

*Katarzyna Antoniak¹, Wiesława Byłka²

Nefroprotekcjna aktywność ekstraktów i związków pochodzenia roślinnego. Część 3

Nephroprotective activity of extracts and compounds of medicinal plants origin. Part 3

¹Badacz niezależny, Łódź

²Badacz niezależny, Poznań

SUMMARY

This paper presents results supporting evidence of the nephroprotective effect of active compounds obtained from selected plant raw materials. Nephroprotective activity of flavonoids: silymarin, silibinin, cardamonin, luteolin, icariin (administered together with selenomethionine) in nephrotoxicity model induced by cisplatin, ciclosporin A or ochratoxin A in mice and in rats was proven. The protective impact of silymarin on the kidneys has been confirmed in one clinical trial on a small group of patients.

Computer modeling has assessed the nephroprotective potency of 96 flavonoids by examining their impact on interaction with organic cation transporter 2 (OCT2) after cisplatin administration. Among the tested compounds, the most protective effect in this area was the characteristics of pectolinarigenin, biochanin A, luteolin, chrysin, 6-hydroxyflavone, and 6-methylflavone. The pharmacophore model provided information on the relationship between flavonoid activity and their structure and would pave the way to predict the influence of flavonoids on OCT2.

The protective effect in the face of kidney damage was also assessed for several compounds from different chemical groups such as: rhein, berberine, eugenol, rosmarinic acid, resveratrol, ursolic acid after adenine, ethambutol, doxorubicin, tetrachloromethane, cisplatin, aristolochic acid or cyclophosphamide administration. In the renal fibrosis model experimentally induced with adenine, which is characteristic of end-stage organ failure, betulinic acid turned out to be active.

In our paper, we have also included results of a systematic review of the literature and meta-analyzed 152 articles from the year 2020, which tested nephroprotective effects of compounds from different chemical groups: phenylpropanoids, flavonoids, phenolic acids, terpenes, carotenoids, triterpenoid saponins, coumarins, iridoids, cyclitols, stilbenoids, unsaturated fatty acids, as well as extracts from selected plant materials.

Keywords: nephroprotection, compounds obtained from plant raw materials

STRESZCZENIE

W niniejszej części pracy zawarto dane literaturowe na temat działania ochronnego na nerki związków wyizolowanych z roślinnych surowców leczniczych. Udowodniono efekt nefroprotekcyny flawonoidów: sylimaryny, sylibiny, kardamoniny, luteoliny, ikaryny (przy podawaniu łącznie z selenometioniną) w modelu nefrotoksyczności wywołanej u szczurów i myszy cisplatyną, cyklosporyną A lub ochratoksyną A. Działanie nefroprotekcyjne sylimaryny potwierdzono w jednym badaniu klinicznym na niewielkiej grupie pacjentów. Metodą modelowania komputerowego posłużono się przy ocenie aktywności nefroprotekcynnej 96 związków flawonoidowych, badając ich oddziaływanie z kationowym transporterem leków 2 OCT2 po zastosowaniu cisplatyny. Wśród przebadanych związków najsilniejszy potencjał ochronny w tym zakresie cechował pektolinarygeninę, biochaninę A, luteolinę, chryzynę, 6-hydroksyflawon i 6-metyloflawon. Model farmakoforu dostarczył informacji na temat zależności między aktywnością i strukturą flawonoidów i pozwoliłby przewidzieć wpływ flawonoidów na OCT2.

Dokonano oceny działania ochronnego kilku związków z różnych grup chemicznych, takich jak: reina, berberyna, eugenol, kwas rozmarynowy, resweratrol, kwas ursolowy wobec adeniny, etambutolu, doksorubicyny, tetrachlorometanu, cisplatyny, kwasu arystolochowego lub cyklofosfamidu. W eksperymentalnym modelu zwłóknienia nerek, wywołanym adeniną, co jest charakterystyczne dla schyłkowej niewydolności narządu, aktywny okazał się kwas betulinowy.

W naszej pracy zawarliśmy wyniki analizy systematycznej i metaanalizy z 2020 roku, w którą włączono badania przedstawione w 152 pracach naukowych na temat działania protekcyjnego na nerki związków z grupy fenylopropanoidów, flawonoidów, kwasów fenolowych, związków terpenowych, karotenoidów, saponin triterpenowych, kumaryn, katechin, irydoidów, cyklitol, stilbenoidów, nienasyconych kwasów tłuszczowych, a także ekstraktów z wybranych surowców roślinnych.

Słowa kluczowe: nefroprotekcja, związki otrzymane z surowców roślinnych

Wstęp

Nerki są jednym z najważniejszych narządów w organizmie człowieka, odgrywającym zasadniczą rolę w utrzymaniu homeostazy. Ich podstawową funkcją jest produkcja moczu, z którym usuwanych jest wiele substancji chemicznych mogących toksycznie oddziaływać na tkanki organizmu. Nerki są narządem szczególnie podatnym na działanie różnych substancji, charakteryzującym się: wysokim przepływem krwi, aktywnością metaboliczną, występowaniem w przesączu wysokich stężeń substancji toksycznych wynikających z ich zdolności do zagęszczania moczu. Niekorzystne zmiany nasilają się, gdy nerki są niedokrwione lub uszkodzone. Niektóre czynniki, w tym leki, mogą przyczynić się do wystąpienia ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek, doprowadzając do niedokrwienia, niedotlenienia, stanu zapalnego i innych zmian w obrębie tego narządu. Związki wyizolowane z roślinnych surowców leczniczych wykazują działanie nefroprotekcjne, wynikające głównie z ich aktywności antyoksydacyjnej, diuretycznej i przeciwzapalnej, zapobiegając uszkodzeniom nerek i zaburzeniom ich funkcji. Wiele leków może przyczynić się do wystąpienia ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek. Upośledzony dopływ tlenu i składników odżywczych do nefronów nasila zapotrzebowanie na energię z powodu stresu oksydacyjnego i przyczynia się do rozwoju stanu zapalnego w odpowiedzi na zaburzoną równowagę redoks. W stanach przewlekłych często obserwuje się zmiany narządowe w postaci nacieków, zwłóknień, zaników cewek nerkowych, martwicy brodawek nerkowych i odczynów zapalnych.

Liczne badania związków wyizolowanych z roślinnych surowców leczniczych prowadzone były *in vivo* na zwierzętach (szczurach i myszach), a także na modelu zwierzęcym dania przegowanego oraz *in vitro* na komórkach nerkowych (HK-2 i HEK293). Stan toksyczny wywoływano cisplatyną, cyklofosfamidem, cyklosporyną A, doksorubicyną, etambutolem, a także adeniną, kwasem arystolochowym, ochratoksyną A i tetrachlorometanem. W typowaniu zróżnicowanych strukturalnie i funkcjonalnie flawonoidów na najsilniej zmniejszający cytotoksyczność indukowaną cisplatyną oraz w ustaleniu zależności między strukturą substancji a jej aktywnością zastosowano

model farmakoforu oceniający wpływ badanego związku na organiczny kationowy transporter 2 OCT2, będący nośnikiem leków kationowych.

Ze względu na znaczny udział stresu oksydacyjnego w patogenezie uszkodzenia nerek przedmiotem przedstawionych badań była ocena właściwości antyoksydacyjnych związana ze zdolnością do wychwytywania wolnych rodników, zasobami endogennych antyoksydantów: glutationu i enzymów antyoksydacyjnych (peroksydazy glutationowej, dysmutazy nadtlenkowej), a także aktywacją szlaku sygnalizacyjnego Nrf2. Autorzy przedstawionych eksperymentów pokazali wpływ badanych związków na przebieg cyklu komórkowego (apoptozę), a także na ekspresję białek uczestniczących w procesach komórkowych oraz przyczyniających się do rozwoju i/lub podtrzymywania stanu zapalnego, m.in. czynnika martwicy nowotworów TNF- α (ang. *tumor necrosis factor alpha*), jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (ang. *nuclear factor kappa B*), interleukin 1 β i 6. Uwzględniając istotność śródmiąższowego zapalenia nerek oraz proces włóknienia nerek prowadzące do schyłkowej niewydolności narządu, wskazano znaczenie aktywacji ścieżki sygnalizacyjnej TLR4/NF- κ B oraz oznaczania poziomu białek profibrotycznych.

W niniejszym artykule na uwagę zasługuje zamieszczenie wyników analizy systematycznej i metaanalizy 152 prac na temat związków i ekstraktów roślinnych, obdarzonych aktywnością nefroprotekcijną, której celem było wytypowanie grupy związków o potencjalnej aktywności ochronnej na nerki.

W bieżącej, trzeciej części pracy dotyczącej nefroprotekcyjnej aktywności substancji pochodzenia roślinnego przedstawiono wyniki prac zamieszczonych w dostępnej literaturze wykonanych z udziałem związków wyodrębnionych z surowców roślinnych.

Nefroprotekcja aktywność związków flawonoidowych

Sylimaryna, stanowiąca kompleks flawonolignanów, i sylibinina, jeden z jej głównych składników, odpowiadają za działanie hepatoprotekcyjne owocu ostropestu plamistego (*Silybum marianum fructus*). W kilku badaniach przedstawiono również ich rolę

nefroprotekcijną. Różne mechanizmy działania mogą wyjaśnić właściwości ochronne flawonoidów zarówno na nerki, jak i na wątrobę. Właściwości antyoksydacyjne w doświadczeniach *in vitro* (FRAP, DPPH, hamowanie hemolizy erytrocytów) (1) potwierdzono w licznych badaniach na zwierzętach. Sylimaryna redukowała uszkodzenie nerek spowodowane niedokrwieniem i reperfuzyą przez zwiększenie obniżonej aktywności dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej, a także wzrost antyoksydantów w osoczu i tkankach szczurów (2). Przeprowadzono także ocenę działania nefroprotekcijnego **sylibininy**. Infuzja sylibininy u szczurów poprzedzająca podanie cisplatyny znacznie zmniejszała jej toksyczne działanie na kłębuszki nerkowe (klirens kreatyniny, stężenie mocznika w surowicy) i kanalik nerkowe (wydzielanie enzymów rąbka szczoteczkiowego i magnezu). Wykazano także, że cytoprotekcyjny wpływ **sylibininy** na nerki w czasie podawania zwierzętom cytostatyku nie kolidował znacząco z jego aktywnością przeciwnowotworową (3).

Skutkiem ubocznym stosowania dużych dawek cisplatyny oprócz nefrotoksyczności jest szkodliwe działanie na miąższ wątroby. Grupa kontrolna otrzymywała dootrzewnowo sylimarynę rozpuszczoną w glikolu propylenowym (75/25 [v/v]) przez 5 kolejnych dni. Druga grupa przyjmowała iniekcje cisplatyny (7,5 mg/kg), trzecia – sylimarynę w dawce 100 mg/kg/dobowo przez 5 kolejnych dni, grupa czwarta pobierała codziennie przez 5 dni sylimarynę (100 mg/kg/dobę) godzinę przed iniekcją cisplatyny (7,5 mg/kg). Wyniki badań wskazywały na znaczące obniżenie hepatotoksyczności cisplatyny przez sylimarynę, a efekt korelował z działaniem antyoksydacyjnym przejawiającym się hamowaniem peroksydacji lipidów, ochroną zasobów glutationu, spadkiem ilości ALT i AST (enzymów wątrobowych: aminotransferazy alaminowej i aminotransferazy asparaginianowej) w osoczu, poziomu tlenu azotu NO i dialdehydu malonowego MDA w wątrobie oraz ze wzrostem aktywności enzymów neutralizujących wolne rodniki: dysmutazy ponadtlenkowej i peroksydazy glutationowej (4).

Wykonane zostało jedno badanie kliniczne oceniające możliwości zastosowania sylimaryny w celu zmniejszania toksycznego wpływu cisplatyny na nerki. Wynik badania wskazywał na to, że dostarczanie niskiej dawki sylimaryny w ciągu 2 tygodni może zmniejszać nefrotoksyczność cisplatyny. Do badania przystąpiło 60 pacjentów powyżej 18. roku życia z chorobą nowotworową i jednocześnie z prawidłową czynnością wątroby, wskaźnikiem GFR powyżej 60 ml/min i stężeniem kreatyniny poniżej 2 mg/dl. Jednej grupie podawano tabletki zawierające 140 mg sylimaryny

(w dwóch dawkach podzielonych) przez 7 dni przed wstrzyknięciem cisplatyny, a drugiej samą cisplatynę. Znaczne zmniejszenie azotu mocznika i kreatyniny w osoczu nastąpiło po 2 tygodniach w badanej grupie w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą tylko cisplatynę, w której w tym samym czasie wzrosły analizowane parametry (5).

Kardamonina jest dihydroksymetoksychalkonem obecnym w roślinach należących do rodziny imbirowatych *Zingiberaceae*, m.in. w alpinii lekarskiej (*Alpinia officinarum* Hance) i kardamonie indyjskim (*Amomum subulatum* Roxb.). Kardamonina podawana doustnie szczurom w dwóch dawkach: 10 i 30 mg/kg przez 2 tygodnie, tydzień przed pojedynczą aplikacją cisplatyny (7 mg/kg), powodowała zmniejszenie w sposób zależny od dawki: azotu mocznika, kreatyniny, peroksydacji lipidów, regenerację uszczuplonych zasobów glutationu i dysmutazy nadtlenkowej, a także obniżenie ekspresji NOX-1 (oksydazy NADPH), kaspazy 3 i wskaźnika Bax/Bcl-2 oraz podwyższenie obniżonego naskórkowego czynnika wzrostu EGF (ang. *epidermal growth factor*) w porównaniu z grupą kontrolną. Działanie przeciwzapalne flawonoidu polegało na zmniejszaniu poziomów tkankowych: IL-1 β , TNF- α , NF- κ B, indukowanej syntazy tlenu azotu iNOS (ang. *inducible nitric oxide synthase*), międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej ICAM-1 (ang. *intercellular adhesion molecule 1*) i białka chemotaktycznego monocytów MCP-1 (ang. *monocyte chemoattractant protein-1*). Dodatkowo kardamonina w dawce 25 μ M zwiększała aktywność cytotoksyczną cisplatyny w ludzkich liniach komórek nowotworowych: HeLa, HepG2, PC3 i HCT116 (6).

Luteolina, 3,4,5,7-tetrahydroksyflawon o działaniu przeciwzapalnym, antyoksydacyjnym i przeciwnowotworowym, występuje w owocach (jabłka, pomarańcze, jagody), warzywach (seler, brokuły, brukselka) i jest rozpowszechniona w wielu roślinach leczniczych (rumianek pospolity, szalwia lekarska, krwawnik pospolity). W postaci kapsułek w dawce 50 mg jest składnikiem suplementów diety. Okazała się także związkiem o działaniu nefroprotekcijnym. Krótkotrwałe stosowanie cisplatyny w dawce 20 mg/kg spowodowało u myszy ostre uszkodzenie nerek obejmujące: stan zapalny, aktywację białka supresorowego p53 i apoptozę komórek kanalików nerkowych. Luteolina aplikowana przez 3 dni (50 mg/kg) zmniejszała działania niepożądane poprzez wpływ hamujący na białka: p53, PUMA- α i Bcl-2 oraz na ekspresję kaspazy 3. Odwrócenie działań nefrotoksycznych objawiało się poprawą funkcji nerek, mniejszą ilością uszkodzeń komórek kanalików nerkowych, redukcją stresu oksydacyjnego i apoptozy (7). W innym eksperymencie luteolina podawana myszom dootrzewnowo raz dziennie

w dawce 10 mg/kg przez 3 dni po zaaplikowaniu pojedynczej dawki cisplatyny (10 lub 20 mg/kg) znacznie redukowała patologiczne zmiany w tkankach nerki, zmiany biochemiczne (azot mocznika, kreatynina), obniżała poziom pochodnej platyny w nerkach, zmniejszała stres oksydacyjny (glutation, 3-nitrotyrozyna, 4-hydroksynonenal) i stan zapalny (NF- κ B, TNF- α i COX-2), a także apoptozę w nerkach (białko p53, kaspaza 3) (8).

Ikaryna (ICA) jest flawonoidem występującym w gatunkach z rodzaju *Epimedium*. Jej aktywność wykazano w jednej z najczęściej diagnozowanych chorób w nefrologii, jakim jest przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek CTIN (ang. *chronic tubulointerstitial nephritis*), nazywane również cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek. Leczenie CTIN ma liczne ograniczenia, dla których rozwiązaniem może być nowatorskie podejście z zastosowaniem terapii uzupełniającej składającej się z **ikaryny** i **selenometioniny**. Ikaryna (ICA) charakteryzuje się działaniem przeciwzapalnym i tonizującym nerki, natomiast selenometionina (SeMet) posiada właściwości antyoksydacyjne i łagodzące objawy nefrotoksyczne pojawiające się m.in. po cisplatynie i cyklofosfamidzie. W przeprowadzonej pracy zastosowano obie substancje, aby ocenić ich działanie nefroprotekcjne w śródmiąższowym zapaleniu nerek. Trzydzieści myszy zostało podzielonych losowo na 5 grup: a (kontrolną), b (CTIN), c (CTIN + ICA; 20 mg/kg/dziennie), d (CTIN + SeMet; 0,4 mg mg/kg/dziennie) oraz e (CTIN + ICA + SeMet). Zwierzęta były traktowane nefrotoksycznymi substancjami: cyklosporyną A i ochratoksyną A przez 28 dni z/bez ICA i/lub SeMet przez kolejnych 14 dni. Komórki nabłonkowe kanalików nerkowych HK-2 także poddano działaniu cyklosporyny A i ochratoksyny A. ICA i/lub SeMet łagodziły CTIN przez spowalnianie trendów wzrostowych poziomu azotu mocznika we krwi, kreatyniny w osoczu, białkomoczu, ciężaru właściwego moczu, stopnia uszkodzenia tkanek i odkładania się kolagenu I. ICA i/lub SeMet nasilały także proliferację komórek oraz zmniejszały apoptozę i ekspresję białek związanych ze zwłóknieniem: transformującego czynnika wzrostu beta 1 (ang. *transforming growth factor β 1* – TGF- β 1) i aktywny mięśni gładkich (ang. *alpha-smooth muscle actin* – α -SMA). W przypadku większości parametrów, w tym wskaźników zwłóknienia, połączenie ICA i SeMet zapewniało zdecydowanie lepszą nefroprotekcję niż dla każdej z substancji zastosowanej osobno. Połączenie obu badanych związków przeciwdziałało nadekspresji receptora TLR4 i zmniejszało aktywację ścieżki sygnalizacyjnej TLR4/NF- κ B indukowanej przez CTIN (9).

Ocena nefroprotekcji flawonoidów w oparciu o badanie ich wpływu na kationowy transporter leków 2 (OCT2) metodą modelowania komputerowego

Na ochronny potencjał środków leczniczych może wpływać oddziaływanie flawonoidów z kationowym transporterem leków. Organiczny nośnik kationów 2 – OCT2 (ang. *organic cation transporter 2*) ulega głównie ekspresji w komórkach kanalików proksymalnych nerki, wpływając na farmakokinetykę leków kationowych i interakcje międzylekowe. Uczestniczy m.in. w wydzielaniu nerkowym cisplatyny, ifosfamid, metforminy, amantadyny, ranitydyny, memantyny i berberyny. Hamowanie transportera OCT2 może zwiększać potencjalne ryzyko interakcji. OCT2 reguluje także ekspozycję komórek kanalików proksymalnych na ksenobiotyki, bierze udział w wychwytywaniu i akumulacji leków, co w rezultacie może nasilać ich nefrotoksyczność i prowadzić do ostrego uszkodzenia nerek AKI (ang. *acute kidney injury*). Badanie i identyfikowanie potencjalnych inhibitorów OCT2 o niewielkiej toksyczności w produktach naturalnych, które mogłyby zmniejszać AKI, ma ogromną wartość, gdyż pozwoliłyby na przewidywanie interakcji zachodzących między lekami, dla których substratem jest OCT2 oraz na wskazanie potencjalnych nefroprotektorów. Interakcje, w których pośredniczy nośnik OCT2, mogą dotyczyć nie tylko oddziaływań międzylekowych, ale także interakcji między żywnością lub ziołami zawierającymi flawonoidy a stosowanymi lekami. Jest to klinicznie na tyle istotne, że flawonoidy charakteryzują się różnorodnością budowy i działania biologicznego, m.in. za pomocą transportera OCT2, oraz są szeroko dostępne w przyrodzie, występują w warzywach, owocach, lekach i suplementach diety.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* oceniano **wpływ 96 flawonoidów** na funkcjonowanie OCT2, a w rezultacie na uszkodzenia komórek kanalików nerkowych i nerek wywołane cisplatyną. Za pomocą modelu farmakoforu wyjaśniono natomiast zależność między strukturą i aktywnością flawonoidów a ich oddziaływaniem z OCT2.

Badanie cytotoksyczności przeprowadzono na ludzkiej embrionalnej linii komórek nerki HEK293 (ang. *human embryonic kidney 293*) stabilnie ekspresujących OCT2 (OCT2-HEK293). Cisplatyna (0-30 μ M) pełniła rolę substratu cytotoksycznego dla nośnika, a cymetydyna (300 μ M) była kontrolnym inhibitorem OCT2. Testowane flawonoidy w różnym stopniu zmniejszały wychwyt i cytotoksyczność cisplatyny. Jedynie po zastosowaniu pektolinaryngenu wzrost żywotności komórek był podobny do zaobserwowanego

po cymetydynie. Silniejsza aktywność hamująca pektolaryngeniny przejawiała się w obecności substancji cytotoksycznej w stężeniach 10-30 μM . W badaniu *in vivo* 45 myszy podzielono na grupy, którym podawano w pojedynczej dawce: chryzynę, biochaninę A, 6-metyloflawon, 6-hydroksyflawon, pektolaryngeninę (100 mg/kg), luteolinę (200 mg/kg) i wedelolakton (100 mg/kg) jako kontrolę pozytywną oraz cisplatynę (20 mg/kg) dootrzewnowo po 30 minutach od aplikacji flawonoidu. Nefrotoksyczność po przyjęciu cisplatyny zmniejszyła się w grupach, którym równocześnie dostarczano flawonoid lub wedelolakton. Spośród potencjalnych inhibitorów relatywnie silny efekt hamujący porównywalny do wedelolaktonu wykazywał 6-metyloflawon. W przeprowadzonych doświadczeniach 10 flawonoidów przejawiało znaczną aktywność hamującą (> 50%) wobec nośnika OCT2 w komórkach OCT2-HEK293. Wśród nich sześć związków: pektolaryngenina, biochanina A, luteolina, chryzyna, 6-hydroksyflawon i 6-metyloflawon najsilniej zmniejszało cytotoksyczność indukowaną cisplatyną. Ponadto w modelu uszkodzenia nerek, w którym flawonoidy w różnym stopniu redukowały poziom azotu mocznika i kreatyniny w osoczu, najsilniejszą aktywnością charakteryzował się 6-metyloflawon. Model farmakoforu pokazał, że w strukturze chemicznej związków flawonoidowych pierścień aromatyczny B, akceptory wiązań wodorowych w pozycji 1,4 oraz donory w pozycji 7 mogą odgrywać kluczową rolę w określaniu wpływu hamującego na OCT2 nieprzebadanych dotychczas związków oraz w modyfikowaniu ich budowy w celu uniknięcia uszkodzeń narządowych. Uzyskane rezultaty umożliwiają także przewidywanie ryzyka interakcji pomiędzy zawierającymi flawonoidy pokarmami lub ziołami a lekami oraz optymalizowanie struktury flawonoidów łagodzących ostre uszkodzenia nerek zależne od OCT2 (10).

Nefroprotekcjna aktywność związków z różnych grup chemicznych

Na **reinę**, związek z grupy antrachinonów, zwrócili uwagę Meng i wsp. (11) ze względu na jej korzystny wpływ na przebieg hiperurykემii i nefropatii mocznicowej. Odkładanie kryształków kwasu moczowego w nerkach stymuluje odpowiedź organizmu w postaci ostrego stanu zapalnego. Reina obecna w kłączach rzewienia dłoniastego *Rheum palmatum* L. (*Polygonaceae*) charakteryzuje się aktywnością przeciwzapalną, antyoksydacyjną i przeczyszczającą. Model hiperurykემii i nefropatii wywołano u myszy, podając im adeninę i etambutol. Reina znacznie zmniejszała poziom kwasu moczowego w osoczu, hamując

aktywność oksydazy ksantynowej i nasilając wydzielanie kwasu moczowego. Ponadto znacznie zmniejszała uszkodzenie nerek powstające w następstwie hiperurykემii, obniżała produkcję cytokin prozapalnych: IL-1 β , PGE2, TNF- α i hamowała ekspresję TGF- β 1.

Berberynę należącą do alkaloidów stosuje się jako suplement diety w celu regulacji metabolizmu, m.in. w podwyższonym poziomie glukozy i zaburzeniach lipidowych. Związek badano w modelu uszkodzenia nerek u szczurów wywołanym doksorubicyną. Efekt nefroprotekcyny berberyny wynikał z właściwości antyoksydacyjnych i wpływu na aktywację szlaku sygnalizacyjnego Nrf2 związanego ze stresem oksydacyjnym. Po 6 szczurów przydzielono do grupy kontrolnej oraz do grup, w których podawano berberynę BBR (100 mg/kg, *p.o.*), doksorubicynę DOX (15 mg/kg, *p.o.*), BBR + DOX oraz BBR + DOX + brusatol jako inhibitor Nrf2 (0,2 mg/kg, *i.p.*, 2 razy w tygodniu). Doksorubicynę DOX aplikowano w pojedynczej dawce w 10. dniu badania, berberynę BBR codziennie przez 3 tygodnie. Berberyna zmniejszała zwyrodnienie kanalików nerkowych, poprawiała parametry czynności nerek, redukowała podwyższony poziom NF- κ B p65, ilość wolnych rodników i nadtlenu lipidów oraz IL-6 i TNF- α , jak również poziom mRNA białka Bax i rozszczepionej kaspazy 3 u szczurów leczonych doksorubicyną. Ponadto zwiększała poziom glutationu i dysmutazy glutationowej, transkrypcję Bcl2 oraz aktywność Nrf2 w cytoplazmie i jądrze komórkowym, nie wpływając na poziom cytoplazmatycznego Keap1. Zmian tych nie zaobserwowano w obecności brusatolu, inhibitora Nrf2 (12).

Eugenol jest składnikiem wielu olejków eterycznych. Posiada zróżnicowaną aktywność biologiczną, m.in.: antyoksydacyjną, przeciwzapalną i przeciwzłóknieniową. Badanie Fathy i wsp. (13) przeprowadzono w modelu przewlekłego uszkodzenia nerek wywołanego tetrachlorometanem (CCl_4). W celu określenia mechanizmów możliwego działania nefroprotekcynowego eugenolu badaniami objęto 30 szczurów Wistar. Zwierzęta podzielono na 5 grup, którym przez 6 tygodni podawano preparaty: kontrolny, wywołujący toksyczność (CCl_4) i eugenol w dwóch dawkach. Pierwsza grupa (kontrolna) otrzymywała olej z oliwek (1 ml/kg, *i.p.*) 2 razy w tygodniu, druga grupa eugenol (100 mg/kg, *i.p.*) codziennie, trzecia grupa CCl_4 w oleju z oliwek (1 ml/kg, *i.p.*) w proporcji 1:1 (v/v) 2 razy w tygodniu, czwarta grupa CCl_4 w oleju z oliwek (1 ml/kg, *i.p.*) 2 razy w tygodniu i eugenol (10 mg/kg, *i.p.*) codziennie, piąta grupa CCl_4 w oleju z oliwek (1 ml/kg, *i.p.*) 2 razy w tygodniu i eugenol (100 mg/kg, *i.p.*) codziennie. Wyniki eksperymentu wskazywały, że eugenol w dawce 100 mg/kg znacznie

łagodził uszkodzenia indukowane przez CCl_4 i poprawiał zaburzone parametry pracy nerek (podwyższone poziomy kreatyniny i mocznika w osoczu) oraz zmniejszał zmiany histologiczne (kondensacja tkanki włóknistej). Ponadto obniżał nasilony stres oksydacyjny, stan zapalny i apoptozę u szczurów traktowanych CCl_4 , zmniejszając ilość oksydazy NADPH (NOX2, NOX4), markerów prozapalnych (IL-6, TNF- α) oraz parametrów proapoptotycznych (cyt c, kaspaza 3). Co istotne, u szczurów obciążonych działaniem CCl_4 eugenol ograniczał także ekspresję czynników TGF- β i pAkt w porównaniu z grupą kontrolną, co wskazuje na jego działanie przeciwzwłóknieniowe.

Kwas rozmarynowy jest związkiem polifenolowym o szerokim spektrum właściwości biologicznych, głównie przeciwzapalnej, przeciwwirusowej i przeciwbakteryjnej. Ze względu na działanie antyoksydacyjne był także badany pod kątem właściwości ochronnych w sytuacji uszkodzenia nerek przez cisplatynę. Kwas rozmarynowy podawano dożołądkowo myszom w dawkach 1, 2 i 5 mg/kg przez dwa kolejne dni, 48 godzin po iniekcji dootrzewnowej cisplatyny (13 mg/kg). Badana substancja znacznie łagodziła zmiany histopatologiczne, obniżała wzrost poziomu kreatyniny w osoczu i azotu mocznika we krwi wywołanych podaniem cisplatyny, a także ograniczyła stres oksydacyjny przejawiający się wzrostem 4-hydroksynonenalu (4-HNE), cytochromu P450 2E1 (CYP2E1) i ekspresji oksygenazy hemowej (HO-1) w nerkach. Wpływ kwasu rozmarynowego na przebieg procesu zapalnego wynikał z hamowania NF- κB i TNF- α , natomiast aktywność antyapoptotyczna z redukowaniem ekspresji p53, ufosforowanego p53 i aktywnej kaspazy 3 w nerkach. Wyniki badania pokazują, w jakich mechanizmach działania kwas rozmarynowy może redukować objawy stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego i apoptozy indukowanej przez cisplatynę w nerkach (14).

Resweratrol (Resv) i **kwas ursolowy (UA)** występujące m.in. w winogronach i skórkach jabłka stanowiły substancje użyte przez Dinga i wsp. (15) w modelu dania pręgowanego (*zebrafish model*) w celu ustalenia właściwości nefroprotecyjnych. Aby ocenić potencjał ochronny oraz określić zmiany zachodzące w nerkach i w krążeniu krwinek czerwonych, użyto dwóch transgenicznych linii dania pręgowanego (*zebrafish*): Tg(wt1b:EGFP) i (gata1:DsRed). Wyniki eksperymentu pokazują, że oba badane związki mogą łagodzić wady rozwojowe nerek spowodowane nefrotoksycznie działającym kwasem arystolochowym (AA) i poprawiać krążenie krwi. Analiza szybkości filtracji kłębuszkowej wykazała, że resweratrol (Resv) i kwas ursolowy (UA) przywracały czynność nerek (100% dla kontroli; 56,1% $\pm$ 17,3% dla AA; 80,2% $\pm$ 11,3%

dla Resv + AA oraz 83,1% $\pm$ 8,1% dla UA + AA, n = 15). Ponadto, dzięki badaniu metodą *real-time RT-PCR* pokazano, że wstępne podanie jednej z badanych substancji: resweratrolu lub kwasu ursolowego zmniejsza ekspresję genów prozapalnych.

Kwas betulinowy, który jest związkiem triterpenowym, pochodną betuliny, występującym w korze brzozy *Betula* spp., włączono do badań dotyczących chronicznych chorób nerek. Większość przewlekłych schorzeń nerek (PchN), niezależnie od początkowego charakteru, postępuje w kierunku schyłkowej niewydolności nerek, charakteryzującej się zwłóknieniem i nieodwracalnymi zmianami prowadzącymi do utraty czynności narządu. Skuteczne terapie z zastosowaniem środków pochodzenia roślinnego mogą mieć tu kluczowe znaczenie. Kwas betulinowy wykazuje korzystne działanie w wielu stanach chorobowych, m.in. o podłożu zapalnym. Ostatnio jest intensywnie badany pod kątem aktywności przeciwnowotworowej i neuroprotecyjnej. W przeprowadzonych eksperymentach wykazywał pozytywne działanie w opóźnieniu doświadczalnie wywołanego ostrego uszkodzenia nerek, a także w łagodzeniu zwłóknienia nerek wywołanego cukrzycą i zwłóknienia wątroby indukowanego chemicznie. Aby zweryfikować dotychczas opisane implikacje kwasu betulinowego na proces zwłóknienia, podjęto doświadczenie, w którym zmiany charakteryzujące przewlekłą niewydolność nerek wywołano u szczurów adeniną. W porównaniu z grupą kontrolną zwierzęta z dysfunkcją nerek znacznie mniej ważyły, a podawanie kwasu betulinowego nie powodowało istotnego przyrostu masy ciała. U chorych zwierząt zaobserwowano podwyższony poziom azotu mocznika, kreatyniny i kwasu moczowego w osoczu oraz wzrost markerów uszkodzenia nerek, takich jak: cystatyna C i lipokalina związana z żelatynazą neutrofilów NGAL (ang. *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*). W próbkach chorych zwierząt odnotowano ponadto wyraźnie zwiększony poziom białek profibrotycznych, takich jak: TGF- β , czynnik wzrostu tkanki łącznej CTGF (ang. *connective tissue growth factor*), fibronektyna, kolagen typu I i hydroksyprolina, wskazujące na postępującą odpowiedź zwłóknieniową. Przytoczone rezultaty zostały następnie uzupełnione wynikami badań histologicznych, w których uszkodzenie nerek i zwłóknienie były widoczne w postaci wyraźnych rozszerzeń (dylatacji) kanalików, zwyrodnień kłębuszków nerkowych i wakuolizacji z towarzyszącym odkładaniem się włókien kolagenowych. Niekorzystne zmiany w parametrach anatomicznych i czynnościowych nerek zostały znacznie zmniejszone u zwierząt, którym w czasie badania podawano kwas betulinowy, potwierdzając tym samym jego potencjał

nefroprotektyny i aktywność przeciwzwłóknieniową. Dzięki hamującemu wpływowi na produkcję białek profibrotycznych kwas betulinowy można traktować jako potencjalny środek pomocniczy opóźniający zwłóknienie nerek z równoczesną poprawą czynności narządu (16).

Ocena nefroprotektynnej aktywności wybranych związków, a także wyciągów roślinnych przedstawiona w przeglądzie systematycznym i metaanalizie prac naukowych

W 2020 roku Casanova i wsp. (17) przeprowadzili przegląd systematyczny i metaanalizę oparte na badaniach zaprezentowanych w 152 artykułach naukowych dotyczących pozytywnych rezultatów badań przedklinicznych, czyli nefroprotektynnego wpływu składników pochodzenia naturalnego i wyciągów roślinnych o właściwościach antyoksydacyjnych podawanych zwierzętom (szczury, myszy) doustnie i dootrzewnowo. Przedstawiono dawkę dobową, drogę podania i ilość potencjalnego nefroprotektora zastosowanego w doświadczeniu, a także czas badania, model badawczy, dawkę i sposób wprowadzania substancji toksycznej dla nerek (cisplatyny).

Wśród analizowanych produktów zostały wymienione m.in.: związki fenolowe: kwas chlorogenowy (3, 10 i 30 mg/kg, *p.o.*), kwas elagowy (10 mg/kg, *p.o.*), kwas ferulowy (50 mg/kg, *p.o.*), aldehyd cynamonowy (40 mg/kg, *p.o.*), kurkumina (50, 100, 120 i 200 mg/kg, *p.o.*), zingeron (25 i 50 mg/kg, *p.o.*); flawonoidy: dafnetyna (2,5, 5 i 10 mg/kg, *i.p.*; 50, 75 i 100 mg/kg, *p.o.*), hesperetyna (50 mg/kg, *i.p.*), kwercetyna (50 mg/kg, *p.o.*, *i.p.*), luteolina (10 mg/kg, *i.p.*), sylimaryna (100 mg/kg, *p.o.*, *i.p.*), trokserutyna (75 i 150 mg/kg, *p.o.*), wogonina (12,5, 25, 40 i 50 mg/kg, *i.p.*), nobiletyna (1,25, 2,5 i 5 mg/kg, *i.p.*), skutelareina (30 i 60 mg/kg, *p.o.*); katechiny: galusan epigallokatechiny (10, 30 i 100 mg/kg, *i.p.*), galusan epigallokatechiny z koenzymem Q10 (15 mg/kg, *i.p.* + 5 mg/kg, *i.p.*); stilbenoidy: resweratrol (30 mg/kg, *i.p.*); triterpeny: kwas arjunolikowy (20, 100 i 250 mg/kg, *p.o.*), kwas azjatykowy (50 i 100 mg/kg, *i.p.*), ginsenozyd-Re (G-Re) (25 mg/kg, *p.o.*), ginsenozyd-Rb3 (G-Rb3) (10 i 20 mg/kg, *p.o.*); karotenoidy: astaksantyna (25 i 75 mg/kg, *i.p.*), likopen (4 i 6 mg/kg, *p.o.*); irydoidy: oleuropeina (5, 10 i 20 mg/kg, *p.o.*); cyklitole: D-pinitol (10, 20 i 40 mg/kg, *p.o.*); kwasy tłuszczowe nienasycone: kwas dokozaheksaenowy (DHA) (12,5 mg, *p.o.*); oleje: olej rybi (2 ml/kg, *p.o.*), olej rybi z selenem w nanocząstkach (SeNPs) (2 ml/kg, *p.o.* + 0,5 mg/kg, *p.o.*) oraz sam selen w nanocząstkach

(SeNPs) (0,5 mg/kg, *p.o.*), olej z nasion czarnuszki siewnej *Nigella sativa* (2 ml/kg, *p.o.*); inne związki: N-acetylocysteina (50 mg/kg, *i.p.*), betaina (250 mg/kg, *p.o.*), fosfatydylocholina sojowa (Soy-PC) (12,5 mg, *p.o.*) i witamina E (100 mg/kg, *p.o.*).

Analizą zostały objęte ekstrakty z wybranych surowców roślinnych, m.in.: wyciąg etanolowy z kwiatów nagietka lekarskiego *Calendula officinalis* (300 mg/kg, *p.o.*), wyciąg wodny z kwiatów *Calendula officinalis* (300 mg/kg, *p.o.*), wyciąg metanolowy z korzeni heliotropu eichwaldii *Heliotropium eichwaldii* (200 i 400 mg/kg, *p.o.*), wyciąg etanolowy z liści brodzuski wiechowatej *Andrographis paniculata* (200 i 400 mg/kg, *p.o.*); ekstrakt etanolowy z kory storczykowca purpurowego *Bauhinia purpurea* (200 i 400 mg/kg, *p.o.*), sproszkowany korzeń opornika bulwiastego *Pueraria tuberosa* (1; 2 i 4 g, *p.o.*), a także miód Manuka (2,5 g/kg, *p.o.*) z leptospermum sztywnego *Leptospermum scoparium* i miód Talh (2,5 g/kg, *p.o.*) z akacji *Acacia gerrardii* Benth.

Zgodnie z wynikami metaanalizy najefektywniejszymi substancjami o największym potencjale nefroprotektynnym okazały się: etanolowy i wodny ekstrakt z kwiatów nagietka lekarskiego *Calendula officinalis*, metanolowy wyciąg z korzeni heliotropu eichwaldii *Heliotropium eichwaldii*, olej z nasion czarnuszki siewnej *Nigella sativa*, połączenie oleju rybiego z selenem w postaci nanocząstek (SeNPs), miody Manuka i Talh oraz pigułki QiShenYiQi (3,6 g/kg, *p.o.*) zawierające: korzeń traganka błoniastego, korzeń szalwii czerwonej i korzeń żeńszenia chińskiego. W metaanalizie zauważono, że niektóre aktywne nefroprotektynne składniki i wyciągi mogą być równie skuteczne po podaniu doustnym i dootrzewnowym, szczególnie kwercetyna (*i.p.*), wyciągi etanolowe i wodne z kwiatów nagietka lekarskiego *Calendula officinalis* (*p.o.*), kurkumina (*p.o.*), metanolowy ekstrakt z korzeni heliotropu eichwaldii *Heliotropium eichwaldii* (*p.o.*) i kwas arjunolikowy (*p.o.*). W badaniach przedklinicznych związki zawierające grupę tiolową, np. N-acetylocysteina, łagodziły nefrotoksyczność po cisplatynie ze względu na właściwości antyoksydacyjne i zapobieganie akwatacji wewnątrzkomórkowej, co nie znalazło jednak potwierdzenia w badaniach klinicznych. W przypadku wyciągów roślinnych rodzaj ekstrakcji i zastosowane rozpuszczalniki wpływały na ostateczne właściwości badanego produktu, co widoczne było m.in. dla wodnego i etanolowego ekstraktu z nagietka lekarskiego *Calendula officinalis*. Autorzy artykułu zwrócili także uwagę na to, że wyniki badań przedklinicznych mogą być rozbieżne z efektami klinicznymi, co może wiązać się z drogą podania badanego produktu. W badaniach

przedklinicznych preparat stosowany jest zarówno doustnie, jak i dootrzewnowo, podczas gdy dootrzewnowe podanie jest nietypowe w warunkach klinicznych. Z tego powodu rezultaty badań przedklinicznych nie zawsze mogą być odtwarzane w badaniach klinicznych. Teoretycznie wyższa biodostępność cechuje naturalne antyoksydanty dostarczane drogą dootrzewnową z powodu braku barier biologicznych i procesów degradacji, które mają miejsce po podaniu doustnym. Biorąc pod uwagę wyniki metaanalizy, wyższą skutecznością cechowały się produkty podawane *per os* niż drogą dootrzewnową, np. witamina E. W przypadku ekstraktu z kory storczykowca purpurowego *Bauhinia purpurea* i sylimaryny różnica była niewielka, natomiast dla kwercetyny wynik pozostał niejednoznaczny, pomimo tego, że związek wyróżnia się w badaniach właściwościami nefroprotekcijnymi zarówno w chemioterapii związków platyny, gdzie nie zmniejszał ich działania przeciwnowotworowego, jak również w nefropatii indukowanej substancjami kontrastowymi u pacjentów kardiologicznych.

Podsumowanie

W pracy zebrano dane literaturowe na temat działania ochronnego na nerki związków wyodrębnionych z surowców roślinnych. W większości prac ocenę aktywności nefroprotekcyjnej prowadzono na zwierzętach (szczury, myszy), a także na modelu zwierzęcym dania przegowanego oraz na ludzkich komórkach nerkowych (HK-2, HEK293), stosując jako czynnik nefrotoksyczny substancje przeciwnowotworowe: cisplatynę, cyklofosamid, doksorubicynę, immunosupresyjne: cyklosporynę A, mykotoksynę: ochratoksynę A i substancję przeciwprątkową: etambutol. Nefropatie wywoływano także doświadczalnie: adeniną, tetrachlorometanem i kwasem arystolochowym. Efekt nefroprotekcyny charakteryzował flawonoidy, takie jak: sylimaryna, sylibinina, luteolina, kardamonina i ikaryna. Zostało wykonane tylko jedno badanie kliniczne z udziałem sylimaryny i to na małej liczbie pacjentów. Potencjał nefroprotekcyny flawonoidów o różnych strukturach został oceniony w oparciu o badanie ich wpływu na OCT2 metodą modelowania komputerowego. Spośród przebadanych 96 związków flawonoidowych w ustanowionym modelu farmakoforu wytypowano substancje najsilniej zmniejszające cytotoksyczność indukowaną cisplatyną: pektolinaryngeninę, biochaninę A, luteolinę, chryzynę, 6-hydroksyflawon i 6-metyloflawon, jako potencjalnych inhibitorów transportera leków – OCT2. Na podstawie wyników zastosowanego modelu farmakoforu ustalono też pewne zależności między strukturą flawonoidów a ich hamującym działaniem na transporter OCT2, co może być przydatne

w projektowaniu i optymalizacji substratów OCT2 efektywnych m.in. w zmniejszeniu uszkodzeń nerek.

Potencjał ochronny w przypadku zaburzonej czynności nerek w wyniku intoksykacji wykazano także dla związków: z grupy alkaloidów (berberyna), antrachinonów (reina), fenylopropanoidów (eugenolu), estrów kwasu kawowego i hydroksydihydrokawowego (kwasu rozmarynowego), stilbenoidów (resweratrolu) i triterpenów (kwasu betulinowego i kwasu ursolowego).

Autorzy przytoczonych prac w swoich eksperymentach zwracali uwagę na wpływ badanych związków na aktywność enzymów antyoksydacyjnych, zasoby glutationu w komórkach, stopień peroksydacji lipidów i stan markerów dysfunkcji nerek (kreatynina, mocznik, kwas moczowy, NGAL). Oceniali poziom tkankowych białek związanych z procesem zapalnym: IL-1 β , IL-6, TNF- α , NF- κ B, iNOS, ICAM-1 i MCP-1. Przedmiotem badań był także stopień ekspresji kaspazy 3, białek p53, Bax i Bcl-2 włączonych w apoptozę komórek nerki oraz nasilenie aktywacji szlaku sygnalizacyjnego Nrf2 związanego ze stresem oksydacyjnym. W analizach obserwowano również zmiany w ekspresji receptora TLR4 pojawiające się w przebiegu śródmiąższowego zapalenia nerek. Ponadto brano pod uwagę szybkość filtracji kłębuszkowej i badania histopatologiczne obrazujące stopień uszkodzenia nerek. Duże znaczenie aplikacyjne może mieć natomiast zwrócenie uwagi na wykorzystanie oceny poziomu białek profibrotycznych: TGF- β , CTGF, fibronektyny, kolagenu typu I, hydroksyproliny i aktyny α -SMA w uszkodzeniach nerek. Udowodniono bowiem korzystne oddziaływanie kwasu betulinowego w niwelowaniu skutków zwłóknienia nerek eksperymentalnie wywołanego adeniną. Wynik świadczy o potencjalnej skuteczności związku w schyłkowej niewydolności narządu.

Analiza systematyczna i metaanaliza 152 prac na temat wykazujących nefroprotekcijną aktywność związków i ekstraktów roślinnych także nie doprowadziła do wytypowania jednej grupy związków o potencjalnej aktywności. Najsilniejsze działanie odnotowano po podaniu doustnym i dootrzewnowym takich substancji i ekstraktów, jak: kwercetyna, wyciągi etanolowe i wodne z kwiatów *Calendula officinalis*, kurkumina, metanolowy ekstrakt z korzeni *Heliotropium eichwaldii* i kwas arjunolikowy. Na podstawie przeprowadzonej analizy dotychczasowych eksperymentów opisanych w cytowanych pracach, oceniających aktywność nefroprotekcijną różnych pochodnych, nie można powiązać działania ze strukturą związków ani z ich przynależnością do danej grupy chemicznej. Wydaje się, że działanie nefroprotekcjne związków pochodzenia roślinnego najbardziej koreluje z ich właściwościami

antyoksydacyjnymi, przeciwapoptotycznymi, przeciwzapalnymi i aktywnością przeciwzwłóknieniową. Niektóre ze związków nefroprotektoryjnych, np. silymaryna, berberyna, kwas ursolowy, kwas betulinowy, resweratrol, luteolina i ikaryna, stanowią składniki

preparatów farmaceutycznych stosowanych w terapiach innych chorób, więc wykazana w przedstawionych badaniach aktywność może poszerzać potencjał leczniczy tych związków o działanie ochronne na nerki.

Piśmiennictwo

1. Asghar Z, Masood Z. Evaluation of antioxidant properties of silymarin and its potential to inhibit peroxy radicals *in vitro*. Pak J Pharm Sci 2008; 21(3):249-54.
2. Turgut F, Bayrak O, Catal F i wsp. Antioxidant and protective effects of silymarin on ischemia and reperfusion injury in the kidney tissues of rats. Int Urol Nephrol 2008; 40(2):453-60.
3. Bokemeyer C, Fels LM, Dunn T i wsp. Silibinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamide anti-tumour activity. Br J Cancer 1996; 74(12):2036-41.
4. Mansour HH, Hafez HF, Fahmy NM. Silymarin modulates Cisplatin-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats. J Biochem Mol Biol 2006; 39(6):656-61.
5. Momeni A, Hajigholami A, Geshnizjani S i wsp. Effect of silymarin in the prevention of Cisplatin nephrotoxicity, a clinical trial study. J Clin Diagn Res 2015; 9(4):OC11-3.
6. El-Naga RN. Pre-treatment with cardamomin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats: impact on NOX-1, inflammation and apoptosis. Toxicol Appl Pharmacol 2014; 274(1):87-95.
7. Kang KP, Park SK, Kim DH i wsp. Luteolin ameliorates cisplatin-induced acute kidney injury in mice by regulation of p53-dependent renal tubular apoptosis. Nephrol Dial Transplant 2011; 26(3):814-22.
8. Domitrović R, Cvijanović O, Pužel EP i wsp. Luteolin ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity in mice through inhibition of platinum accumulation, inflammation and apoptosis in the kidney. Toxicology 2013; 310:115-23.
9. Hou L, Lin Z, Xu A i wsp. Combined protective effects of icariin and selenomethionine on novel chronic tubulointerstitial nephropathy models *in vivo* and *in vitro*. Br J Nutr 2022; 127(1):12-22.
10. Tan H, Wang F, Hu J i wsp. Inhibitory interaction of flavonoids with organic cation transporter 2 and their structure-activity relationships for predicting nephroprotective effects. J Appl Toxicol 2023; 43(10):1421-35.
11. Meng Z, Yan Y, Tang Z i wsp. Anti-hyperuricemic and nephroprotective effects of rhein in hyperuricemic mice. Planta Med 2015; 81(4):279-85.
12. Alagal RI, AlFaris NA, Alshammari GM i wsp. The protection afforded by Berberine against chemotherapy-mediated nephropathy in rats involves regulation of the antioxidant axis. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2023; 132(1):98-110.
13. Fathy M, Abdel-Latif R, Abdelgwad YM i wsp. Nephroprotective potential of eugenol in a rat experimental model of chronic kidney injury; targeting NOX, TGF- β , and Akt signaling. Life Sci 2022; 308:120957.
14. Domitrović R, Potočnjak I, Crnčević-Orlić Z i wsp. Nephroprotective activities of rosmarinic acid against cisplatin-induced kidney injury in mice. Food Chem Toxicol 2014; 66:321-8.
15. Ding YJ, Sun CY, Wen CC i wsp. Nephroprotective role of resveratrol and ursolic acid in aristolochic acid intoxicated zebrafish. Toxins (Basel) 2015; 7(1):97-109.
16. Sharma A, Thakur R, Lingaraju MC i wsp. Betulinic acid attenuates renal fibrosis in rat chronic kidney disease model. Biomed Pharmacother 2017; 89:796-804.
17. Casanova AG, Hernández-Sánchez MT, Martínez-Salgado C i wsp. A meta-analysis of preclinical studies using antioxidants for the prevention of cisplatin nephrotoxicity: implications for clinical application. Crit Rev Toxicol 2020; 50(9):780-800.

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 6.04.2023

zaakceptowano/accepted: 27.04.2023

Adres/address:
*dr n. farm. Katarzyna Antoniak
e-mail: antoniakkatarzyna@wp.pl