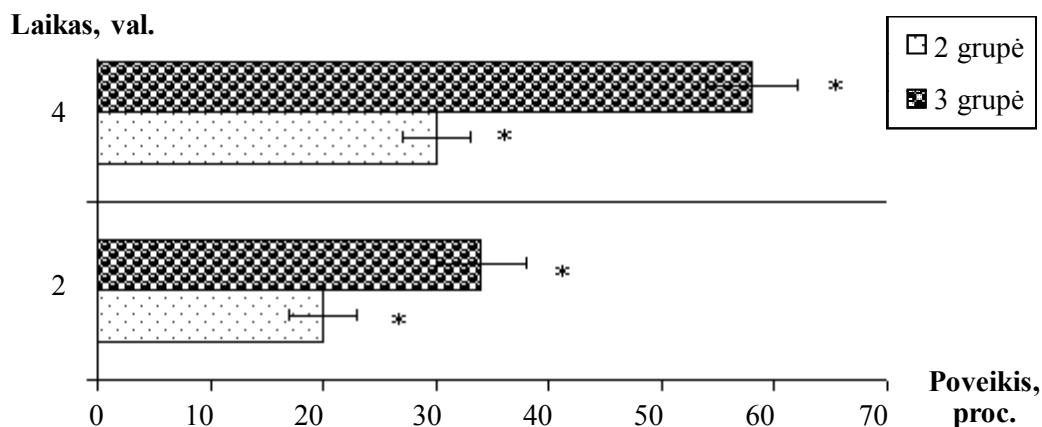
gavę rugiagėlių žiedų vandeninės ištraukos, 7 grupė – gyvūnai, kuriems buvo sukelta vandens apkrova, gavę hidrochlortiazido, 8 grupė – gyvūnai, kuriems buvo sukelta druskų apkrova, gavę rugiagėlių žiedų vandeninės ištraukos, 9 grupė – gyvūnai, kuriems buvo sukelta druskų apkrova, gavę hidrochlortiazido. Kiekvienoje grupėje buvo po šešis gyvūnus.

Diuretinis aktyvumas tirtas pagal E. B. Berchino metodiką (5), elektrolitų kiekis – liepsninės fotometrijos metodu (Ph. Eur. 2002, 2.2.23), PGE_2 – radioimunologiniu metodu (Ph. Eur. 01/2002:0125) naudojant ^3H izotopus, kininai – fermentiniu metodu (Ph. Eur. 2002, 2.6.15).

Statistinė analizė. Duomenys vertinti naudojant programinį paketą „Statistika 5.5“. Apskaičiuotas eksperimentinių rodmenų aritmetinis vidurkis ir jų vidutinės kvadratinės paklaidos. Skirtumai tarp vidurkių vertinti Stjudento (t) kriterijumi, duomenys statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.

Rezultatai ir jų aptarimas

Trečios grupės gyvūnų išskirtas šlapimo kiekis po 2 val. buvo 18 proc. ($p < 0,05$) didesnis, o po 4 val. – 17 proc. ($p < 0,05$) lyginant su 2 grupės (1 pav.). Šių tyrimų metu nustatytas hidrochlortiazido diuretinis veikimas panašus į kitų autorių nurodytą šio tiazidinio diuretikų veikimą (3). Rugiagėlių žiedų ištraukos diurezinis veikimas buvo reikšmingai didesnis, lyginant su kontrole, nes po 2 val. išskirto šlapimo kiekis didėjo nuo $2,03 \pm 0,03$ ml iki $2,44 \pm 0,04$ ml, o po 4 val. – nuo $3,88 \pm 0,07$ ml iki $5,35 \pm 0,1$ ml. Duomenų apie rugiagėlių žiedų ištraukos farmakologinį poveikį inkstų funkcijai pasaulio mokslinėje literatūroje nedaug. Mokslininkai iš Ukrainos nustatė, kad vaistažolių mišinys, į kurio sudėtį įėjo rugiagėlių žiedai, dirvinių asiūklių žolė, raudonųjų dobilų žiedai ir žolė bei karpotųjų beržų lapai pasižymėjo didesniu diuretiniu



1 pav. Hidrochlortiazido ir rugiagėlių žiedų ištraukos įtaka diurezei

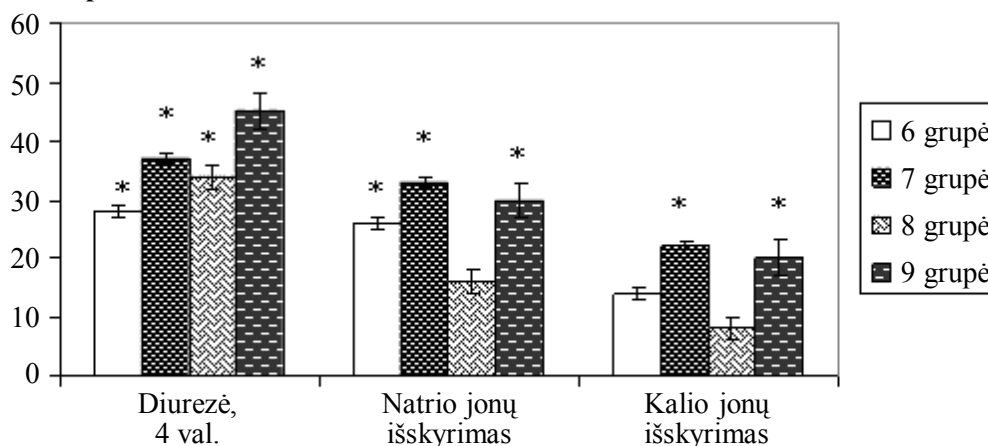
* $p < 0,05$ lyginant su kontrole.

veikimu nei hipodochlortiazidas ir dirvinių asiūklių ištrauka (6). Mes nustatėme, kad rugiagėlių žiedų ištraukos diuretinis veikimas yra silpnesnis palyginus su hidrochlortiazidu. Nustatyta, kad tiazidiniai diuretikai (pvz., hidrochlortiazidas) didina šlapimo išsiskyrimą ir atpalaiduoja arterioles, todėl inkstai su šlapimu išskiria druskas ir vandenį (7). Mokslininkai nustatė, kad didelės tiazidinių diuretikų dozės mažina kraujyje K^+ kiekį. Šis makroelementas ypač svarbus širdies veiklai. Su šlapimu išsiskiriant druskoms, netenkama svarbaus elektrolito – Na^+ , kuris dalyvauja reguliuojant kraujo plazmos osmosinį slėgį, rūgščių ir šarmų pusiausvyrą, raumenų bei nervų dirglumą, laidumo ir kontrakcijos procesus, vandens apykaitą (8). Vandens ir elektrolitų pusiausvyrą gali sutrikdyti pakitus skysčių reguliaciniams mechanizms (9). Tiriamiems gyvūnams sukėlę vandens ir druskų apkrovą, sugirdėme hidrochlortiazido ir rugiagėlių žiedų ištraukos (7 ir 6 grupės) (2 pav.). Diurezė po 4 val., lyginant su 4 ir 5 grupės gyvūnais, statistiškai reikšmingai didėjo tokiu nuoseklumu: 6 grupė < 8 grupė < 7 grupė < 9 grupė. Septintos grupės gyvūnų, kurie vandens apkrovos metu gavo hidrochlortiazido ir aštuntos grupės gyvūnų, kurie druskų apkrovos metu gavo rugiagėlių žiedų ištraukos, išskirto šlapimo kiekis buvo labai panašus, o devintos grupės gyvūnų – 18 proc. didesnis ($p < 0,05$) lyginant su šeštos grupės gyvūnais. Tai rodo, kad hidrochlortiazidas labiau diurezė stimuliuo tik druskų apkrovos metu. Mažiausias Na^+ išsiskyrimas nustatytas aštuntoje gyvūnų grupėje, kurie druskų apkrovos metu gavo rugiagėlių žiedų ištraukos, tačiau statistiškai nereikšmingai lyginant su šeštąja grupe – gyvūnais, kurie vandens apkrovos metu gavo rugiagėlių žiedų ištraukos. Didžiausias Na^+ išsiskyrimas nustatytas septintoje ir devintoje grupėse ($26,2 \pm 2$ proc. ir

$24 \pm 1,3$ proc., $p < 0,05$ lyginant su penkta grupe). S. Han ir kt. įrodė, kad, didėjant Na^+ kiekiui audiniuose, didėja osmosinis slėgis audiniuose ir organizme pradeda kauptis vanduo, o tai sąlygoja edemų susidarymą (10). Tyrimo duomenimis, septintoje ir devintoje grupėje stiprėjant diurezei, didėjo Na^+ išsiskyrimas. K^+ visose tiriamosiose gyvūnų grupėse nustatyta statistiškai reikšmingai daugiau nei ketvirtoje ar penktoje grupėje išskyrus šeštos ir aštuntos grupės gyvūnus, kurie vandens ir druskų apkrovos metu gavo rugiagėlių žiedų ištraukos. Atlikti tyrimai rodo, kad, vartojant hidrochlortiazido, padidėjęs Na^+ ir K^+ išsiskyrimas, lyginant su rugiagėlių žiedų ištrauka, gali sutrikdyti šių elektrolitų balansą organizme. Dėl to sutrinka vandens pusiausvyrą, nes ji tiesiogiai priklauso nuo Na^+ ir K^+ jonų kiekio.

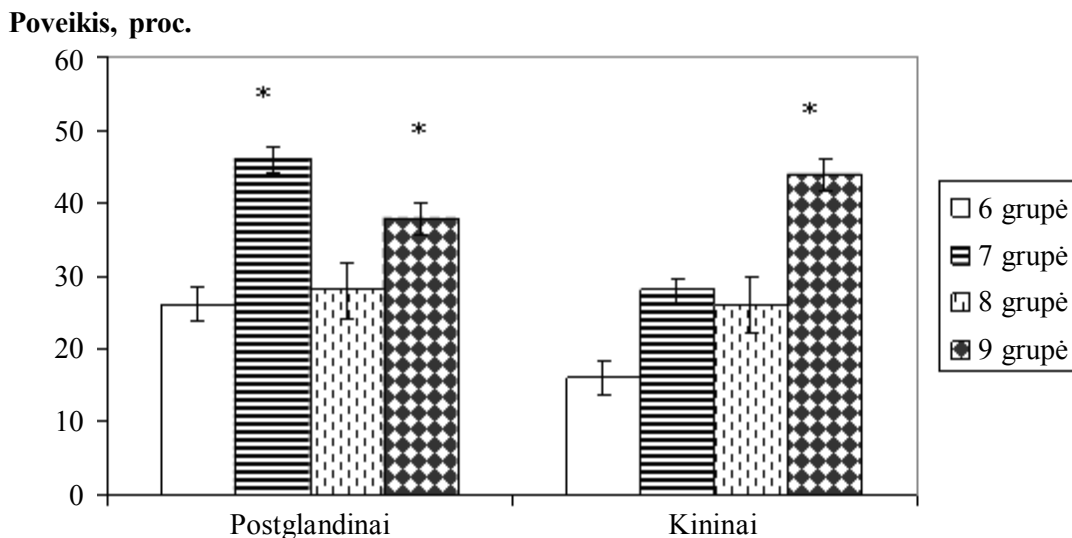
C. L. Laffer ir kt. nustatė, kad prostaglandinai gali sąlygoti diuretinį ir natriuretinį veikimą. Šis veikimas yra svarbus gydant širdies ir kraujagyslių nepakankamumą ir hipertoniją (11). Nustatyta, kad PGE_2 gerina kraujotaką inkstuose, mažina osmosinį gradientą ir vandens reabsorbciją inkstų surenkamuosiuose kandelioose bei skatina diurezė (12). Mes nustatėme, kad visose tirtose grupėse PGE_2 kiekio kitimas kraujo plazmoje buvo žymiai didesnis lyginant su ketvirtos ir penktos grupės gyvūnais (3 pav.). Didžiausias PGE_2 kiekis nustatytas grupėse gyvūnų, kurie vandens ir druskų apkrovos metu gavo hidrochlortiazido. Gyvūnų, kurie minėtų eksperimentinių sąlygų metu gavo rugiagėlių žiedų ištraukos, kraujo plazmoje buvo 13 proc. ($p < 0,05$) ir 15 proc. ($p < 0,05$) didesnis lyginant su ketvirtos ir penktos grupės gyvūnais. Taigi tyrimo duomenys rodo, jog padidėjęs PGE_2 kiekis kraujo plazmoje, vartojant rugiagėlių žiedų ištrauką ir hidrochlortiazidą, gali būti susijęs su kraujo apytakos page-

Poveikis, proc.



2 pav. Hidrochlortiazido ir rugiagėlių žiedų vandeninės ištraukos poveikis diurezei, natrio ir kalio jonų išsiskyrimui

* $p < 0,05$ lyginant su kontrole.



3 pav. Prostaglandinų ir kininų pokytis kraujo plazmoje veikiant hidrochlortiazidui ir rugiagėlių žiedų vandeninei ištraukai

* $p < 0,05$ lyginant su kontrole.

rėjimu inkstuose.

Žinoma, kad diurezę skatina ne tik PGE_2 , bet ir kininai (13). Diurezinis kininų veikimas susijęs su jų įtaka glomerulinei filtracijai, taip pat Na^+ reabsorbcijos slopinimu proksimaliniuose inkstų kandėliuose. Be to, kininai aktyvina PGE_2 sintezę, kurie gerina kraujo apytaką inkstuose (13). Didžiausias kininų kiekis nustatytas grupėse gyvūnų, kurie gavo hidrochlortiazido: septintoje ir devintoje grupėse (14 proc. ir 22 proc., $p < 0,05$ lyginant su kontrole). Šeštos, septintos ir aštuntos grupių tiriamų gyvūnų kininų kiekis reikšmingai nesiskyrė lyginant su ketvirtos ar penktos grupės gyvūnų tyrimų duomenimis. Tyrimo duomenys rodo, kad grupėse gyvūnų, kurie druskų ir vandens apkrovų metu gavo rugiagėlių žiedų ištraukos, buvo pastebėtas statistiškai reikšmingai didesnis išskirto šlapimo kiekis, lyginant su kontrole, Na^+ ir K^+ išskyrimas, padidėjęs PGE_2 ir kininų kiekis kraujo plazmoje. Ukrainos mokslininkai nustatė, kad vaistažolių mišinio, į kurio sudėtį įėjo rugiagėlių žiedai, dirvinių asiūklių žolė, raudonųjų dobilų žiedai ir žolė bei karpotųjų beržų lapai diuretinis aktyvumas susijęs su Na^+ jonų išskyrimo padidė-

jimu, inkstų kraujo apytakos pagerėjimu, PGE_2 kiekio padidėjimu, kalikreinių ir kininų sistemos aktyvumo pagerėjimu (6). Taigi šio tyrimo duomenys sutampa su kitų autorių skelbiamais analogiškų tyrimų duomenimis, kad rugiagėlių žiedų preparatai gali gerinti kraujo apytaką inkstuose.

Išvados

1. Rugiagėlių žiedų vandeninė ištrauka pasižymi diurezinio veikimu, tačiau jis yra silpnesnis už hidrochlortiazido.

2. Nustatyta, kad, sugirdžius žiurkėms rugiagėlių žiedų vandeninės ištraukos, organizme mažiau trikdomas Na^+ ir K^+ balansas lyginant su hidrochlortiazidu.

3. Padidėjęs kininų ir prostaglandinų kiekis kraujo plazmoje, veikiant rugiagėlių žiedų vandeninei ištraukai, leidžia daryti prielaidą, kad šis preparatas gerina inkstų kraujo apytaką. Veikiant rugiagėlių žiedų vandeninei ištraukai, didėja kininų ir prostaglandinų kiekis kraujo plazmoje, o tai yra susiję su inkstų kraujo apytakos gerinimu.

The diuretic effect of cornflower water extract

Rimantas Klimas, Miloslava Rabišková¹, Genuvaitė Civinskienė², Jurga Bernatoniienė

Department of Drugs Technology and Social Pharmacy, Kaunas University of Medicine, Lithuania,

¹Brno University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Czech Republic,

²Department of Physiology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: diuresis; sodium ions; potassium ions; kinins; prostaglandins.

Summary. The objective of this study was to evaluate and compare the effect of cornflower water extract and hydrochlorothiazide on diuresis, Na^+ and K^+ excretion, and the changes in the prostaglandin E_2 and kinins

levels in the blood plasma.

Material and methods. Male Wistar rats were used in all experiments. Animals were divided into nine groups. Diuretic activity was investigated according to the technique proposed by E. B. Berchin; urinary electrolyte contents were analyzed by flame photometry. Prostaglandin E₂ content was measured by radioimmunoassay using ³H isotopes, kinins – by enzymatic methods.

Results. It has been established that in male rats, receiving hydrochlorothiazide, the volume of urine excreted two and four hours after the administration of the drug was by 18% and 17%, respectively, higher as compared to the rats that were given cornflower water extract (P<0.05). The diuretic effect of cornflower water extract was noted in the animal group receiving this extract as compared to the control group: after two hours, the volume of urine excreted increased from 2.03±0.03 mL to 2.44±0.04 mL and after four hours – from 3.88±0.07 mL to 5.35±0.1 mL. Administration of hydrochlorothiazide under the load of salts and water resulted in a higher excretion of sodium and potassium as compared to the effect of cornflower water extract. The highest prostaglandin levels were found in the blood plasma of the animals receiving hydrochlorothiazide. Under the load of salts and water, a 13% and 15% increase, respectively, in the amount of prostaglandins was observed in the animals that were given cornflower water extract compared to the control animals (P<0.05). The greatest increase in the amount of kinins was found in the groups of animals that were given hydrochlorothiazide under the load of salts and water (14% and 22%, respectively). Kinin levels did not differ statistically significantly between the control group and the groups receiving cornflower water extract.

Conclusion. Cornflower water extract possesses diuretic activity, but its effect was lower than that of hydrochlorothiazide.

Correspondence to J. Bernatoniene, Department of Drugs Technology and Social Pharmacy, Kaunas University of Medicine, A. Mickevičiaus 9, 44307 Kaunas, Lithuania. E-mail: jurgubernatoniene@yahoo.com

Literatūra

1. Šerpytis M, Ivaškevičius J. Intraabdominalinė hipertenzija ir dauginis organų disfunkcijos sindromas. (Intra-abdominal hypertension and multiple organ dysfunction syndrome.) *Medicina (Kaunas)* 2005;41(11):903-8.
2. Triponis V, Žvinklienė G, Sudikas S, Dementavičienė J, Ščerbinskas S, Grigaliūnas A. Inkstų kraujotakos sutrikimų diagnostika. (Diagnosis of renal vascular disease.) *Medicina (Kaunas)* 2003;39(Suppl 1):23-7.
3. Battle D, Ramadugu P, Soler MJ. Progress in retarding the progression of advanced chronic kidney disease: grounds for optimism. *Kidney Int* 2006;70:40-4.
4. Garbacki N, Gloaguen V, Damas J, Bodart P, Tits M, Angenot L. Anti-inflammatory and immunological effects of *Centaurea cyanus* flower-heads. *J Ethnopharmacol* 1999; 68(1-3):235-41.
5. Berkhin EB. Metody izuchenija deistvija novykh khimicheskikh sojedinenij na funkciju pochek. (The investigations methods of effects of novel chemical substances on function of kidney.) *Chim farm zhurn* 1977;5(11):3-11.
6. Samura BA, Bernatoniene J, Savickas A, Gončarenko VN. Rugiagėlių, asiūklių, dobilų ir beržų mišinio poveikis žiurkių diurezei. (The effect of the mixture of cornflower, horse-tail, clover, and birch on diuresis in rats.) *Medicinos teorija ir praktika* 2006;1:38-42.
7. Ennis SR, Ren XD, Betz AL. Mechanisms of sodium transport at the blood-brain barrier studied with in situ perfusion of rat brain. *J Neurochem* 1996;66:756-63.
8. Ferber J, Lechowicz-Glogowska E, Zeber J, Turek T, Durek G. The effect of small doses of 7.5% NaCl on brain bulk during elective craniotomies. *Folia Med Cracov* 2001;42:153-62.
9. Sebekova K, Stefikova K, Polakovcova D, Spustova V, Dzurik R. Does magnesium dysbalance participate in the development of insulin resistance in early stages of renal disease? *Physiol Res* 2002;51:605-12.
10. Han S, Zheng Z, Ren D. Effect of *Salvia miltiorrhiza* on left ventricular hypertrophy and cardiac aldosterone in spontaneously hypertensive rats. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2002;22:302-4.
11. Laffer CL, Bolterman RJ, Romero JC, Elijovich F. Effect of salt on isoprostanes in salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension* 2006;47(3):434-40.
12. Dobrowolski L, Sadowski J. Furosemide-induced renal medullary hypoperfusion in the rat: role of tissue tonicity, prostaglandins and angiotensin II. *J Physiol* 2005;567:613-20.
13. Nachman RJ, Kaczmarek K, Williams HJ, Coast GM, Zabrocki J. An active insect kinin analog with 4-aminopyroglutamate, a novel cis-peptide bond, type VI beta-turn motif. *Biopolymers* 2004;75:412-9.

Straipsnis gautas 2006 11 21, priimtas 2007 02 12

Received 21 November 2006, accepted 12 February 2007