

# Перспективи застосування нефропротекторів рослинного походження на основі леспедези двоколірної

Г. В. Зайченко<sup>1</sup>, В. С. Кисличенко<sup>2</sup>, В. В. Процька<sup>2</sup>, А. І. Федосов<sup>2</sup>, П. В. Сімонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Хронічні захворювання нирок є значним фактором ризику розвитку різних неінфекційних захворювань, включаючи серцево-судинні. З кожним роком спостерігається тенденція до збільшення числа пацієнтів з хворобами сечовидільної системи. Хронічні захворювання нирок є глобальною медико-соціальною проблемою, яка призводить до ранньої інвалідизації працездатного населення.

Сьогодні значна увага науковців зосереджена на пошуку нових лікарських засобів гіпоазотемічної активності, позаяк важливо забезпечити уповільнення хронічних захворювань нирок. Для профілактики та лікування таких патологій перспективними є препарати рослинного походження. До рослин, які мають доведену значну гіпоазотемічну активність та безпеку, належать представники роду Леспедеза, зокрема леспедеза головчаста та леспедеза двоколірна.

**Мета дослідження:** розгляд джерел літератури щодо хімічного складу та біологічної дії леспедези головчастої, леспедези двоколірної та перспективи застосування вітчизняного лікарського засобу на основі трави леспедези двоколірної як гіпоазотемічного засобу.

**Результати.** За даними літератури, хімічний склад леспедези головчастої та леспедези двоколірної відрізняється незначно і представлений флавоноїдами, проціанідинами, гідроксикоричними кислотами тощо. Лікувальний вплив цих рослин пов'язують насамперед із глікозидами кверцетину, лутеоліну (ізоорієнтин, вітексин) та кемпферолу (робінін). Виявлено, що комплекс біологічно активних речовин, що входять до складу препарату, справляє нефро- та гепатопротекторну, гіпоазотемічну, протидіабетичну, протизапальну та сечогінну дію і є перспективними при лікуванні багатьох захворювань сечовидільної системи.

**Висновки.** Джерела літератури свідчать, що екстракти з пагонів леспедези головчастої та з трави леспедези двоколірної близькі за хімічним складом і фармакологічними властивостями. Етанольні екстракти на основі сировини леспедези головчастої та леспедези двоколірної мають тривалу історію застосування і характеризуються доведеною гіпоазотемічною, нефропротекторною та протизапальною дією. Їх з успіхом використовують для профілактики та лікування хронічної ниркової недостатності, гострих та хронічних нефритів та позаниркової азотемії.

Комплекс біологічно активних речовин, які входять до складу рослинних засобів, сприяє збільшенню ниркової фільтрації, зменшенню азотемії, збільшенню діурезу, посиленню виведення натрію і меншою мірою калію.

**Ключові слова:** нефропротекція, бобові, леспедеза головчаста, леспедеза двоколірна, гіпоазотемічна дія, захворювання нирок, фармакологічні властивості.

## Prospects for the application of nephroprotectors of plant origin based on lespedeza bicolor

G. V. Zaychenko, V. S. Kyslychenko, V. V. Protska, A. I. Fedosov, P. V. Simonov

Chronic kidney disease is a significant risk factor for the development of various non-communicable diseases, including cardiovascular diseases. Every year there is a tendency to increase the number of patients with urinary system diseases. Chronic kidney disease is a global medical and social problem that leads to early disability of the working population.

Today, scientists are focusing considerable attention on the search for new drugs with hypo-azothemine activity, as it is important to slow down the progress of chronic kidney disease. Herbal medicines are promising for the prevention and treatment of such pathologies. Plants with proven significant hypo-azotemic activity and safety include representatives of the genus *Lepedeza*, in particular, *Lepedeza capitata* and *Lepedeza bicolor*.

**The objective:** to review the literature on the chemical composition and biological action of *Lepedeza capitata*, *Lepedeza bicolor* and the prospects for the use of a domestic medicinal product based on the herb *Lepedeza bicolor* as a hypo-azotemic agent.

**Results.** According to the literature, the chemical composition of *Lepedeza capitata* and *Lepedeza bicolor* differs slightly and is represented by flavonoids, procyanidins, hydroxycinnamic acids, etc. The therapeutic effect of these plants is associated primarily with the glycosides quercetin, luteolin (isorientin, vitexin) and kaempferol (robinin).

It has been found that the complex of biologically active substances included in the preparation has nephro- and hepatoprotective, hypo-azotemic, antidiabetic, anti-inflammatory and diuretic effects and is promising in the treatment of many diseases of the urinary system.

**Conclusions.** Literature sources indicate that the extracts from the shoots of *Lespedeza capitata* and from the herb *Lespedeza bicolor* are similar in chemical composition and pharmacological properties. Ethanol extracts based on *Lespedeza capitata* and *Lespedeza bicolor* have a long history of use and are characterised by proven hypo-azotemic, nephroprotective and anti-inflammatory effects. They are successfully used for the prevention and treatment of chronic renal failure, acute and chronic nephritis and extrarenal azotemia.

The complex of biologically active substances contained in herbal remedies helps to increase renal filtration, reduce azotemia, increase diuresis, enhance sodium excretion and, to a lesser extent, potassium excretion.

**Keywords:** *nephroprotection, legumes, Lespedeza capitata, Lespedeza bicolor, hypo-azotemic effect, kidney disease, pharmacological properties.*

Хронічні захворювання нирок є глобальною медико-соціальною проблемою, яка швидко розповсюджується та має високі показники смертності [1]. У світі поширеність захворювань нирок становить 8–16% від загальної чисельності населення [2]. Водночас кількість хворих в усьому світі сягає понад 500 млн [3, 4].

Перебіг хронічних захворювань нирок призводить до неминучого розвитку ниркової недостатності, у зв'язку з чим пацієнти швидко піддаються інвалідації та втрачають свою соціальну активність [1–4].

Багаторічний досвід вітчизняної та зарубіжної медицини свідчить, що застосування лікарських засобів рослинного походження (фітопрепарати) може стати одним із перспективних напрямків, що дозволить стримати втрату ниркових функцій у пацієнтів з хронічною хворобою нирок і відтермінувати призначення нирковозамісної терапії, трансплантацію нирок. Особливостями впливу на організм лікарських рослин та їхніми перевагами є те, що вони швидко й активно включаються в біохімічні процеси, чинять м'яку, проте комплексну дію, позитивно впливають на обмін речовин та загалом рідко викликають ускладнення. Це зазвичай зумовлено незначною токсичністю лікарських рослин і відносною біологічною безпечністю для організму.

Рослинні препарати мають також специфічні особливості дії, а саме: завдяки наявності в рослинах численних біологічно активних речовин з різноманітною фармакологічною активністю вони можуть застосовуватися для лікування мультисистемних патологій [4, 5].

Перспективними рослинами для лікування захворювань нирок і сечовивідної системи є види роду *Lespedeza* (*Lespedeza Michx.*) родини бобових (*Fabaceae L.*). Назва роду *Lespedeza* походить від імені іспанського ботаніка, який вперше описав ці рослини наприкінці XVIII століття. Відомо понад 150 видів цього роду. У науковій медицині застосовуються лише три види:

- леспедеза головчаста (*Lespedeza capita Michx.*),
- леспедеза двоколірна (*Lespedeza bicolor Turcz.*),
- леспедеза копійчикова (*Lespedeza hedysaroides* (Pall.) Kitag.).

З них інтродукована та вирощується в Україні лише леспедеза двоколірна [6].

Морфологічно леспедеза головчаста та леспедеза двоколірна відрізняються квітами та листям. У леспедези головчастої квітки зазвичай одноколірні, білого або світло-рожевого кольору, листя гладке і блискуче. У леспедези двоколірної квітки мають два кольори: жовтий центр і фіолетові краї, листя може мати зубчасті краї [6].

Хімічний склад леспедези головчастої та леспедези двоколірної досить близький і представлений переважно флавоноїдами, зокрема леспедином, орієнтином, гомоорієнтином, вітексином, ізоорієнтином, ізовітексином, сапонаритином, кемпферолом, кверцетиним, астрагаліном, рутином, ізокверцитрином, трифоліном, гіперозидом, робініном, даїдзеїном та ізоліквіритогеніном [6].

Відомо, що леспедеза головчаста накопичує близько 0,1%, у той час як у траві леспедези двоколірної міститься до 0,7% цих сполук [7].

Рослини також накопичують гідроксикоричні кислоти (кавова, розмаринова, протокатехова, хлорогенова, *n*-кумарова, галова), проціанідини, три-терпенові сполуки (бетулінова кислота та бетулін), β-ситостерин, таніни, вітаміни, мінеральні елементи (магній, залізо, цинк, кальцій, хром, алюміній, мідь, марганець, селен) та органічні кислоти (яблучна, бурштинова, лимонна, аскорбінова). У листі цих рослин містяться проціанідини [8].

У траві леспедези головчастої накопичуються трифолін, ізокверцетин, леспедин та ізовітексин. У стеблах леспедези двоколірної виявлено ізофлаванони (7,4'-дигідрокси-2'-метокси-6-геранілізофлаванон, 2',4'-дигідрокси-6''-метил-(4''-метилпент-3-еніл)пірано(3''2'',6,7)-ізофлаванон), флавоноїди даїдзеїн та халкон ізоліквіритогенін [9].

Серед важливих механізмів фармакологічної дії флавоноїдів, що викликають інтерес у науковців, увагу привертає значний антиоксидантний потенціал, зокрема при ниркових захворюваннях [10].

Відомо, що флавоноїди чинять на функцію нирок, підвищуючи діурез і зменшуючи кількість азотистих речовин у крові [11]. Флавоноїди залежно від будови проявляють різні фармакологічні ефекти. При фармакологічному вивченні низки природних сполук було встановлено, що вони виявляють діуретичну або гіпоазотемічну дію. Результати зіставлення структури цих речовин з отриманими фармакологічними результатами свідчать, що сила ефекту залежить від природи цукрового компонента і структури функціональних груп, місця їх приєднання до флавоноїдного ядра [6, 11].

Робінін у групі кемпферолу виявляє найбільш виражену фармакологічну дію [11]. Його молекула містить з-поміж цукрових компонентів робінобіозу у третьому положенні. Кверцетин-3-монозиди (авікулярин, гіперозид) мають порівняно високу гіпоазотемічну активність і незначно відрізняються в цьому плані від свого аглікона кверцетину, а за діуретичною активністю вони значно поступаються робініну [12].

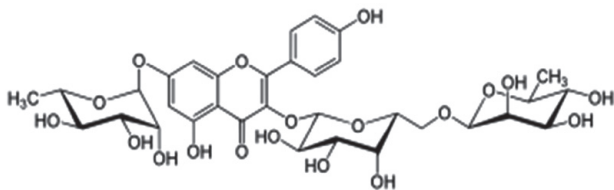


Рис. 1 Структурна формула робініну

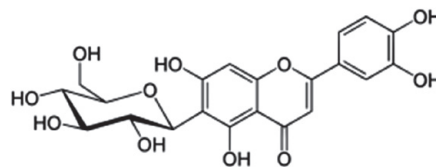


Рис. 2. Структурна формула ізоорієнтину

В експериментальних і клінічних дослідженнях повідомлялося про позитивний лікувальний вплив леспедези головчастої при ниркових та серцево-судинних захворюваннях [13].

Механізм дії заснований на підтриманні ниркового кровотоку, зниженні протеїнурії та азотемії без змін електролітного балансу [14].

Експериментально доведено, що флавоноїди, які містяться у леспедезі та відповідають за біологічну активність, швидко розпадаються і накопичуються переважно в жовчі, печінці, де проявляють безпосередній гепатопротекторний ефект, та меншою мірою в нирках, м'язах та кістках [14].

Після перорального вживання відбувається часткове розщеплення їх кишковою мікрофлорою з вивільненням похідних фенолу. Далі відбувається гідросилування в печінці та утворення двох основних форм метаболітів. Флавоноїди виводяться із сечею у вигляді кон'югатів сульфату та глюкуроніду, які сприяють посиленню діурезу та проявляють проти-запальну та протимікробну дію, а також у вигляді вихідної сполуки з жовчу [15].

Важливе значення у контексті сучасних фармакологічних досліджень надають нефропротекторним властивостям флавоноїду кверцетину та різноманітним лікарським формам на його основі [16].

Вітчизняними науковцями доведено гіпоазотемічну дію робінін- і гіперозидвмісних лікарських засобів [6, 14].

На рис. 1. наведено структуру робініну (кемферол-3-О-β-D-робінобіозидо-7-О-L-рамнопіранозид) – природної сполуки флавоноїдної структури, що заслуговує на особливу увагу завдяки своїй гіпоазотемічній дії [6].

Ізоорієнтин (інші назви: гомоорієнтин, лютеолін-6-С-глюкозид, леспекапітозид) структурно є флавоном (рис. 2) [18].

В експерименті він викликає зниження рівня сечовини при екстрауренальній азотемії [17]. В експериментах на тваринах ізоорієнтин виступив як основний та потужний гіпоглікемічний компонент на моделі діабету у щурів, викликаного стрептозоцином, а також виявив антигіперліпідемічну активність [17, 18].

Встановлено роль ізоорієнтину у цитозахисті від окислювального стресу та його антирадикальну активність [17]. Американськими дослідниками доведено, що ізоорієнтин володіє антиноцицептивною (протибольовою) та протизапальною активністю в експериментах на щурах та мишах [18].

Інший, не менш важливий флавоноїд гіперозид виявляє потужну антиоксидантну дію щодо стабіль-

них DPPH радикалів. Його напівективна доза становила 1,31 мкг/мл [8].

В індивідуальному стані гіперозид виявляє анти-алергічні та протикашльові властивості, посилює діурез, знижує артеріальний тиск, рівень холестерину, чинить протипухлинну дію. Його також широко застосовують у медицині для зменшення болю, покращення серцево- та мозково-судинної функції [12]. Показано, що ця сполука чинить протизапальну дію за рахунок пригнічення вироблення TNF-α, IL-6 та оксиду азоту в ліпополісахарид-індукованих перитонеальних макрофагах мишей [12].

Дослідженнями встановлена нефропротекторна роль деяких сполук класу гідроксикоричних кислот. Так, *n*-кумарова кислота чинить антигіперглікемічну та антиоксидантну дію у щурів на моделі експериментального стрептозоцин-індукованого цукрового діабету (ЦД). Її пероральне введення у дозі 100 мг/кг маси тіла знижувало рівень глюкози в крові та нормалізувало рівень інсуліну, ферментативну та неферментативну антиоксидантну активність у експериментальних тварин. Гістопатологічне дослідження підшлункової залози, печінки та нирок виявило протекторну дію *n*-кумарової кислоти на моделі ЦД, спричиненого введенням стрептозоцину [7].

Ферулова кислота вивчалась дослідниками як можливий агент для пом'якшення нефротоксичності, спричиненої цисплатином на моделі гострого ушкодження нирок у мишей. Встановлено, що ця сполука здатна зменшувати загибель клітин та відкладання колагену, а також підвищувати спроможність клітин до регенерації. Ферулова кислота вважається перспективним нефропротекторним засобом, що вимагає подальшого доклінічного дослідження [6].

Розмаринова кислота у ході досліджень німецьких вчених суттєво пригнічувала гіпертрофію клубочків та їх кількісні втрати, гломерулосклероз, перекисне окислення ліпідів, а також знижувала підвищений рівень сечовини та креатиніну в сироватці крові щурів на моделі діабетичної нефропатії, спричиненої алоксаном. Уведення розмаринової кислоти у дозі 200 мг/кг/добу підтримувало рівень креатиніну у сироватці крові піддослідних тварини на тому самому рівні, що і в контрольній групі [13].

Флавоноїди розглядаються як перспективні детоксиканти при окисному стресі, оскільки завдяки їхній антиоксидантній активності активують ферменти детоксикації через елемент антиоксидантної/електрофільної відповіді у домені індуктора [14, 16–20].

Кверцетин, робінін, гіперозид та інші флавоноїди чинять антиоксидантну активність та здатні до

перехоплення реактивних форм кисню і вільних радикалів. Ці поліфеноли індуюють детоксикаційні ферменти фази II, включно з глутатіонтрансферазою і цитохромом P450 – опосередкованими каскадами детоксикації, захищаючи клітини від оксидативного стресу та електрофільних токсикантів [16, 19].

У традиційній медицині леспедезу використовують для лікування нефриту, азотемії, запалення, гіперпігментації, ЦД та для посилення діурезу [21].

Екстракт леспедези двоколірної має антиоксидантну, антитирозиназну, протизапальну, естрогенну, антимікробну та протигрибкову види активності [6]. Нещодавно група дослідників з Кореї встановила, що екстракти леспедези двоколірної покращують пам'ять при лікуванні когнітивної дисфункції, спричиненої амлодіом β-пептидом у мишей [22]. Він був ефективний при лікуванні діабетичної нефропатії у моделі захворювання, індюваного метилглюксалем [23]. Досліджуваний екстракт зменшував прояви запалення та фіброзу печінки при інтродукованій гіперглікемії печінки [7]. Етанольний екстракт леспедези двоколірної пригнічував ріст клітини карциноми легень LU-1 та простати LNCaP [9].

Згідно з даними літератури, етанольні екстракти леспедези двоколірної чинять протидіабетичну дію. Запалення та окиснювальний стрес, спричинені ЦД, зумовлюють не тільки резистентність до інсуліну, але й атрофію м'язів через зниження синтезу м'язового білка і посилення деградації білка, що призводить до слабкості та саркопенії. Результати дослідження продемонстрували, що екстракти леспедези позитивно впливають на спричинене гіперглікемією пошкодження скелетних м'язів [23].

У дослідженні [24] ЦД був викликаний високожировою дієтою з дворазовою ін'єкцією стрептозоцину у дозі 30 мг/кг маси тіла у самців мишей. Після індукції ЦД мишам вводили екстракт леспедези у дозі від 100 до 250 мг/кг/день через зонд протягом 12 тиж. Додатковий екстракт посилювали толерантність до глюкози і знижували рівень гемоглобіну у мишей із ЦД 2-го типу. Крім того, екстракт леспедези збільшував мітохондріальний біогенез у діабетичних скелетних м'язах. Також добавки леспедези зменшували окиснювальний стрес і запалення у мишей із ЦД 2-го типу [24].

Із профілактичною метою екстракт леспедези потенційно може бути використаний як альтернатива естрогену, оскільки він знижує прояви інсулінорезистентності і таким чином запобігає розвитку ожиріння [6].

Вважається, що наявність у рослині флавоноїдного глікозиду гоморієнтину пояснює гіпоазотемічний і гіпохолестеринемічний ефекти, запобігаючи атеросклеротичним змінам [25]. Крім того, димерний проціанідин діє як гіпотензивний засіб через інгібування АПФ і запобігає утворенню ангіотензину II [26].

Антигіпертензивний ефект рослинного екстракту леспедези реалізується за рахунок не лише пригнічення дії ангіотензинперетворюючого ферменту, але й загальної гіповолемії, поліпшення ниркового кровотоку, розширення периферичних судин і запобігання дисфункції ендотелію, що сприятливо впли-

ває на лікування гіпертензії, яка є частим супутником захворювань нирок [27]. Екстракт леспедези знижує ефекти оксидативного стресу і має мембраностабілізуючий антиапоптозний ефект. Саме тому було зроблено спробу дослідити ефект антиапоптозних властивостей леспедези на ендотелій судин [26, 28].

Водний екстракт леспедези викликав дозозалежну вазорелаксацію попередньо скороченої фенілефрини аорти. Результати дослідження показали, що екстракт леспедези здатний розслабляти гладеньку мускулатуру судин [28].

В іншому дослідженні було встановлено, що екстракт леспедези ефективно зменшував пошкодження печінки шляхом регуляції ліпогенезу, пов'язаного з окиснювальним стресом, запаленням і фіброзом при ЦД 2-го типу [6]. Високі дози екстрактів знижували рівні клінічних біомаркерів хронічних гіперглікемічних станів [24].

Для флавоноїдної фракції листя леспедези головної часті, до складу якої входили проціанідини В-1, В-3, В-6 та С-2, було встановлено наявність антигіпертензивних властивостей за рахунок інгібування ангіотензинперетворювального ферменту [6, 11].

Науковцями зазначалось, що настойка і сума флавоноїдів леспедези двоколірної виявляють діуретичну, гіпоазотемічну, антистресову і протипухлинну дії, знижують вміст холестерину в крові. Флавоноїди леспедези двоколірної усувають порушення білково-енергетичного обміну на різних моделях гострої ниркової недостатності. Посилення білкового синтезу підтверджується зниженням активності аргінази та утворенням сечовини у печінці [13].

Гіпоазотемічну і сечогінну дію екстракту леспедези двоколірної було досліджено в експерименті під час лікування гострої ниркової недостатності, яка була спричинена розчином ртуті хлориду. Екстракт виявив здатність знижувати рівень сечовини та креатиніну у крові та активувати їх виведення через нирки, підвищувати діурез, кліренс натрію й клубочкову фільтрацію. Механізм гіпоазотемічної дії цього засобу пов'язаний з пригніченням активності печінкової аргінази, оскільки цей фермент відіграє ключову роль у детоксикації продуктів обміну азоту – сечовини та креатиніну [14, 29].

Дослідження нефропротекторних властивостей екстрактів леспедези засвідчило, що вони реалізуються через здатність леспедези вибірково знижувати тиск у капілярах ниркових клубочків, покращувати кровопостачання ниркового інтерстицію, зменшувати протеїнурію/альбумінурію, безпосередньо пригнічувати продукцію запальних цитокінів, факторів транскрипції та фіброгенезу в нирках [7].

У дослідженні, проведеному J. E. Park et al., продемонстровано, що водно-спиртовий екстракт леспедези двоколірної надав протективний ефект у моделі асоційованого з інфламасомами NLRP3 запалення тканини нирок у мишей з ЦД 2-го типу. Патологію моделювали шляхом формування дієти з високим вмістом жирів та введення низької дози стрептозоцину (30 мг/кг). Водно-спиртовий екстракт леспедези двоколірної вводили у діапазоні доз 100–250 мг/кг/

добу протягом 12 тиж. Відновлення функції нирок підтверджувалося зниженням вмісту альбуміну й креатиніну у сечі при малих дозах та вмісту креатиніну й азоту сечовини у плазмі крові, зменшенням клубочкової гіпертрофії – при великих. У великих дозах екстракт стимулював активацію АМФ-кінази та білка SIRT1, сприяв зниженню оксидативного стресу. Результати дослідження дозволили припустити, що леспедеза двоколірна має потенціал у запобіганні та послабленні спричиненого гіперглікемією запалення нирок при ЦД [30].

До проведення зазначеного вище дослідження авторів підштовхнули результати попереднього експерименту, в якому було продемонстровано, що екстракт леспедези двоколірної перешкоджає формуванню кінцевих продуктів глікування в умовах дисфункції ендотелію у моделі метилглюксаль-індукованої глюкозотоксичності *in vitro* [15]. Досліджуючи склад та механізми дії леспедези двоколірної, автори визначили, що екстракт містив поліфенольні сполуки, такі, як кверцетин (0,853 мг/г), геністеїн (0,053 мг/г), даїдзеїн (0,165 мг/г) та нарингенін (0,08 мг/г). Ці біологічно активні речовини проявляють антиоксидантний ефект шляхом інгібування утворення кінцевих продуктів глікування та стимулювання розпаду цих сполук. Результати досліджень свідчать про можливий адитивний ефект або синергізм цих поліфенолів при лікуванні ЦД [26].

Антиоксидантний ефект поліфенолів леспедези двоколірної був досліджений D. V. Tarbeeva et al. у моделях нейротоксичності, спричиненої ротеноном, паракватом та 6-гідроксидофаміном, на клітинах нейробластоми миші лінії Neuro-2a (CCL-131). З рослини ізолювали 11 поліфенольних сполук, серед яких 3 птерокарпани, 2 птерокарпени, 2 куместани, 2 стилбеноїди, 1 димерний флавоноїд та 1 флавоноїд іншої структури. Автори вивчали нейропротективний ефект кожної з наведених біологічно активних речовин. Додавання поліфенолів приводило до значного збільшення частки живих клітин після оброблення паракватом. Було зроблено припущення, що ці сполуки посилювали життєздатність клітин шляхом попередження деполаризації мітохондріальної мембрани. У моделі із застосуванням 6-гідроксидофаміну поліфеноли знижували внутрішньоклітинний вміст активних форм кисню значно ефективніше, ніж препарат порівняння кверцетин. Попереднє оброблення зазначеними вище сполуками клітин перед додаванням ротенону також сприяло збільшенню частки живих клітин Neuro-2a (CCL-131) [31].

Нефропротективний ефект флавоноїдів ґрунтовно описаний та узагальнений у роботах S. Alsawaf et al. та F. Vargas et al. Відомо, що нирки чутливі до ушкоджень, спричинених активними формами кисню. Цей фактор є важливим у патогенезі гломерулосклерозу, тубулоінтерстиційного фіброзу та апоптозу клітин каналців, що призводить до ниркової недостатності. Запалення на фоні оксидативного стресу є ключовим патофізіологічним фактором безлічі хвороб нирок. Водночас флавоноїди мають нефропротективний ефект, який реалізується шляхом зниження

патологічно підвищених рівнів активних форм кисню та зменшення оксидативного стресу, коли флавоноїди виступають як медіатори Nrf2-антиоксидантного шляху. Більш того, дослідження продемонстрували здатність флавоноїдів попереджати пошкодження ДНК, знижувати рівень прозапальних цитокінів та інгібувати апоптоз клітин [32, 33].

Базуючись на результатах досліджень, можна припустити, що флавоноїди характеризуються комплексною нефропротективною дією. Опосередкований компонент цієї дії полягає у тому, що ці сполуки мають потенційний лікувальний ефект при артеріальній гіпертензії, запальних захворюваннях та хворобах судин. Флавоноїди також впливають на паренхіму нирок та переривають біохімічні процеси, що приводять до ушкодження тканини нирок, при цьому активуючи ферментні та неферментні антиоксидантні системи в нирках, такі, як Nrf2-антиоксидантний шлях. Поєднання цих механізмів дії робить флавоноїди перспективними нефропротективними сполуками у лікуванні гломерулонефриту, діабетичної нефропатії та ниркової недостатності внаслідок отруєння токсичними речовинами [32, 33].

У другій половині ХХ ст. у Франції було розроблено добре відомий препарат Леспеенефрил на основі леспедези головчастої. Підтверджено гіпоазотемічну дію Леспеенефриту в добовій дозі 30 мл, що позитивно впливає на функцію нирок та якість життя пацієнтів із захворюваннями нирок. Найкращі результати досягнуто у хворих із латентною та компенсованою стадіями хронічних захворювань нирок, тому для сповільнення їх прогресування Леспеенефрил доцільно призначати на ранніх стадіях погіршення функції нирок [25].

Леспеенефрил показаний при гострих і хронічних гломерулонефритах, які супроводжуються гіпоазотемією. Для підтримувальної терапії Леспеенефрил застосовують при хронічному гломерулонефриті з помірним порушенням клубочкової фільтрації і ретенційною азотемією або позанирковою азотемією [6].

Ліофілізований Леспеенефрил вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно, попередньо розчинюючи його у доданому розчиннику. Додатково призначають препарат всередину курсами [6].

Леспеенефрил є одним з перших фітопрепаратів з доведеними нефропротективними властивостями. Найбільш ефективно препарат діє на ранніх стадіях хронічної ниркової недостатності, що підтверджує доцільність його профілактичного застосування не лише як гіпоазотемічного засобу у переддіалізній стадії, але і з метою профілактики прогресування ранніх стадій хронічної ниркової недостатності, при зниженні швидкості клубочкової фільтрації до 30–60 мл/хв [25].

Препарат Леспеенефрил імпортного виробництва на основі леспедези головчастої був присутній на фармацевтичному ринку України до 2010 р. і на сьогодні не випускається виробником [6].

Для лікування захворювань нирок українським виробником АТ «Лубнифарм» було запропоновано генеричний препарат з однойменною торговою назвою Леспеенефрил на основі 70% етанольного екс-

тракту із трави леспедези двоколірної. Його використовують як гіпоазотемічний, діуретичний та протизапальний засіб при хронічній нирковій недостатності, гострих та хронічних нефритах та при позанирковій азотемії.

За фармакологічну дію екстракту відповідають глікозиди кверцетину, лютеоліну, орієнтин та гоморієнтин, глікозид кемпферолу робінін. Комплекс біологічно активних речовин, що входять до складу препарату, сприяє збільшенню ниркової фільтрації, зменшенню концентрації продуктів азотистого обміну та вмісту інтерлейкіну-8 у сироватці крові. Леспедефріль збільшує діурез, підвищує кліренс азотистих сполук (сечовини, креатиніну і сечової кислоти), по-

силує фільтрацію у канальцях, підвищує виведення натрію, покращує стан патологічно змінених ниркових канальців [6, 25, 34].

## ВИСНОВКИ

Отже, доклінічні та клінічні випробування, досвід використання в медичній практиці препаратів леспедези завдяки унікальному складу і фармакологічним властивостям (гіпоазотемічна, нефропротекторна дія) демонструють їх перспективність для лікування хронічних захворювань нирок, діабетичної нефропатії, серцево-судинних захворювань і хвороб печінки. Перевагою цих препаратів є багатоплановість, системність дії, а також сприятливий профіль безпеки.

## Відомості про авторів

**Зайченко Ганна Володимирівна** – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 234-92-76

ORCID: 0000-0002-3506-4800

**Кисличенко Вікторія Сергіївна** – д-р фарм. наук, проф., завідувач, кафедра фармакогнозії та нутриціології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків; тел.: (057) 267-93-63

ORCID: 0000-0002-0684-1746

**Процька Вікторія Василівна** – канд. фарм. наук, асистент, кафедра фармакогнозії та нутриціології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків; тел.: (050) 994-55-91

ORCID: 0000-0002-2439-138X

**Федосов Андрій Ігорович** – д-р фарм. наук, проф., проректор, заклад вищої освіти з науково-педагогічної роботи, Національний фармацевтичний університет, м. Харків; тел.: (057) 706-35-81

ORCID: 0000-0003-1180-9836

**Сімонов Павло Вадимович** – канд. фарм. наук, асистент, кафедра фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 234-92-76

ORCID: 0000-0002-0775-9541

## Information about authors

**Zaychenko Ganna V.** – PhD, DSc, Professor, Head of Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 234-92-76

ORCID: 0000-0002-3506-4800

**Kyslychenko Viktoriia S.** – PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy and Nutriciology, National University of Pharmacy, Kharkiv; tel.: (057) 267-93-63

ORCID: 0000-0002-0684-1746

**Protska Viktoriia V.** – PhD, Assistant of Professor, Department of the Pharmacognosy and Nutriciology, National University of Pharmacy, Kharkiv; tel.: (050) 994-55-91

ORCID: 0000-0002-2439-138X

**Fedosov Andrii I.** – PhD, DSc, Professor, Vice-Rector, Higher Educational Institution for Scientific and Pedagogical Work, National University of Pharmacy, Kharkiv; tel.: (057) 706-35-81

ORCID: 0000-0003-1180-9836

**Simonov Pavlo V.** – PhD, Assistant of Professor, Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 234-92-76

ORCID: 0000-0002-0775-9541

## REFERENCES

- Zhou Y, Yang J. Chronic Kidney Disease: Overview. In: Yang, J., He, W. editors. *Chronic Kidney Disease* [Internet]. Springer, Singapore; 2020. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-981-32-9131-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-32-9131-7_1).
- Grams ME, Levey SA, Coresh J. Epidemiology of kidney disease. *Brenner and Rector's the kidney*. 11th ed. Springer, Singapore; 2020, p. 616-39.
- Grams ME, McDonald SP. Epidemiology of chronic kidney disease and dialysis. *Comprehensive clinical nephrology*. 6th ed. Springer, Singapore; 2019, p. 903-12.
- Woo HS, Kim DW, Curtis-Long MJ, Lee BW, Lee JH, Kim JY, et al. Potent inhibition of bacterial neuraminidase activity by pterocarpanol isolated from the roots of *Lespedeza bicolor*. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011;21(20):6100-3. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.08.046.
- Teslenko YuV, Teslenko MM, Katerenchuk IP. Physical and rehabilitation medicine in Ukraine: basic principles and directions, ways to improve rehabilitation care. *Herald Probl Biol Med*. 2019;151(2):58-63.
- Lisiuk RM, Darmohray RYe. Plants of the genus *Lespedeza* as promising sources of modern drugs. *Phytother Anal*. 2015;2:31-5.
- Al-Waili N, Al-Waili H, Al-Waili T, Salom K. Natural antioxidants in the treatment and prevention of diabetic nephropathy; a potential approach that warrants clinical trials. *Redox Rep*. 2017;22(3):99-118. doi: 10.1080/13510002.2017.1297885.
- Jae-Hak TAL, Jin-Woo TAJ. Antioxidant activity of different parts of *Lespedeza bicolor* and isolation of antioxidant compound. *Korean J Food Sci Technol*. 2012;44:763-71.
- Lakshmi SM, Reddy TUK, KSS. A review on medicinal plants for nephroprotective activity. *Asian J Pharm Clin Res*. 2012;5(4):8-14.
- Ullah S. Methanolic extract from *Lespedeza bicolor*: Potential candidates for natural antioxidant and anticancer agent. *J Tradit Chin Med*. 2017;37:444-51. doi: 10.1016/S0254-6272(17)30150-4.
- Chitala R-D, Burlec AF, Nistor A, Caba IC, Mircea C, a Hancianu M, et al. Chemical assessment and biologic potential of a special *Lespedeza capitata* extract. *Med Surg J – Rev Med Chir Soc Med Nat*. 2023;127(3):474-9.
- Kim DS, Lee HJ, Jeon YD, Han YH, Kee JY, Kim HJ, et al. Alpha-Pinene Ex-

- hibits Anti-Inflammatory Activity Through the Suppression of MAPKs and the NF- $\kappa$ B Pathway in Mouse Peritoneal Macrophages. *Am J Chin Med.* 2015;43(4):731-42. doi: 10.1142/S0192415X15500457.
13. Esmail ASA, Ali TT. A review of medicinal plants with nephroprotective effects. *GSC. Biol Pharm Sci.* 2019;08(01):114-22. doi: 10.30574/gscbps.2019.8.1.0108.
14. Sokolova L, Pushkarev V, Tronko LK. Prospects for the use of Lespedeza preparations (*Lespedeza* sp.) for the treatment of kidney pathology and other diabetic complications. *Inter J Endocrinol.* 2023;19:6-15.
15. Do MH, Lee JH, Wahedi HM, Pak C, Lee CH, Yeo EJ, et al. Lespedeza bicolor ameliorates endothelial dysfunction induced by methylglyoxal glucotoxicity. *Phytomedicine.* 2017;36:26-36. doi: 10.1016/j.phymed.2017.09.005.
16. Chen S, Jiang H, Wu X, Fang J. Therapeutic Effects of Quercetin on Inflammation, Obesity, and Type 2 Diabetes. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:9340637. doi: 10.1155/2016/9340637.
17. Kumazawa T, Minatogawa T, Matsumoto S, Sato S, Onodera J. An effective synthesis of isoorientin: the regioselective synthesis of a 6-C-glucosylflavone. *Carbohydr Res.* 2000;329(3):507-13. doi: 10.1016/S0008-6215(00)00226-3.
18. K peli E, Aslan M, G rb z I, Yesilada E. Evaluation of in vivo biological activity profile of isoorientin. *Z Naturforsch C J Biosci.* 2004;59(11-12):787-90. doi: 10.1515/znc-2004-11-1204.
19. Jorge AP, Horst H, de Sousa E, Pizzolatti MG, Silva FR. Insulinomimetic effects of kaempferitrin on glycaemia and on 14C-glucose uptake in rat soleus muscle. *Chem Biol Interact.* 2004;149(2-3):89-96. doi: 10.1016/j.cbi.2004.07.001.
20. Al-Dosari DI, Ahmed MM, Al-Rejaie SS, Alhomida AS, Ola MS. Flavonoid Naringenin Attenuates Oxidative Stress, Apoptosis and Improves Neurotrophic Effects in the Diabetic Rat Retina. *Nutrients.* 2017;9(10):1161. doi: 10.3390/nu9101161.
21. Gaikwad K, Dagle P, Choughule P, Joshi YM, Kadam VA Review on Some Nephroprotective Medicinal Plants. *Int J Pharm Sci Res.* 2012;3(7):1000-03.
22. Ko YH, Shim KY, Kim SK, Seo JY, Lee BR, Hur KH, et al. Lespedeza bicolor Extract Improves Amyloid Beta25-35-Induced Memory Impairments by Upregulating BDNF and Activating Akt, ERK, and CREB Signaling in Mice. *Planta Med.* 2019;85(17):1363-73. doi: 10.1055/a-1018-5402.
23. Thuy NTT, Lee JE, Yoo HM, Cho N. Antiproliferative Pterocarpan and Coumestans from *Lespedeza bicolor*. *J Nat Prod.* 2019;82(11):3025-32. doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b00567.
24. Do MH, Lee JH, Cho K, Kang MC, Subedi L, Parveen A, et al. Therapeutic Potential of *Lespedeza bicolor* to Prevent Methylglyoxal-Induced Glucotoxicity in Familial Diabetic Nephropathy. *J Clin Med.* 2019;8(8):1138. doi: 10.3390/jcm8081138.
25. Tovchiga OV, Rolik SM, Shtrygol SYu. Nephroprotective preparations: the review of the Ukrainian pharmaceutical market. *Ukr Biopharm J.* 2011;13(2):29-36.
26. Lee JH, Parveen A, Do MH, Lim Y, Shim SH, Kim SY. *Lespedeza cuneata* protects the endothelial dysfunction via eNOS phosphorylation of PI3K/Akt signaling pathway in HUVECs. *Phyto-medicine.* 2018;48:1-9. doi: 10.1016/j.phymed.2018.05.005.
27. Lee H, Kim SY, Lim Y. *Lespedeza bicolor* extract supplementation reduced hyperglycemia-induced skeletal muscle damage by regulation of AMPK/SIRT/PGC1 $\alpha$ -related energy metabolism in type 2 diabetic mice. *Nutr Res.* 2023;110:1-13. doi: 10.1016/j.nutres.2022.12.007.
28. Lee JK, Kang DG, Lee HS. Vascular relaxation induced by aqueous extract of *Lespedeza cuneata* via the NO-cGMP pathway. *J Nat Med.* 2012;66:17-24. doi: 10.1007/s11418-011-0546-6.
29. Kim Y, Lee H, Kim SY, Lim Y. Effects of *Lespedeza Bicolor* Extract on Regulation of AMPK Associated Hepatic Lipid Metabolism in Type 2 Diabetic Mice. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(12):599. doi: 10.3390/antiox8120599.
30. Park JE, Lee H, Kim SY, Lim Y. *Lespedeza bicolor* Extract Ameliorated Renal Inflammation by Regulation of NLRP3 Inflammasome-Associated Hyperinflammation in Type 2 Diabetic Mice. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(2):148. doi: 10.3390/antiox9020148.
31. Tarbeeva DV, Pisyagin EA, Menchinskaya ES, Berdyshev DV, Kalinovskiy AI, Grigorovich VP, et al. Polyphenolic Compounds from *Lespedeza bicolor* Protect Neuronal Cells from Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(4):709. doi: 10.3390/antiox11040709.
32. Alsawaf S, Alnuaimi F, Afzal S, Thomas RM, Chelakkot AL, Ramadan WS, et al. Plant Flavonoids on Oxidative Stress-Mediated Kidney Inflammation. *Biology (Basel).* 2022;11(12):1717. doi: 10.3390/biology11121717.
33. Vargas F, Romec n P, Garc a-Guill n AI, Wangesteen R, Vargas-Tendero P, Paredes MD, et al. Flavonoids in Kidney Health and Disease. *Front Physiol.* 2018;9:394. doi: 10.3389/fphys.2018.00394.
34. Lee SJ, Hossaine MD, Park SC. A potential anti-inflammation activity and depigmentation effect of *Lespedeza bicolor* extract and its fractions. *Saudi J Biol Sci.* 2016;23(1):9-14. doi: 10.1016/j.sjbs.2015.01.016.

Стаття надійшла до редакції 11.04.2024. – Дата першого рішення 17.04.2024. – Стаття подана до друку 13.05.2024